

«MANOBRAS A), B), C), D), E) e F)

Permiso clases A1 e A
Motos de roda grande
(a partir de 16 polgadas)»

«MANOBRA L)

L. CAMBIO DE SENTIDO DA MARCHA

65% ou de xiro dun turismo de tipo medio ou dun cuatriciclo lixeiro de tipo medio»

Disposición transitoria única. *Motocicletas que se utilizan nas probas de control de aptitudes e comportamentos para o permiso das clases A1 e A.*

As motocicletas que ata a data de publicación no «Boletín Oficial del Estado» desta orde se estean utilizando nas probas de control de aptitudes e comportamentos para a obtención do permiso de condución das clases A1 e A, poderán seguir utilizándose nas ditas probas durante os tres anos seguintes á entrada en vigor desta orde, aínda que non cumpran os requisitos exixidos nesta.

Disposición derogatoria única. *Derrogación normativa.*

Quedan derogadas cantas disposicións de igual ou inferior rango se opoñan ao disposto nesta orde.

Disposición derradeira única. *Entrada en vigor.*

Esta orde entrará en vigor o día 1 de setembro de 2008.

Madrid, 31 de xullo de 2008.–O ministro do Interior, Alfredo Pérez Rubalcaba.

MINISTERIO DA PRESIDENCIA

13682 REAL DECRETO 1246/2008, do 18 de xullo, polo que se regula o procedemento de autorización, rexistro e farmacovixilancia dos medicamentos veterinarios fabricados industrialmente. («BOE 193, do 11-8-2008.»)

A normativa actual en materia de medicamentos veterinarios contribuíu a que no mercado se atopen medicamentos con probadas garantías de calidade, seguranza e eficacia. Porén, á luz da experiencia adquirida, a Unión Europea considerou necesario adoptar novas medidas para favorecer o funcionamento do mercado interior, sen esquecer en ningún momento a consecución da protección da saúde humana, da saúde animal, da protección do ambiente fronte aos posibles danos causados polo uso dos medicamentos veterinarios e da aseguranza do benestar animal, para o cal se avanza na incorporación de criterios e procedementos harmonizados para a avaliación e autorización de medicamentos e se afonda en medidas orientadas á avaliación continuada da súa seguranza.

No ámbito dos medicamentos veterinarios ten especial relevancia que o tempo de espera sexa suficiente para eliminar os perigos que os residuos presenten para a saúde, segundo o disposto no Regulamento (CEE) número 2377/1990, do Consello, do 26 de xuño de 1990, polo que se establece un procedemento comunitario de fixación dos niveis máximos de residuos de medicamentos veterinarios nos alimentos de orixe animal.

A Lei 29/2006, do 26 de xullo, de garantías e uso racional dos medicamentos e produtos sanitarios, recolle estes criterios e procedementos, e é o instrumento polo que se traspoñen, en gran parte, as últimas disposicións comunitarias sobre os medicamentos. Débese ter en conta que os medicamentos veterinarios son un elemento clave no mantemento da gandaría nun estado sanitario adecuado para o seu desenvolvemento, no marco da Lei 8/2003, do 24 de abril, de sanidade animal, para o cal é imprescindible que os medicamentos veterinarios dispoñibles cumpran cos requisitos e garantías de calidade, seguranza e eficacia.

As últimas disposicións comunitarias son a Directiva 2004/28/CE, do Parlamento Europeo e do Consello, do 31 de marzo, que modifica a Directiva 2001/82/CE, do Parlamento Europeo e do Consello, do 6 de novembro, pola que se establece un código comunitario sobre medicamentos veterinarios, que harmoniza e recompila nun só texto a normativa comunitaria sobre medicamentos veterinarios, e a Directiva 2006/130/CE, da Comisión, do 11 de decembro, pola que se aplica a Directiva 2001/82/CE canto ao establecemento de criterios de excepción respecto ao requisito de prescrición veterinaria para determinados medicamentos veterinarios destinados a animais produtores de alimentos.

A transposición da Directiva 2001/82/CE, modificada pola Directiva 2004/28/CE no que se refire ao ámbito de aplicación deste real decreto, implica a derogación, entre outras normas, de gran parte do Real decreto 109/1995, do 27 de xaneiro, sobre medicamentos veterinarios. A modificación afecta unha gran cantidade de preceptos, polo que se fai necesaria a elaboración dunha nova disposición que integre a norma orixinaria e as súas modificacións.

Este real decreto traspón, case na súa totalidade, as directivas comunitarias anteriormente citadas.

Os aspectos fundamentais da Directiva 2001/82/CE, modificada pola Directiva 2004/28/CE obxecto de transposición neste real decreto, refírense á necesidade de mellorar o funcionamento dos procedementos de autorización de medicamentos veterinarios, polo que se revisou o procedemento de autorización nacional e especialmente o de recoñecemento mutuo, co fin de reforzar a posibilidade de cooperación entre Estados membros. Así mesmo e co mesmo fin, créase un novo procedemento de autorización comunitario denominado descentralizado e establécense garantías de confidencialidade na avaliación, transparencia e publicidade das resolucións.

A necesidade de garantir un adecuado seguimento dos efectos terapéuticos e do perfil de seguranza de cada novo medicamento fai que a autorización de comercialización se deba renovar cinco anos despois de concedida. Unha vez ratificada esa autorización, o período de validez debe ser, normalmente, ilimitado, sen prexuízo da continuada avaliación dos riscos a través de sistemas adecuados de farmacovixilancia e de estudos de utilización de medicamentos en condicións reais de uso.

Por outra parte, o marco lexislativo europeo prevé a posibilidade de que un medicamento autorizado non sexa comercializado, establecendo que toda autorización que non faga efectiva a comercialización do medicamento durante tres anos consecutivos perda a validez. Non obstante, débense establecer excepcións a esta norma cando estean xustificadas por razóns de saúde pública, sanidade animal, interese xeral ou outras circunstancias excepcionais que sexan consideradas como tales pola Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios.

Co fin de aplicar os mesmos criterios na tipificación das modificacións da autorización de comercialización dos procedementos comunitarios ás modificacións das autorizacións de comercialización nacionais, adóptase o Regulamento (CE) número 1084/2003, da Comisión, do 3 de xuño, relativo ao exame das modificacións dos termos das autorizacións de comercialización de medicamentos para uso

humano e medicamentos veterinarios concedidas pola autoridade competente dun Estado membro.

Outro aspecto fundamental do medicamento veterinario é a súa identificación e a información que debe constar na etiquetaxe e no prospecto, como garantía do seu correcto emprego, promovendo a seguraza e a eficacia na súa utilización. A citada Directiva 2001/82/CE modificada pola Directiva 2004/28/CE, canto á etiquetaxe e ao prospecto, persegue definir normas comúns na materia, deixando unha ampla marxe de dispoñibilidade ás lexislacións nacionais, sobre todo no relacionado coas garantías de autenticidade e correcta identificación, para garantir un elevado nivel de protección dos usuarios e permitir o uso correcto dos medicamentos a partir dunha información completa e comprensible.

As materias reguladas neste real decreto traspoñen gran parte da Directiva 2001/82/CE, modificada pola Directiva 2004/28/CE, ben que os títulos IV, VI e parcialmente os títulos VIII e X non foron obxecto desta transposición por quedar fóra do ámbito de aplicación desta norma a fabricación, importación, posesión, distribución e dispensación dos medicamentos veterinarios.

Na Lei 29/2006, do 26 de xullo, créase o Sistema Español de Farmacovixilancia de Medicamentos Veterinarios. Neste real decreto establécense as obrigas de cada un dos axentes implicados nesta estrutura cuxo obxectivo é proporcionar de forma continuada a mellor información posible sobre a seguraza dos medicamentos veterinarios. Posibilitase así a adopción das medidas oportunas co fin de asegurar que os medicamentos dispoñibles no mercado presenten unha relación beneficio-risco favorable para os animais e usuarios nas condicións de uso autorizado. Créase o Comité Técnico de Farmacovixilancia Veterinaria como órgano de coordinación en materia de farmacovixilancia. Finalmente, a Comisión Europea elaborou e publicou as directrices contidas no volume 9A das normas sobre medicamentos na Unión Europea que serán de aplicación para o exercicio da farmacovixilancia dos medicamentos veterinarios, así como as súas sucesivas actualizacións.

Como anexo I inclúese a estrutura e contido do expediente de rexistro, é dicir, todos requisitos administrativos e técnicos que deben acompañar a solicitude de autorización de comercialización.

Nos anexos II e III establécense o contido da ficha técnica e do prospecto e da etiquetaxe, respectivamente.

Este real decreto adóptase en desenvolvemento da Lei 29/2006, do 26 de xullo, e ten carácter de lexislación de produtos farmacéuticos para os efectos previstos no artigo 149.1.16.^a da Constitución española, garantindo, no que concirne ao tratamento dos datos persoais, o respecto á Lei orgánica 15/1999, do 13 de decembro, de protección de datos de carácter persoal, e a súa normativa de desenvolvemento.

Na elaboración desta disposición foron oídos os sectores afectados e consultadas as comunidades autónomas.

Na súa virtude, por proposta dos ministros de Sanidade e Consumo e de Medio Ambiente, e Medio Rural e Mariño, coa aprobación previa da ministra de Administracións Públicas, de acordo co Consello de Estado e logo de deliberación do Consello de Ministros na súa reunión do día 18 de xullo de 2008,

DISPONGO:

CAPÍTULO I

Disposicións xerais

Artigo 1. *Obxecto.*

Este real decreto ten por obxecto regular os medicamentos de uso veterinario fabricados industrialmente ou

en cuxa fabricación interveña un proceso industrial e, en particular:

- a) Os requisitos da solicitude para a autorización de comercialización.
- b) Os procedementos de autorización, suspensión e revogación da autorización, así como das modificacións das condicións de autorización.
- c) A ficha técnica, a etiquetaxe e o prospecto.
- d) As condicións particulares para determinadas clases de medicamentos.
- e) As obrigas do titular.
- f) Os procedementos comunitarios.
- g) A farmacovixilancia.
- h) A inscrición no Rexistro de Medicamentos, incluídos os medicamentos especiais regulados no capítulo IV.

Artigo 2. *Definicións.*

1. Para os efectos deste real decreto entenderase por:

a) Medicamento veterinario ou de uso veterinario: toda substancia ou combinación de substancias que se presente como posuidora de propiedades curativas ou preventivas con respecto ás enfermidades animais, ou que se lle poida administrar ao animal co fin de restablecer, corrixir ou modificar as súas funcións fisiolóxicas exercendo unha acción farmacolóxica, inmunolóxica ou metabólica, ou de establecer un diagnóstico clínico veterinario.

b) Principio activo: toda materia, calquera que sexa a súa orixe –humana, animal, vexetal, química ou doutro tipo–, á cal se lle atribúe unha actividade apropiada para constituír un medicamento.

c) Excipiente: aquela materia que, incluída nas formas galénicas, se lles engade aos principios activos ou ás súas asociacións para servirles de vehículo, posibilitar a súa preparación e estabilidade, modificar as súas propiedades organolépticas ou determinar as propiedades físico-químicas do medicamento e súa biodispoñibilidade.

d) Materia prima: toda substancia –activa ou inactiva– empregada na fabricación dun medicamento, xa permaneza inalterada, se modifique ou desapareza no transcurso do proceso.

e) Forma galénica ou forma farmacéutica: a disposición a que se adaptan os principios activos e excipientes para constituír un medicamento. Defínese pola combinación da forma en que o produto farmacéutico é presentado polo fabricante e a forma en que é administrada.

f) Premestura para pensos medicamentosos: todo medicamento veterinario preparado de antemán con vistas á fabricación ulterior de pensos medicamentosos.

g) Pensos medicamentosos: toda mestura de premestura medicamentosa e de pensos preparada previamente á súa comercialización como tal penso medicamentoso e destinada a ser administrada aos animais sen transformación, en razón das propiedades curativas, preventivas ou doutras propiedades do medicamento mencionadas na letra a).

h) Medicamento veterinario inmunolóxico: un medicamento veterinario administrado aos animais con obxecto de inducir unha inmunidade activa ou pasiva, ou de diagnosticar o estado de inmunidade.

i) Tempo de espera: o período de tempo necesario entre a última administración do medicamento veterinario a un animal, nas condicións normais de emprego e segundo o disposto neste real decreto, e a obtención de produtos alimenticios do dito animal, co fin de protexer a saúde pública, garantindo que estes produtos alimenticios non conteñan residuos en cantidades que superen os límites máximos de residuos de substancias activas fixados de conformidade co Regulamento (CEE) número 2377/1990, do Consello, do 26 de xuño, polo que se esta-

blece un procedemento comunitario de fixación dos límites máximos de residuos dos medicamentos veterinarios en alimentos de orixe animal.

j) Denominación común: a denominación oficial española (DOE) atribuída a cada principio activo pola Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios, no seu defecto, a denominación común internacional (DCI) recomendada pola Organización Mundial da Saúde ou, no seu defecto, a denominación común usual.

A denominación oficial española deberá ser igual, ou o máis aproximada posible, salvadas as necesidades lingüísticas, á denominación común internacional fixada pola Organización Mundial da Saúde.

k) Dosificación/concentración: o contido de principios activos expresado en cantidade por unidade de toma, de volume ou de peso en función da presentación.

l) Acondicionamento primario: o envase ou calquera outra forma de acondicionamento que se encontre en contacto directo co medicamento.

m) Embalaxe exterior: a embalaxe en que se coloca o acondicionamento primario.

n) Etiquetaxe: a información que figura na embalaxe exterior ou no acondicionamento primario.

ñ) Ficha técnica ou resumo de características do produto: documento dirixido aos profesionais sanitarios, acordado entre a autoridade competente e o titular da autorización de comercialización do medicamento, que contén a información necesaria sobre como utilizar o medicamento de forma segura e eficaz e as condicións de seguranza para as cales o medicamento veterinario foi autorizado.

o) Prospecto: a información escrita dirixida ao usuario, que acompaña o medicamento.

p) Presentación: cada unha das combinacións en que o medicamento é disposto para a súa utilización, incluíndo composición, forma farmacéutica, dose e formato.

q) Formato: número de unidades contidas no envase e/ou no seu contido.

r) Reaccións adversas: calquera reacción a un medicamento veterinario que sexa nociva e involuntaria e que teña lugar en resposta a doses que se apliquen normalmente nos animais para a profilaxe, o diagnóstico ou tratamento de enfermidades, ou para restablecer, corrixir ou modificar funcións fisiolóxicas.

s) Reacción adversa en persoas: calquera reacción que sexa nociva e involuntaria e que teña lugar nun ser humano tras a exposición a un medicamento veterinario.

t) Reacción adversa grave: calquera reacción adversa que ocasione a morte, poida pór en perigo a vida, ocasione unha discapacidade ou invalidez significativa ou constitúa unha anomalía conxénita ou defecto de nacemento, ou ocasione síntomas permanentes ou prolongados nos animais tratados.

u) Reacción adversa inesperada: calquera reacción adversa cuxa natureza, gravidade ou consecuencias non sexan coherentes co resumo das características do produto.

v) Informe periódico de seguranza: o informe periódico que contén os rexistros a que se refire o artigo 66.g).

x) Estudo de supervisión posterior á comercialización: un estudo farmacopeizootiolóxico ou un ensaio clínico efectuado de conformidade cos termos da autorización e realizado co propósito de identificar ou investigar un perigo para a seguranza relativo a un medicamento veterinario autorizado.

y) Uso non previsto: o uso dun medicamento veterinario que non se axusta á ficha técnica do produto, incluídos o uso incorrecto e o abuso grave do produto.

z) Medicamento homeopático veterinario: o obtido a partir de substancias denominadas cepas homeopáticas, consonte un procedemento de fabricación homeopático

descrito na Farmacopea Europea, ou na Real Farmacopea Española ou, no seu defecto, nunha farmacopea utilizada de forma oficial nun país da Unión Europea. Un medicamento homeopático veterinario poderá conter varios principios activos.

2. Así mesmo, entenderase por:

a) Gases medicinais: é o gas ou mestura de gases destinado a entrar en contacto directo co organismo animal e que, actuando principalmente por medios farmacolóxicos, inmunolóxicos ou metabólicos, se presente dotado de propiedades para previr, diagnosticar, tratar, aliviar ou curar enfermidades ou doenzas. Considéranse gases medicinais os utilizados en terapia de inhalación, anestesia, diagnóstico «in vivo» ou para conservar e transportar órganos, tecidos e células destinados ao transplante, sempre que estean en contacto con eles.

Entenderase por gases medicinais licuados, o oxíxeno líquido, nitróxeno líquido e protóxido de nitróxeno líquido, así como calquera outro que con similares características e utilización se poida fabricar no futuro.

b) Titular da autorización de comercialización: é a persoa física ou xurídica responsable da comercialización do medicamento para o cal obtivo a preceptiva autorización de comercialización. Para tal efecto inscribírase no rexistro de titulares de autorización de comercialización.

c) Representante do titular da autorización de comercialización: a persoa física ou xurídica, normalmente coñecida como representante local, designada polo titular da autorización de comercialización para representalo en España.

d) Riscos relacionados co uso do medicamento:

1.º Calquera risco relativo á calidade, seguranza e eficacia do medicamento veterinario polo que respecta á saúde humana e á sanidade animal.

2.º Calquera risco de efectos non desexados no ambiente.

e) Relación beneficio-risco: unha avaliación dos efectos terapéuticos positivos do medicamento veterinario en relación cos riscos arriba descritos.

f) Sistema Español de Farmacovixilancia de Medicamentos Veterinarios: o sistema que ten por obxecto a identificación, cuantificación, avaliación e prevención dos riscos do uso dos medicamentos veterinarios, así como o seguimento dos posibles efectos adversos destes nos animais, nas persoas o no ambiente, así como a súa presunta falta de eficacia e a detección de tempos de espera inadecuados.

g) Abuso dun medicamento: o uso excesivo intencionado, persistente ou esporádico dun medicamento veterinario que se ve acompañado de efectos nocivos físicos ou de comportamento.

h) Boas prácticas de farmacovixilancia veterinaria: conxunto de normas ou recomendacións destinadas a garantir a autenticidade e a calidade dos datos recollidos en farmacovixilancia veterinaria, que permitan avaliar en cada momento os riscos atribuíbles ao medicamento veterinario, a confidencialidade das informacións relativas á identidade das persoas que sufrisen ou notificasen as reaccións adversas, así como a identidade das persoas implicadas nas supostas reaccións adversas, e o uso de criterios uniformes na avaliación das notificacións e na xeración de sinais de alerta.

i) Extensión de liña: a segunda e sucesivas solicitudes de autorización e inscrición no rexistro doutras formas farmacéuticas, vías de administración e doses dun medicamento xa autorizado, así como aquelas modificacións que requiran a presentación dunha nova solicitude de autorización, de acordo coa norma europea que regula as modificacións de autorización de medicamentos outorgadas pola autoridade competente dun Estado membro.

Así mesmo, a ampliación dunha autorización de comercialización a novas especies de destino.

j) Medicamento veterinario xenérico: o medicamento que teña a mesma composición cualitativa e cuantitativa en principios activos e a mesma forma farmacéutica, e cuxa bioequivalencia co medicamento de referencia fose demostrada por estudos adecuados de biodisponibilidade.

Artigo 3. *Ámbito de aplicación.*

1. Este real decreto é de aplicación aos medicamentos veterinarios, incluídas as pre mesturas medicamentosas, fabricados industrialmente ou en cuxa fabricación interveña un proceso industrial.

2. Este real decreto non é de aplicación no referido ás solicitudes, á avaliación e autorización para os medicamentos relacionados no anexo I do Regulamento (CE) número 726/2004, do Parlamento Europeo e do Consello, do 31 de marzo, polo que se establecen procedementos comunitarios para a autorización e supervisión de medicamentos de uso humano e veterinario e polo que se crea a Axencia Europea de Medicamentos. Non obstante, si será de aplicación en canto á obriga de comunicación de posta no mercado e inclusión de oficio no Rexistro de Medicamentos.

3. Quedan fóra do ámbito de aplicación deste real decreto:

a) Os pensos medicamentosos, regulados no Real decreto 157/1995, do 3 de febreiro, polo que se establecen as condicións de preparación, de posta no mercado e de utilización dos pensos medicamentosos, que só se poderán preparar a partir de pre mesturas medicamentosas que recibisen unha autorización de comercialización conforme este real decreto;

b) Os medicamentos veterinarios a base de isótopos radioactivos;

c) Os aditivos regulados polo Regulamento (CE) número 1831/2003, do Parlamento Europeo e do Consello, do 22 de setembro, sobre os aditivos na alimentación animal;

d) Os medicamentos de uso veterinario destinados a probas de investigación e desenvolvemento clínico, que se rexerán pola súa normativa específica;

e) Os medicamentos preparados en farmacia de acordo cunha prescrición veterinaria destinada a un animal determinado ou a un grupo reducido de animais, denominados fórmulas maxistrais;

f) Os medicamentos preparados en farmacia de acordo coas indicacións dunha farmacopea e destinados a ser entregados directamente ao usuario final, denominados preparados oficinais;

g) As autovacinas.

Artigo 4. *Carácter da autorización de comercialización.*

1. Ningún medicamento veterinario fabricado industrialmente, ou en cuxa fabricación interveña un proceso industrial, poderá ser posto no mercado sen a autorización previa de comercialización outorgada pola Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios ou pola Comisión Europea e a inscrición no Rexistro de Medicamentos, de acordo cos procedementos establecidos para cada caso.

Toda modificación, transmisión, suspensión ou revogación da autorización de comercialización dun medicamento veterinario deberá ser autorizada e constar no Rexistro de Medicamentos que, para estes efectos, terá, do mesmo xeito ca a inscrición, carácter constitutivo, salvo no caso dos medicamentos autorizados pola Comisión Europea.

2. Cando un medicamento veterinario obtivese unha autorización de comercialización inicial, toda dosificación/concentración, forma farmacéutica, vía de administración e presentacións adicionais, así como calquera modificación e ampliación que se introduza, deberá tamén obter unha autorización. Todas estas autorizacións de comercialización consideraranse pertencentes á mesma autorización global de comercialización, en particular, para os efectos de protección de datos, así como para as modificacións posteriores da autorización que afecten todo un conxunto de medicamentos dun mesmo titular e conteñan o mesmo principio activo.

CAPÍTULO II

Autorización de medicamentos

SECCIÓN 1.^a SOLICITUDES

Artigo 5. *Requisitos do solicitante dunha autorización de comercialización.*

O solicitante da autorización de comercialización dun medicamento veterinario debe estar establecido na Unión Europea. O solicitante poderá designar un representante legal co cal se entenderán as actuacións derivadas da tramitación da solicitude de autorización do medicamento ou das súas posteriores modificacións. Así mesmo, o solicitante poderá indicar na solicitude o titular da autorización de comercialización proposto para España.

Artigo 6. *Solicitude de autorización de comercialización de medicamentos veterinarios fabricados industrialmente.*

1. As solicitudes de autorización de comercialización de medicamentos veterinarios presentaranse en calquera dos lugares previstos no artigo 38.4 da Lei 30/1992, do 26 de novembro, de réxime xurídico das administracións públicas e do procedemento administrativo común, dirixidas á Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios.

Así mesmo, e conforme o previsto no artigo 38.9 da mencionada lei, as solicitudes poderanse presentar por medios telemáticos.

2. O modelo de solicitude deberase axustar ao que en cada momento estableza a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios, de acordo cos modelos normalizados aprobados pola Comisión Europea.

3. A documentación presentarse, cando menos, en castelán. Malia o anterior, a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios poderá establecer que unha ou varias partes da documentación científico-técnica se poidan presentar noutro idioma.

4. As solicitudes de autorización de medicamentos deberán ir acompañadas do documento acreditativo do pagamento da taxa correspondente das previstas no artigo 111 da Lei 29/2006, do 26 de xullo, de garantías e uso racional dos medicamentos e produtos sanitarios.

5. A solicitude, cuxo modelo se poderá obter a través da páxina web da Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios, deberá comprender polo menos os datos e documentos que a seguir se relacionan. O expediente presentarse en formato normalizado de acordo co establecido no anexo I:

a) Nome ou razón social e domicilio ou sede social do solicitante e, de ser o caso, do fabricante ou fabricantes, así como as instalacións onde se fabrique;

b) Nome do medicamento veterinario;

c) Composición cualitativa e cuantitativa de todos os compoñentes do medicamento veterinario, incluíndo a da

súa denominación común internacional (DCI), recomendada pola Organización Mundial da Saúde (OMS), e o seu equivalente coa denominación oficial española (DOE), cando a teñan, ou a mención da denominación química pertinente en ausencia das anteriores;

d) Descrición do método de fabricación;

e) Indicacións terapéuticas, contraindicacións e reaccións adversas;

f) Posoloxía para as diferentes especies animais a que estea destinado o medicamento veterinario, a forma farmacéutica, o modo e a vía de administración e o período de validez;

g) Motivos das medidas de precaución e seguranza que se deban tomar ao almacenar o medicamento veterinario, ao administrarlle aos animais e ao eliminar os refugallos, xunto cunha indicación dos riscos potenciais que o medicamento veterinario poida representar para o ambiente, para a saúde humana e a sanidade animal e para as plantas;

h) Indicación do tempo de espera para os medicamentos destinados ás especies animais produtoras de alimentos;

i) Descrición dos métodos de control utilizados polo fabricante;

j) Resultados das probas:

1.º Farmacéuticas (físicoquímicas, biolóxicas ou microbiolóxicas).

2.º De inocuidade e estudo de residuos.

3.º Preclínicas e clínicas.

4.º Probas para avaliar o risco que o medicamento podería representar para o ambiente. Este impacto deberase estudar e deberanse prever, caso por caso, as disposicións particulares destinadas a limitalo.

Os documentos e información relativos aos resultados das probas anteriormente citadas deberán ir acompañados de resumos detallados e informes de expertos que posúan as cualificacións técnicas e profesionais necesarias e avaladas no currículo que debe acompañar o informe, e que formarán parte da correspondente solicitude e quedarán integrados no expediente de autorización;

k) Descrición detallada do sistema de farmacovixilancia e, cando proceda, do sistema de xestión do risco que instaurará o solicitante;

l) Ficha técnica ou resumo das características do produto de acordo coa estrutura prevista no anexo II, unha maqueta do envase, da embalaxe, se procede, e da etiquetaxe do medicamento veterinario e o prospecto, coa estrutura e información previstas no anexo III;

m) Un documento que acredite que o fabricante está autorizado no seu país a elaborar o medicamento veterinario;

n) Se for o caso, unha copia da autorización de comercialización obtida para o medicamento noutro Estado membro ou nun país terceiro, a ficha técnica e o prospecto aprobados ou propostos, de ser o caso, xunto coa lista dos Estados membros en que se estea a estudar unha solicitude de autorización; así como calquera denegación dunha solicitude de autorización, tanto na Unión Europea como nun país terceiro, e os motivos de tal decisión. Sen prexuízo do que se establece no artigo 45.c), debe procederse á actualización desta información sempre que cheguen ao coñecemento do solicitante ou titular da autorización feitos que afecten ou alteren a información achegada ou que conste na solicitude;

ñ) Documento acreditativo de que o solicitante dispón dunha persoa cualificada responsable da farmacovixilancia, así como da infraestrutura necesaria para informar sobre toda reacción adversa que se sospeite ou que se produza na Unión Europea o nun país terceiro;

o) Acreditar que a substancia farmacoloxicamente activa do medicamento destinado a unha ou varias espe-

cies produtoras de alimentos ten establecido un límite máximo de residuos incluídos nos anexos I, II ou III do Regulamento (CEE) número 2377/1990, do Consello, do 26 de xuño. No suposto de non ter establecido un límite máximo de residuos, un certificado que acredite a presentación á Axencia Europea do Medicamento, seis meses antes, dunha solicitude válida para o establecemento de límites máximos de residuos, en virtude do disposto no citado regulamento.

Non obstante, poderanse autorizar medicamentos veterinarios que conteñan substancias farmacoloxicamente activas non incluídas nos referidos anexos, sempre que estean destinados a animais específicos da familia dos équidos que se declarasen non destinados ao sacrificio para consumo humano, de conformidade coa Decisión 93/623/CEE, da Comisión, do 20 de outubro, pola que se establece o documento de identificación (pasaporte) que debe acompañar os équidos rexistrados, e coa Decisión 2000/68/CE, da Comisión, do 22 de decembro de 1999, pola que se modifica a Decisión 93/623/CEE, da Comisión, e se regula a identificación dos équidos de crianza e de rendemento. Estes medicamentos veterinarios non conterán as substancias activas expresamente prohibidas no anexo IV do Regulamento (CEE) número 2377/1990, do Consello, do 26 de xuño, nin se destinarán ao seu uso no tratamento de enfermidades respecto das cales se autorizase un medicamento veterinario destinado a animais da familia dos équidos.

6. No suposto de medicamentos veterinarios que estean destinados exclusivamente a ser administrados a peixes de acuario, paxaros de casas particulares, pombas mensaxeiras, animais de terrario, pequenos roedores, furóns e coellos, utilizados unicamente como animais de compañía, a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios poderá establecer, para a súa posta no mercado no territorio nacional, excepcións ao disposto neste artigo, sempre e cando estes medicamentos non conteñan substancias cuxa utilización exixa un control veterinario e se tomasen todas as medidas para evitar unha utilización non autorizada dos ditos medicamentos noutros animais.

7. O solicitante ou titular da autorización de comercialización será o responsable da exactitude dos documentos e datos presentados.

Artigo 7. *Requisitos específicos da autorización de medicamentos veterinarios xenéricos.*

1. Respecto aos medicamentos veterinarios xenéricos definidos no artigo 2.2.j), os diferentes sales, ésteres, éteres, isómeros, mesturas de isómeros, complexos ou derivados dun principio activo, consideraranse un mesmo principio activo, non sendo que teñan propiedades considerablemente diferentes en canto á seguranza e/ou eficacia, caso en que o solicitante deberá facilitar datos suplementarios para demostrar a seguranza e/ou eficacia da diversidade de sales, ésteres ou derivados presentes nun mesmo principio activo. As diferentes formas farmacéuticas orais de liberación inmediata consideraranse unha mesma forma farmacéutica. O solicitante poderá estar exento de presentar os estudos de biodisponibilidade se pode demostrar que o medicamento xenérico satisfai os criterios pertinentes definidos nas correspondentes directrices detalladas.

2. Sen prexuízo do dereito relativo á protección da propiedade industrial e comercial, o solicitante non terá obriga de facilitar os resultados das probas de inocuidade e de estudo de residuos nin dos ensaios preclínicos e clínicos se pode demostrar que o medicamento é xenérico dun medicamento de referencia que está ou foi autorizado desde hai oito anos, como mínimo, por un Estado membro ou na Unión Europea, por procedemento centra-

lizado. Para estes efectos, enténdese por medicamento de referencia aquel autorizado con base nun expediente completo.

3. Cando o medicamento de referencia non estea autorizado en España, o solicitante deberá indicar na solicitude o nome do Estado membro en que estea ou fose autorizado e a data de autorización. A Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios solicitaralle á autoridade competente do outro Estado membro unha confirmación, no prazo dun mes, de que o medicamento de referencia está ou foi autorizado, xunto coa composición completa do medicamento de referencia e, en caso necesario, calquera outra documentación que considere pertinente.

4. Os medicamentos xenéricos autorizados consonte este real decreto non se comercializarán ata transcorridos 10 anos desde a data da autorización inicial do medicamento de referencia.

Este período de 10 anos ampliarase a 13 anos para os medicamentos veterinarios destinados aos peixes, ás abellas ou a outras especies designadas para tal efecto pola Comisión.

5. No suposto dos medicamentos veterinarios destinados a unha ou varias especies produtoras de alimentos para consumo humano e que conteñan un novo principio activo que en 30 de abril de 2004 non fose autorizado na Unión Europea, o período de 10 anos previsto no punto anterior prorrogarase un ano por cada extensión da autorización de comercialización a outra especie animal produtora de alimentos, sempre que se autorice dentro dos cinco anos seguintes á concesión da autorización inicial de comercialización.

Non obstante, este período non poderá ser superior a 13 anos en total para unha autorización de comercialización.

A prórroga do período de 10 anos a 11, 12 ou 13 anos para un medicamento veterinario destinado a especies produtoras de alimentos de consumo humano só se concederá se o titular da autorización de comercialización foi tamén o que solicitou a fixación dos límites máximos de residuos para as especies obxecto da autorización, feito que deberá acreditar na solicitude de ampliación da autorización á nova especie de destino produtora de alimentos de consumo humano.

6. Malia o disposto neste artigo, cando o medicamento non se axuste á definición de medicamento xenérico do punto 1, cando a bioequivalencia non poida ser demostrada por medio de estudos de biodisponibilidade ou cando haxa diferenzas nos principios activos, nas indicacións terapéuticas, na dosificación, na forma farmacéutica ou na vía de administración con respecto ás do medicamento de referencia, deberanse facilitar os resultados das probas de inocuidade e do estudo de residuos e dos ensaios preclínicos e/ou clínicos adecuados.

Artigo 8. *Requisitos específicos da autorización de medicamentos veterinarios biolóxicos similares a outro de referencia.*

1. As solicitudes de autorización deberán incluír os resultados dos ensaios preclínicos e clínicos adecuados cando un medicamento biolóxico que sexa similar a un produto biolóxico de referencia non cumpra as condicións da definición de medicamentos xenéricos, debido a diferenzas relacionadas coas materias primas ou diferenzas no proceso de fabricación do medicamento biolóxico e do medicamento biolóxico de referencia.

2. A documentación deberase axustar aos criterios establecidos no anexo I, así como ao disposto nas directrices detalladas específicas para cada materia. Non será necesario facilitar os resultados doutras probas e ensaios

do expediente correspondente ao medicamento de referencia.

Artigo 9. *Requisitos específicos da autorización de medicamentos veterinarios baseados en principios activos de uso ben establecido.*

1. O solicitante non terá obriga de facilitar os resultados das probas de inocuidade e de estudos de residuos, nin os de ensaios preclínicos e clínicos propios se pode demostrar que o principio activo do medicamento veterinario tivo un uso veterinario ben establecido cando menos durante 10 anos dentro da Unión Europea e presenta unha eficacia recoñecida, así como un nivel aceptable de seguraza en virtude das condicións previstas no anexo I.

2. Neste caso, os resultados dos ensaios substituiranse por unha documentación bibliográfico-científica que presente evidencia científica adecuada.

3. Este artigo non lles será de aplicación a produtos que cumpran as condicións establecidas nos artigos 7 e 8.

4. O informe de avaliación publicado pola Axencia Europea do Medicamento, logo de avaliación dunha solicitude de fixación de límites máximos de residuos en virtude do Regulamento (CEE) número 2377/1990, do Consello, do 26 de xuño, poderase utilizar como documentación bibliográfico-científica, en particular polo que respecta ás probas de inocuidade.

5. Se un solicitante recorre a unha documentación bibliográfico-científica co fin de obter unha autorización para unha especie produtora de alimentos de consumo humano e presenta para o mesmo medicamento veterinario, co fin de obter unha autorización para outra especie produtora de alimentos, novos estudos de residuos en virtude do Regulamento (CEE) número 2377/1990, do Consello, de 26 de xuño, así como os ensaios clínicos que avalen a eficacia do medicamento na nova especie de destino, ningún terceiro poderá recorrer a estes estudos e probas no marco do artigo 7 durante un período de tres anos tras a concesión da autorización para esa nova especie de destino.

Artigo 10. *Solicitudes de novas asociacións de principios activos autorizados.*

As solicitudes de medicamentos veterinarios que conteñan asociación de principios activos presentes na composición de medicamentos autorizados, pero que non fosen combinadas aínda con fins terapéuticos, deberán presentar os resultados das probas de inocuidade e estudo de residuos, en caso necesario, e dos ensaios preclínicos ou clínicos relativos á nova asociación, sen necesidade de facilitar a documentación relativa a cada principio activo individual.

Artigo 11. *Solicitudes de autorización de medicamentos con consentimento expreso do titular dunha autorización previa ou dun expediente en trámite de rexistro.*

1. Logo da concesión dunha autorización de comercialización, o seu titular poderá consentir que outro solicitante faga uso da documentación farmacéutica, de inocuidade e de estudo de residuos, preclínica e clínica que conste no expediente do seu medicamento, para o estudo dunha solicitude posterior dun medicamento que teña a mesma composición cualitativa e cuantitativa en principios activos e a mesma forma farmacéutica. Esta situación deberana certificar ambas as partes na documentación que acompañe a segunda solicitude, destacando a exactitude de ambos os expedientes en todos os aspectos farmacéuticos, de inocuidade e de estudo de residuos,

preclínicos e clínicos, excepto nos aspectos de identificación e etiquetaxe do medicamento.

2. O solicitante dun expediente en trámite poderá, así mesmo, consentirlle a outro a presentación doutra solicitude baseada en idéntica documentación farmacéutica, de inocuidade e estudo de residuos, preclínica e clínica, xuntando ambos no segundo expediente certificación desta autorización e da exactitude de ambas as documentacións en todos os aspectos farmacéuticos, de inocuidade e estudo de residuos, preclínicos e clínicos, excepto nos aspectos de identificación e etiquetaxe do medicamento.

Artigo 12. *Solicitudes excepcionais de medicamentos inmunolóxicos veterinarios.*

No caso de medicamentos inmunolóxicos veterinarios e en circunstancias excepcionais, o solicitante non estará obrigado a realizar nin a facilitar os resultados de determinadas probas de campo realizadas na especie de destino, se existen razóns que xustifiquen a súa non realización, e, en particular, cando así o dispoña a normativa comunitaria.

SECCIÓN 2.^a PROCEDIMENTO DE AUTORIZACIÓN

Artigo 13. *Obxectivos do procedemento de autorización.*

1. O procedemento de autorización ten por obxecto comprobar que o medicamento veterinario:

- a) Alcanza os requisitos de calidade establecidos.
- b) É seguro e non lles produce en condicións normais de utilización efectos tóxicos ou indesexables aos animais, aos consumidores de produtos de orixe animal e ao ambiente, desproporcionados ao beneficio que procura ao animal.
- c) É eficaz nas indicacións terapéuticas aprobadas.
- d) Está correctamente identificado e vai acompañado da información precisa para a súa utilización.

2. A avaliación dos efectos terapéuticos do medicamento apreciarase en relación con calquera risco relacionado coa calidade, a seguranza e a eficacia do medicamento para a saúde pública, a sanidade animal e o ambiente, entendido como relación beneficio/risco.

3. O establecido neste artigo será tamén de aplicación ás modificacións que se produzan na autorización e seguirá sendo aplicable, mentres o produto estea no mercado, de acordo coas novas evidencias que con respecto á súa seguranza e efectividade se vaian obtendo.

4. En calquera momento, a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios poderá revisar os requisitos do punto 1.

Artigo 14. *Garantías de confidencialidade.*

A documentación da solicitude de autorización e os informes de experto terán carácter confidencial.

Artigo 15. *Admisión a trámite e validación da solicitude.*

1. A Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios, no prazo de 10 días desde a presentación da solicitude, verificará que esta reúne os requisitos previstos e notificaralle ao solicitante a súa admisión a trámite con indicación do procedemento aplicable, así como do prazo para a notificación da resolución.

2. No caso de que a solicitude non reúna os requisitos establecidos, requiriráselle ao solicitante que corrixa as deficiencias no prazo máximo de 10 días, con indica-

ción de que se así non o fixese, se arquivará a súa solicitude, logo de resolución que se ditará nos termos establecidos no artigo 42 da Lei 30/1992, do 26 de novembro.

3. O prazo máximo para a notificación da resolución do procedemento de autorización do medicamento será de 210 días naturais, que comezarán a computarse a partir do día seguinte á data de presentación dunha solicitude válida.

4. En caso de que o medicamento obxecto da solicitude fose previamente autorizado noutro Estado membro, non se poderá presentar solicitude ante a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios, nin será admitida a trámite, salvo se a solicitude se presenta de acordo co procedemento de recoñecemento mutuo.

5. En caso de que o medicamento obxecto da solicitude estea a ser avaliado noutro Estado membro, o solicitante deberallo comunicar á Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios. A Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios inadmitirá a trámite a solicitude e informará o interesado de que deberá tramitar a súa solicitude por procedemento de recoñecemento mutuo ou ben por procedemento descentralizado.

Artigo 16. *Avaliación da documentación farmacéutica, de inocuidade e estudo de residuos, preclínica e clínica e emisión do correspondente informe.*

1. Admitida a trámite a solicitude, a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios realizará a avaliación do expediente e emitirá informe de avaliación. Para tal efecto, poderalle requirir documentación complementaria ou aclaracións ao solicitante sobre calquera extremo obxecto da solicitude, establecendo un prazo de tres meses, que excepcionalmente se poderá ampliar a seis, para a presentación desta documentación. Cando a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios faga uso desta facultade, os prazos previstos no artigo anterior quedarán suspendidos ata que se proporcionen os datos complementarios requiridos ou conclúa o prazo outorgado.

2. O informe de avaliación será motivado e recollerá os aspectos farmacéuticos, de inocuidade e estudo de residuos, preclínicos e clínicos do medicamento.

3. No proceso de avaliación, a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios poderá someter o medicamento, as súas materias primas, os produtos intermedios e outros compoñentes ao exame dos seus laboratorios oficiais de control. Así mesmo, poderá solicitar a colaboración doutro laboratorio nacional acreditado para tal efecto pola propia axencia, a dun laboratorio oficial de control comunitario ou dun país terceiro. No caso dos medicamentos veterinarios inmunolóxicos, unha vez autorizados, e sen prexuízo do previsto no artigo 63 da Lei 8/2003, do 24 de abril, de sanidade animal, a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios poderá someter o medicamento aos controis necesarios para a liberación oficial de lotes, ben documental ou analítico nos laboratorios oficiais de control.

4. A Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios poderá comprobar, a través do laboratorio nacional ou comunitario de referencia, que o método analítico de detección de residuos presentado polo solicitante é satisfactorio.

Artigo 17. *Ditame do Comité de Avaliación de Medicamentos de Uso Veterinario.*

A Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios poderalle solicitar ao Comité de Avaliación de Medicamentos de Uso Veterinario o seu ditame sobre as solicitudes de novas autorizacións de medicamentos, e solicitudes de modificacións maiores de autorizacións de

comercialización, para o cal lle remitirá a este comité o informe de avaliación e, de ser o caso, proposta da ficha técnica e o prospecto.

En todo caso, os ditames do Comité de Avaliación de Medicamentos de Uso Veterinario non terán carácter vinculante, salvo por razóns de saúde pública ou sanidade animal, sendo preceptivo neste caso informe motivado, de acordo co artigo 60 da Lei 8/2003, do 24 de abril.

Artigo 18. *Causas de denegación e proposta de resolución.*

1. A solicitude de autorización dun medicamento poderá ser denegada, de forma motivada, se concorre algunha das seguintes circunstancias:

a) A relación beneficio-risco do medicamento veterinario non é favorable nas condicións de emprego solicitadas; cando a solicitude se refira a medicamentos veterinarios de uso zootécnico teranse especialmente en conta os beneficios en materia de saúde e benestar dos animais, así como de inocuidade para o consumidor;

b) O medicamento veterinario non teña efecto terapéutico ou que este estea insuficientemente xustificado polo solicitante respecto da especie animal que se deba someter ao tratamento;

c) Que o medicamento veterinario non teña a composición cualitativa ou cuantitativa declarada;

d) Que o tempo de espera indicado polo solicitante sexa insuficiente para que os produtos alimenticios procedentes do animal tratado non conteñan residuos que poidan presentar perigos para a saúde do consumidor, ou estea insuficientemente xustificado;

e) Que o medicamento veterinario se presente á venda para unha utilización non autorizada en virtude doutras disposicións comunitarias. Porén, cando no marco normativo comunitario estea aínda en vías de adopción unha decisión destas características, a axencia poderá denegar a autorización dun medicamento veterinario, se esta medida for necesaria para garantir a protección da saúde pública dos consumidores ou da sanidade animal.

f) Cando os datos e informacións contidos na documentación da solicitude de autorización sexan erróneos ou incumpran a normativa de aplicación na materia.

2. En caso de que o resultado da avaliación sexa desfavorable por algunha das causas previstas no punto anterior, ou o contido da ficha técnica comporte cambios que se consideren substanciais con respecto á proposta realizada polo solicitante, a Subdirección Xeral de Medicamentos de Uso Veterinario da Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios porallo de manifesto ao interesado co fin de que, nun prazo de 15 días, poida efectuar as alegacións e presentar a documentación que considere oportuna.

3. Efectuadas alegacións por parte do solicitante, a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios poderá modificar o informe de avaliación e, se procede, de acordo co artigo anterior, será remitido ao Comité de Avaliación de Medicamentos de Uso Veterinario, co fin da emisión do oportuno ditame.

Artigo 19. *Resolución.*

1. Cando os resultados da avaliación sexan favorables, a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios emitirá resolución que autorice a comercialización.

2. A resolución de autorización dun medicamento conterá as condicións de autorización e formarán parte dela os datos administrativos, a ficha técnica, a etiquetaxe e o prospecto.

3. No documento de autorización deberán figurar, polo menos, os seguintes datos:

a) Nome do medicamento.

b) Número de rexistro.

c) Grupo terapéutico.

d) Forma farmacéutica.

e) Vía de administración.

f) Especies de destino.

g) Tempos de espera, se procede.

h) Formatos autorizados cos seus respectivos códigos nacionais.

i) Condicións de conservación e período de validez.

j) Condicións de prescrición e dispensación.

k) Nome e enderezo do titular da autorización.

l) Nome e enderezo do representante do titular da autorización de comercialización, se for o caso.

m) Nome e enderezo do fabricante, tanto do principio activo como do medicamento, en caso de que difiran.

n) Composición cualitativa e cuantitativa completa.

4. A resolución que acorde a denegación da solicitude de autorización dun medicamento será motivada e adoptarse logo do informe do Comité de Avaliación de Medicamentos de Uso Veterinario, nela expresaranse os recursos que procedan contra ela, de acordo co previsto na normativa vixente.

5. As autorizacións de comercialización poderán estar sometidas a determinadas obrigas en aspectos esenciais para a seguranza ou protección da saúde, incluídas as precaucións particulares de emprego e outras advertencias que resulten das probas clínicas e farmacolóxicas, ou que, tras a comercialización, deriven da experiencia adquirida no emprego do medicamento veterinario, que o titular deberá reflectir de acordo co disposto no anexo III, parte segunda, número 9.

Artigo 20. *Inscripción no Rexistro de Medicamentos.*

1. A autorización do medicamento inscribírase no Rexistro de Medicamentos da Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios.

2. Cada número de rexistro referirase unicamente a unha composición, unha forma farmacéutica, unha dose por unidade de administración incluíndo todos os formatos para a venda. Cada un dos formatos será identificado polo seu correspondente código nacional.

No caso dun medicamento que se deba administrar cun dispositivo aplicador exclusivo que permita ser utilizado repetidas veces, poderase admitir no mesmo rexistro unha presentación cun dispositivo aplicador e outra sen el, asignándolle un código nacional a cada unha das presentacións.

3. No caso dos medicamentos relacionados no anexo I do Regulamento (CE) número 726/2004, do Parlamento Europeo e do Consello, do 31 de marzo, a posta no mercado deberalle ser comunicada á Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios para efectos da súa inclusión de oficio no Rexistro de Medicamentos.

Artigo 21. *Transparencia e publicidade.*

1. A Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios asegurará o acceso público ás súas decisións sobre a autorización de comercialización dun medicamento, as súas modificacións, suspensións e revogacións, cando todas elas sexan firmes en vía administrativa, así como a ficha técnica será de acceso público, de conformidade co disposto na Lei orgánica 15/1999, do 13 de decembro, de protección de datos de carácter persoal.

2. Será, así mesmo, de acceso público o informe de avaliación motivado, logo de supresión de calquera infor-

mación comercial de carácter confidencial, de acordo coas directrices que adopte a Comisión Europea.

Artigo 22. *Responsabilidade do titular e do fabricante.*

1. O titular da autorización de comercialización de cada medicamento será o responsable do cumprimento das obrigas derivadas da autorización e deberá contar cos medios materiais e persoais necesarios para cumprir as obrigas derivadas dela.

2. A autorización dun medicamento concederáse sen prexuízo da responsabilidade civil ou penal do fabricante ou fabricantes e, así mesmo, do fabricante ou fabricantes implicados no proceso de fabricación do produto ou da súa materia prima e, de ser o caso, do titular da autorización de comercialización.

Artigo 23. *Condicións de prescrición e dispensación dos medicamentos veterinarios.*

1. Correspóndelle á Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios establecer as condicións de prescrición e dispensación dos medicamentos veterinarios de acordo coa avaliación científica das solicitudes de autorización de comercialización e os criterios establecidos neste artigo.

2. As condicións de dispensación formarán parte das condicións de autorización do medicamento e reflectiránse no material de acondicionamento do medicamento de acordo cos símbolos, siglas e lendas establecidos no anexo III.

Estas condicións de dispensación dos medicamentos veterinarios pódense clasificar en dous grupos, segundo os medicamentos estean:

a) Suxeitos á prescrición veterinaria, coas seguintes subcategorías:

1.º Medicamentos administrados exclusivamente polo veterinario.

2.º Medicamentos administrados baixo o control ou supervisión do veterinario.

3.º Medicamentos só suxeitos á prescrición.

b) Non suxeitos á prescrición veterinaria, incluídos os previstos no artigo 6.6.

Artigo 24. *Medicamentos veterinarios suxeitos á prescrición.*

Sen prexuízo de normas comunitarias ou nacionais máis estritas relativas á dispensación de medicamentos veterinarios e para protexer a saúde humana e a sanidade animal, exixirase prescrición veterinaria para a dispensación de todos aqueles medicamentos veterinarios sometidos a tal exixencia na súa autorización de comercialización e, en todo caso, dos seguintes medicamentos veterinarios:

a) Os medicamentos cuxa subministración ou utilización están suxeitas a restricións oficiais, como:

1.º As restricións derivadas da aplicación dos pertinentes convenios das Nacións Unidas contra o tráfico ilícito de substancias estupefacientes e psicotrópicas.

2.º As restricións derivadas da lexislación comunitaria ou nacional.

b) Os medicamentos veterinarios destinados a animais produtores de alimentos. Non obstante, poderanse eximir desta exixencia os medicamentos veterinarios que cumpran todos os criterios seguintes:

1.º A administración do medicamento veterinario limitase a formulacións que non exixen ningún coñecemento ou habilidade para o seu uso.

2.º O medicamento veterinario non entraña ningún risco directo ou indirecto, incluso se se administra incorrectamente, para os animais tratados, as persoas que o administran ou o ambiente.

3.º O resumo de características ou a ficha técnica do medicamento veterinario non conteñen ningunha advertencia de posibles efectos secundarios graves derivados dun uso correcto do medicamento.

4.º Nin o medicamento veterinario nin outro produto que conteña a mesma substancia activa foi previamente obxecto de notificación frecuente dunha reacción adversa grave.

5.º O resumo de características ou ficha técnica do medicamento non fai referencia a contraindicacións relacionadas con outros tipos de medicamentos veterinarios utilizados comunmente sen prescrición.

6.º O medicamento veterinario non deberá estar suxeito a condicións de almacenamento particulares.

7.º Non existe ningún risco para a seguraza dos consumidores polo que respecta aos residuos en alimentos obtidos a partir de animais tratados, incluso en caso de uso incorrecto dos medicamentos veterinarios.

8.º Non existe ningún risco para a saúde humana ou animal polo que respecta ao desenvolvemento de resistencias ás substancias antimicrobianas ou antihelmínticas, mesmo se se utilizan incorrectamente os medicamentos veterinarios que conteñan esas substancias.

c) Os medicamentos respecto dos cales os veterinarios deban adoptar precaucións especiais co obxecto de evitar riscos innecesarios, incluídos os eutanásicos ou anestésicos, para:

1.º As especies a que se destinan.

2.º A persoa que administre estes medicamentos aos animais.

3.º O ambiente.

d) Os destinados a tratamentos ou procesos patolóxicos que requiran un diagnóstico preciso previo á administración do medicamento, ou de cuxo uso poidan derivar consecuencias que dificulten ou interfiran as accións diagnósticas ou terapéuticas posteriores.

e) Os medicamentos inmunolóxicos veterinarios.

f) Os gases medicinais.

Así mesmo, a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios establecerá, nas autorizacións de comercialización correspondentes, a obrigatoriedade de prescrición para todos aqueles medicamentos veterinarios novos que conteñan unha substancia activa cuxa utilización nos medicamentos veterinarios leve menos de cinco anos autorizada.

Artigo 25. *Autorizacións sometidas a condicións especiais.*

1. En circunstancias excepcionais, a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios poderá conceder unha autorización de comercialización supeditada ao requisito de que o solicitante presente procedementos específicos, en particular con respecto á seguraza do medicamento veterinario, á notificación ás autoridades competentes de calquera incidente relacionado co seu uso e ás medidas que se deban adoptar. Estas autorizacións só se poderán conceder cando existan razóns obxectivas e verificables para iso.

2. Nestas circunstancias, a autorización concedida pola Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios será condicionada, revisable anualmente e supeditada á obriga por parte do solicitante de cumprir as condicións establecidas.

Artigo 26. *Prazo de validez e renovación da autorización.*

1. A autorización dun medicamento terá unha validez de cinco anos. Esta poderase renovar transcorrido ese prazo logo da reavaliación da relación beneficio/risco. Unha vez renovada a autorización, terá carácter indefinido, salvo que razóns de farmacovixilancia xustifiquen o seu sometemento a un novo procedemento de renovación.

2. O procedemento de renovación iniciarase por solicitude do titular da autorización do medicamento. A solicitude presentarse ante a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios, polo menos seis meses antes de que expire a súa validez, e conterá unha lista consolidada de todos os documentos presentados polo que respecta á calidade, seguranza e eficacia, que incluírá todas as variacións introducidas desde que se concedeu a autorización de comercialización. A Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios poderalle pedir en calquera momento ao solicitante que presente os documentos recollidos na lista.

3. A solicitude de renovación presentarse en calquera dos lugares previstos no artigo 38.4 da Lei 30/1992, do 26 de novembro, de acordo co formato de solicitude publicado pola Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios.

4. A Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios notificará a resolución antes da expiración da validez da autorización. En caso de que a resolución sexa negativa, seguirase o disposto no artigo 52.

5. A autorización quedará extinguida se non se presenta solicitude de renovación da autorización no prazo establecido, salvo que a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios manteña a vixencia da autorización.

Artigo 27. *Comercialización efectiva.*

1. O titular da autorización comunicaralle de forma expresa á Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios a data de comercialización efectiva de cada medicamento. Esta comunicación realizarase por cada unha das autorizacións outorgadas ao medicamento, como mínimo 15 días antes de se efectuar esa comercialización.

2. O titular da autorización efectuará anualmente unha declaración de intención de comercialización do medicamento de forma expresa. Esta comunicación efectuarase ante a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios durante o mes de outubro do ano anterior, e xuntarse xustificación do pagamento da taxa correspondente das previstas no artigo 111 da Lei 29/2006, do 26 de xullo. No caso de non presentar esta declaración, entenderase que se solicita a suspensión da autorización de comercialización, de acordo co artigo 53, iniciando o correspondente procedemento.

3. Cada autorización de comercialización dun medicamento perderá a súa validez se, nun prazo de tres anos, o titular non procede á súa comercialización efectiva. O período dos tres anos empezase a contar a partir do día seguinte da data da notificación da resolución de autorización emitida pola Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios.

4. A autorización de comercialización dun medicamento perderá tamén a súa validez se unha vez autorizado e comercializado se deixa de atopar de forma efectiva no mercado durante tres anos consecutivos.

5. Cando concorran razóns de saúde de interese sanitario ou outras circunstancias excepcionais que sexan consideradas como tales pola Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios, ou se poida orixinar

baleiro terapéutico, a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios manterá a validez da autorización e exixirá a comercialización efectiva do medicamento.

6. A Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios procederá a anotar as anteriores circunstancias no Rexistro de Medicamentos.

Artigo 28. *Autorizacións excepcionais de comercialización de medicamentos veterinarios.*

A Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios poderá autorizar provisionalmente a administración e o uso de medicamentos veterinarios autorizados noutro Estado membro, baixo responsabilidade do titular da autorización, logo do informe emitido polo Ministerio de Medio Ambiente, e Medio Rural e Mariño, cando o exixa a situación sanitaria e nas condicións que se determinen.

Artigo 29. *Autorización de utilización de medicamentos inmunolóxicos en situación epizootica grave.*

1. En caso de epizootias graves, e de non existir un medicamento adecuado e autorizado en España, a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios poderá autorizar provisionalmente, tras a importación, de ser o caso, a utilización de medicamentos inmunolóxicos veterinarios sen autorización de comercialización, logo do informe preceptivo e do requirimento do Ministerio de Medio Ambiente, e Medio Rural e Mariño, tras informar a Comisión Europea sobre as condicións detalladas de utilización.

2. A Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios poderá autorizar, logo do informe do Ministerio de Medio Ambiente, e Medio Rural e Mariño, a importación e utilización dun medicamento veterinario inmunolóxico que non dispoña de autorización de comercialización en España pero que estea autorizado nun país terceiro, para un animal que se importe ou se exporte desde ou cara a un país terceiro, e estea por isto suxeito a disposicións sanitarias específicas obrigatorias.

Neste caso, o Ministerio de Medio Ambiente, e Medio Rural e Mariño poderá permitir que se administre o dito medicamento e adoptará todas as medidas adecuadas que xulgue oportunas, en relación co control do referido medicamento, recollidas na autorización..

CAPÍTULO III

Etiquetaxe e prospecto

SECCIÓN 1.^a DISPOSICIÓN XERAIS DA ETIQUETAXE E DO PROSPECTO

Artigo 30. *Obxectivos da etiquetaxe e do prospecto: garantías de identificación e información para o uso racional do medicamento.*

1. A etiquetaxe e o prospecto do medicamento deberán ser conformes coa información da súa ficha técnica.

2. A etiquetaxe e o prospecto garantirán a inequívoca identificación do medicamento veterinario, proporcionando a información necesaria para a súa correcta administración e uso polos usuarios e, de ser o caso, polos profesionais sanitarios. Esta garantía de identificación e información débese observar no caso de que o formato autorizado do medicamento veterinario permita a súa dispensación de forma fraccionada, isto é, que non exista en ningún caso manipulación do acondicionamento primario do medicamento.

Para a correcta utilización das premesturas medicamentosas, deberán figurar na etiquetaxe e no prospecto

as condicións de elaboración do penso medicamentoso e a estabilidade da pre mestura medicamentosa no penso.

3. A etiquetaxe e o prospecto, no seu deseño e contido, facilitarán a adecuada comprensión e o coñecemento do medicamento. O prospecto deberá ser lexible e claro, asegurando a súa comprensión e reducindo ao mínimo os termos de natureza técnica.

Artigo 31. *Autorización da información contida na etiquetaxe e no prospecto.*

1. Os textos e demais características da etiquetaxe e do prospecto forman parte da solicitude do medicamento e requirirán autorización da Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios.

As modificacións requirirán, así mesmo, autorización previa da Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios e resolveranse conforme o procedemento establecido para as modificacións da autorización.

2. Os textos presentaranse, cando menos, en castelán. Ademais, tamén se poderán redactar noutros idiomas.

SECCIÓN 2.^a GARANTÍAS DE IDENTIFICACIÓN DO MEDICAMENTO: ETIQUETAXE

Artigo 32. *Requisitos xerais.*

1. A etiquetaxe do medicamento deberá incluír a información detallada no anexo III.

2. Os datos que se deben mencionar obrigatoriamente na etiquetaxe dos medicamentos estarán expresados en caracteres facilmente lexibles, claramente comprensibles e indelebles. Estes datos non inducirán a erro sobre a natureza do produto nin sobre as súas propiedades terapéuticas, para garantir o seu correcto uso ou administración.

Artigo 33. *Garantías de autenticidade e rastrexabilidade da etiquetaxe.*

A embalaxe exterior ou, no seu defecto, o acondicionamento primario, incorporará os elementos que permitan a autenticación do produto verificable por medios automatizados, así como a información necesaria para determinar a rastrexabilidade do medicamento desde a súa fabricación ata a súa administración, incluíndo para iso a identificación do medicamento, o lote de fabricación e a súa data de caducidade, conforme o establecido no anexo III.

Artigo 34. *Incorporación de símbolos e motivos gráficos.*

1. Será obrigatorio incluír na etiquetaxe os símbolos recollidos no anexo III.

2. Poderase autorizar a inclusión doutros motivos gráficos que, sendo conformes coa ficha técnica e non tendo carácter publicitario, sexan adecuados para facilitar a interpretación polos usuarios de determinadas mencións do anexo III.

Artigo 35. *Obriga de declarar determinados excipientes.*

1. Na etiquetaxe, na declaración da composición do medicamento, incluíranse os excipientes de declaración obrigatoria cuxo coñecemento resulte necesario para unha correcta administración e uso do medicamento.

2. Os excipientes de declaración obrigatoria iranse actualizando conforme os avances científicos e técnicos, e de acordo co que se estableza na Unión Europea.

Artigo 36. *Garantía de correcta identificación: nome do medicamento.*

1. O nome co que se comercialice o medicamento deberá reunir os requisitos establecidos legalmente e en ningún caso poderá inducir a erro sobre as propiedades terapéuticas ou a natureza do medicamento.

A denominación do medicamento veterinario poderá consistir nun nome de fantasía que non se poida confundir coa denominación común, ou a denominación común ou científica acompañada dunha marca comercial ou do nome do titular da autorización de comercialización.

2. Evitaranse aquelas denominacións que poidan inducir a erro na prescrición ou dispensación a causa de denominacións xa existentes no mercado farmacéutico, e o emprego doutras denominacións anteriores ou dos hábitos de prescrición.

3. En xeral, e de acordo co establecido nos dous puntos anteriores, non serán admisibles as denominacións de medicamentos cando:

a) A súa prescrición ou dispensación poida dar lugar á confusión fonética ou ortográfica coa doutro medicamento ou con produtos zosanitarios, produtos para a hixiene e o manexo, aditivos alimentarios para alimentación animal, pensos, ou con produtos sanitarios, cosméticos ou alimentarios.

b) Fose utilizada nun medicamento cuxa autorización fose revogada e non transcorresen cinco anos desde a súa revogación, excepto que teñan a mesma composición en principios activos.

c) Teña parecido ortográfico cunha denominación oficial española (DOE), cunha denominación común internacional (DCI) recomendada ou proposta pola Organización Mundial da Saúde (OMS), ou cunha denominación común usual ou científica.

d) Se trate de medicamento suxeito á prescrición ou medicamento non suxeito á prescrición, cuxa denominación non poderá ser igual ou inducir á confusión coa doutro medicamento que non teña esa condición.

SECCIÓN 3.^a GARANTÍAS DE INFORMACIÓN DO MEDICAMENTO: PROSPECTO

Artigo 37. *Requisitos xerais do prospecto.*

1. O prospecto é a información escrita que acompaña o medicamento, dirixida ao usuario. Nel identifícase o titular da autorización e o responsable da fabricación do medicamento e, de ser o caso, o nome do representante do titular da autorización de comercialización, declárase a súa composición e danse instrucións para a súa administración, emprego e conservación, así como as súas reaccións adversas, interaccións, contraindicacións e demais datos que se determinan no anexo III, co fin de propor o seu máis correcto uso e a observancia do tratamento prescrito, así como as medidas que se deben adoptar en caso de intoxicación.

2. O prospecto deberá estar redactado e concibido en termos claros e comprensibles para permitir que os usuarios actúen de forma axeitada, cando sexa necesario coa axuda dos profesionais sanitarios.

3. Como norma xeral, o prospecto só conterá a información concernente ao medicamento a que se refira. Non obstante, a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios poderá autorizar, en determinadas circunstancias, que se inclúa información relativa a distintas doses e formas farmacéuticas dispoñibles dun mesmo medicamento.

4. É obrigatorio a inserción do prospecto en todos os medicamentos, salvo se toda a información exixida se inclúe na embalaxe exterior ou, no seu defecto, no acondicionamento primario.

5. O titular da autorización de comercialización garantirá que, tras a solicitude das asociacións de afectados, e no caso de animais de compañía, o prospecto estará dispoñible en formatos apropiados para as persoas invidentes ou con visión parcial.

6. A Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios poderá decidir que certas indicacións terapéuticas non figuren no prospecto ou na ficha técnica, en particular cando o solicitante dun medicamento xenérico veterinario comunique que estas indicacións estivesen cubertas polo dereito de patentes ou de protección de datos no momento en que o medicamento xenérico se autorice.

Artigo 38. *Motivos gráficos.*

Poderase autorizar a inclusión no prospecto de debuxos e outros motivos gráficos que complementen a información escrita do prospecto, así como outras informacións, sempre que, sendo conformes coa ficha técnica, se xustifiquen por razóns de educación sanitaria ou favorezan unha maior comprensión para o usuario ao cal se dirixan, e non respondan a criterios de promoción ou publicidade do medicamento.

CAPÍTULO IV

Disposicións particulares para determinadas clases de medicamentos

SECCIÓN 1.^a MEDICAMENTOS HOMEOPÁTICOS

Artigo 39. *Clases de medicamentos homeopáticos veterinarios.*

Os medicamentos homeopáticos veterinarios poderán ser:

- Con indicación terapéutica aprobada, cuxo procedemento de autorización e rexistro seguirá o establecido no capítulo II, tendo en conta a súa natureza homeopática.
- Sen indicacións terapéuticas aprobadas, cuxo procedemento de autorización e rexistro será o simplificado especial de medicamentos homeopáticos, creado para tal efecto pola Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios.

Artigo 40. *Criterios que deben cumprir os medicamentos homeopáticos para rexistrarse polo procedemento simplificado especial.*

Para obter o rexistro simplificado dun medicamento homeopático veterinario, sen prexuízo das condicións establecidas para as substancias farmacoloxicamente activas no Regulamento 2377/1990, do Consello, do 26 de xuño, teranse que cumprir as seguintes condicións:

- Vía de administración descrita na Real Farmacopea Española, na Farmacopea Europea ou, no seu defecto, nunha farmacopea utilizada de forma oficial nun Estado membro da Unión Europea.
- Ausencia de indicación terapéutica especial na etiqueta ou en calquera información relativa ao medicamento veterinario.
- Grao de dilución que garanta a inocuidade do medicamento, en particular, o medicamento non deberá conter máis dunha parte por 10.000 de tintura nai.

Artigo 41. *Procedemento de rexistro simplificado especial para os medicamentos homeopáticos.*

1. A solicitude de rexistro, que poderá abranguer toda a serie de medicamentos obtidos a partir da mesma cepa ou cepas homeopáticas, irá acompañada dos datos e documentos seguintes:

- Denominación científica das cepas homeopáticas, ou outra denominación que figure nunha farmacopea, con mención das distintas vías de administración, formas farmacéuticas e graos de dilución que se vaian rexistrar.
- Informe en que se describa a obtención e o control da cepa ou cepas e se xustifique o seu carácter homeopático, baseándose nunha bibliografía homeopática apropiada; no caso de medicamentos homeopáticos veterinarios que conteñan substancias biolóxicas, unha descrición das medidas adoptadas para garantir a eliminación de calquera axente patóxeno.
- Informe sobre a fabricación e o control de cada unha das formas farmacéuticas, acompañado dunha descrición dos métodos de dilución e de dinamización utilizados.
- Autorización para fabricar os medicamentos de que se trate.
- Copia dos rexistros ou autorizacións obtidos, de ser o caso, para eses mesmos medicamentos noutros Estados membros.
- Unha ou varias mostras ou maquetas do modelo de venda ao público, dos medicamentos que se vaian rexistrar.
- Información sobre a estabilidade do medicamento.
- Tempo de espera proposto debidamente xustificado.

2. En caso de que se solicite o rexistro simplificado dun medicamento homeopático que fose rexistrado como tal noutro Estado membro, aplicarase o procedemento de recoñecemento mutuo, cuxa solicitude deberá ter en conta o establecido no artigo 15.4. Non será de aplicación o procedemento europeo de arbitraje.

3. O prazo máximo para a notificación da resolución do procedemento será de 210 días naturais desde o día seguinte á data da presentación dunha solicitude válida. En caso contrario, entenderase desestimada a solicitude, podendo interpor os recursos administrativos e contencioso-administrativos que resulten procedentes.

4. Os criterios e normas de procedemento previstos no capítulo II serán de aplicación por analoxía ao procedemento de rexistro simplificado especial dos medicamentos homeopáticos veterinarios, no non regulado neste procedemento, con excepción da proba do efecto terapéutico.

Artigo 42. *Etiquetaxe dos medicamentos homeopáticos.*

1. A etiquetaxe e, se é o caso, o prospecto dos medicamentos homeopáticos con indicación terapéutica axustaranse ás disposicións xerais relativas á etiquetaxe e ao prospecto recollidos neste real decreto, e deberanse identificar coa lenda «Medicamento homeopático para uso veterinario».

2. A etiquetaxe e, se é o caso, o prospecto dos medicamentos homeopáticos sen indicación terapéutica aprobada deben incluír, única e obrigatoriamente, os seguintes datos:

- A denominación científica da cepa ou cepas, seguida do grao de dilución, utilizando os símbolos da farmacopea utilizada.
- O nome e o enderezo do responsable da comercialización e, se é o caso, do fabricante.

c) O modo de administración e, se for necesario, a vía de administración.

d) A data de caducidade en forma clara (mes e ano). Ademais, os medicamentos cunha estabilidade reducida, despois da súa reconstitución, dilución ou a súa apertura, indicarán o tempo de validez da preparación reconstituída, diluída ou tras a súa apertura, e incluírán un recadro para a súa consignación polos usuarios.

e) A forma farmacéutica.

f) O contido do modelo de venda.

g) As precaucións especiais de conservación, cando proceda.

h) As especies a que vai destinado o medicamento.

i) Tempo de espera, se for o caso.

j) Advertencias especiais se o medicamento así o exige.

k) O número de lote de fabricación.

l) O número de rexistro.

m) A lenda «Medicamento homeopático veterinario sen indicacións terapéuticas aprobadas».

SECCIÓN 2.^a GASES MEDICINAIS

Artigo 43. *Autorización de comercialización dos gases medicinais.*

Os gases medicinais autorízanse conforme o disposto neste real decreto, tendo en conta as seguintes especificidades:

1. Deberán cumprir as características técnicas de calidade exixidas na Real Farmacopea Española, na Farmacopea Europea ou, no seu defecto, noutras farmacopeas oficiais dos Estados membros da Unión Europea ou doutro país, ao cal o Ministerio de Sanidade e Consumo lle recoñeza unhas exixencias de calidade equivalentes ás referidas farmacopeas.

2. Os gases medicinais que conteñan o mesmo compoñente con calidades axustadas a farmacopeas diferentes serán considerados produtos distintos para os efectos da súa autorización de comercialización.

3. Calquera outro gas medicinal que se pretenda utilizar con finalidade terapéutica, antes de estar recoñecido por algunha farmacopea das previstas no punto 1, será sometido, para os efectos da autorización de comercialización, á avaliación da súa calidade, seguranza e eficacia.

Artigo 44. *Envase e etiquetaxe.*

1. Os envases e conducións utilizados para a fabricación, distribución e comercialización de gases medicinais serán adecuados ao fin a que se destinan e non afectarán a calidade e/ou estabilidade do contido.

2. Na etiquetaxe dos gases medicinais deberán constar os seguintes datos:

a) Logotipo ou símbolo identificador dos gases medicinais.

b) Denominación.

c) Contido en volume.

d) Composición cualitativa e cuantitativa.

e) Especificacións técnicas que deben cumprir.

f) Nome e enderezo do titular da autorización de comercialización e, de ser o caso, nome e enderezo do representante do titular da autorización de comercialización.

g) Número de lote.

h) Data de caducidade: mes e ano.

i) Condicións de conservación.

j) Especies de destino.

k) Condicións de prescrición e dispensación.

l) Precaucións de subministración e transporte.

m) Os gases medicinais de uso veterinario deberán incluír, así mesmo, o código nacional.

n) O número de autorización de posta no mercado, a mención «para uso veterinario» e, cando o gas medicinal se deba administrar a animais produtores de alimentos destinados ao consumo humano, o tempo de espera aínda que este sexa nulo.

ñ) En casos puntuais, se o considera oportuno a Administración sanitaria, poderase exixir, acompañando o produto, a inclusión dunha información complementaria, conforme o disposto neste real decreto.

CAPÍTULO V

Obrigas do titular do medicamento

Artigo 45. *Obrigas do titular da autorización.*

O titular dunha autorización dun medicamento está obrigado a respectar as normas sobre farmacovixilancia veterinaria e, durante a vixencia da autorización de comercialización, a:

a) Observar as condicións en que se concedeu a autorización de comercialización, ademais das obrigas xerais que sinala a lexislación vixente, así como as de calquera modificación das condicións da autorización establecidas no capítulo seguinte, incluídas as dos procedementos de fabricación e de control. En ningún caso as modificacións das condicións de autorización se poderán realizar sen autorización.

b) Respetar a continuidade no servizo. O titular da autorización de comercialización ten obriga de ter abastecido o mercado dos medicamentos autorizados.

c) Manter permanentemente actualizado o expediente. O titular da autorización deberá presentar os informes periódicos de seguranza establecidos regulamentariamente, co fin de manter actualizado o expediente en materia de seguranza e, en particular, a información dirixida aos profesionais incluída na ficha técnica do medicamento e a información do prospecto, garantindo a súa adecuada comprensión, así como as recollidas no artigo 66.

d) Contribuír ao adecuado coñecemento do medicamento e promover o seu uso racional. O titular da autorización está obrigado a pór á disposición pública, en particular dos profesionais sanitarios, a información actualizada da ficha técnica do medicamento coa información legalmente establecida.

e) Colaborar nos programas de control, garantir a adecuación dos produtos no mercado e informar de calquera posible retirada de lotes do mercado. O titular da autorización dun medicamento deberalle comunicar á Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios, ás comunidades autónomas e ás autoridades de todos os países onde se distribúise, coa rapidez adecuada a cada caso e expoñendo os motivos, toda acción emprendida para retirar un lote do mercado.

f) Obriga de presentar o volume de vendas e prescricións. Por solicitude da Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios, en particular no marco da farmacovixilancia e da comercialización efectiva, o titular da autorización de comercialización facilitará todos os datos relativos ao volume de vendas do medicamento veterinario, así como calquera dato de que dispoña en relación co volume das prescricións.

g) Entregar, por petición das autoridades competentes, as substancias nas cantidades necesarias para proceder aos controis destinados a detectar a presenza de residuos dos medicamentos veterinarios nos animais produtores de alimentos.

h) Calquera outra obriga legal ou regulamentariamente establecida.

CAPÍTULO VI

Modificacións das condicións de autorización de medicamentos**Artigo 46. *Modificacións das condicións de autorización do medicamento.***

1. As modificacións das condicións de autorización dos medicamentos están suxeitas á autorización previa da Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios nos termos que se establecen a seguir.

2. Estas modificacións clasifícanse en:

a) Modificacións de importancia menor que se dividen en modificacións tipo IA e modificacións tipo IB.

b) Modificacións de importancia maior: tipo II.

3. Considéranse modificacións de importancia menor as que aparecen tipificadas como tales no Regulamento (CE) 1084/2003, da Comisión, do 3 de xuño, relativo ao exame das modificacións dos termos das autorizacións de comercialización de medicamentos para uso humano e medicamentos veterinarios concedidas pola autoridade competente dun Estado membro.

4. Considéranse modificacións de importancia maior as que non estean tipificadas como modificacións de importancia menor de acordo co establecido no punto anterior.

5. De acordo co establecido no Regulamento (CE) 1084/2003, da Comisión, do 3 de xuño, non se considerará modificación das condicións de autorización dun medicamento as extensións de liña das autorizacións de comercialización dun medicamento que requirirán unha nova autorización de comercialización.

6. Non se admitirán modificacións durante a tramitación das solicitudes de autorización de comercialización, excepto as impostas de oficio pola Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios e pola Comisión Europea.

Artigo 47. *Procedemento para as modificacións de importancia menor.*

1. O procedemento para as modificacións de importancia menor rexeráse polo establecido neste real decreto e polas instrucións sobre a materia que aprobe a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios.

2. Nas solicitudes de modificación tipo IA, a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios verificará que se axusta ao grupo tipificado como IA e que a documentación presentada cumpre o previsto para a modificación de que se trate.

No prazo máximo de 30 días, contados desde o día seguinte ao da presentación da solicitude, a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios notificaralle ao interesado que a súa solicitude foi aceptada e este procederá á súa implementación. En caso contrario, denegarase esa solicitude, mediante resolución motivada. Ao notificárense as resolucións, expresaranse os recursos que procedan contra elas de acordo co previsto nas normas aplicables ao caso.

3. Nas modificacións tipo IB, a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios verificará que se axusta ao grupo tipificado como IB e que a documentación presentada cumpre o previsto para a modificación de que se trate.

No prazo de 15 días, contado desde o día seguinte á presentación da solicitude, a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios comunicarlle ao interesado a súa admisión a trámite ou, de ser o caso, solicitará a corrección da solicitude.

En caso de admisión a trámite da solicitude, no prazo de 30 días contados desde o día seguinte ao da comunicación ao interesado, prevista no parágrafo anterior, a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios notificará a resolución que autorice a modificación solicitada, ou a proposta de resolución de denegación da solicitude co correspondente trámite de audiencia, transcorrido o cal se ditará e notificará a resolución motivada. Ao notificárense as resolucións, expresaranse os recursos que procedan contra elas, de acordo co previsto nas normas aplicables ao caso.

Artigo 48. *Procedemento para as modificacións de importancia maior.*

1. O procedemento para as modificacións de importancia maior rexeráse polo establecido neste real decreto e polas instrucións sobre a materia que aprobe a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios.

2. Nas modificacións de importancia maior ou tipo II, a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios verificará que a documentación presentada se axusta á modificación que se pretende implementar.

No prazo de 15 días, contado desde o día seguinte ao da presentación da solicitude, a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios comunicarlle ao interesado a súa admisión a trámite ou, de ser o caso, solicitará a corrección da solicitude.

En caso de admisión a trámite da solicitude, no prazo de 90 días contado desde o día seguinte á comunicación ao interesado, prevista no parágrafo anterior, a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios notificará a resolución que autorice ou denegue a modificación solicitada, con indicación dos recursos que contra ela procedan.

3. En calquera momento do procedemento anterior á resolución, a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios poderalle solicitar información ou documentación complementaria ao interesado, e quedará suspendido o cómputo do prazo previsto para a resolución, durante un prazo non superior a 60 días.

Artigo 49. *Modificacións especiais.*

1. Terán a consideración de modificacións especiais as modificacións urxentes por razóns de seguranza e as modificacións da autorización por razóns de interese xeral.

2. Modificacións urxentes por razóns de seguranza:

a) Cando se teña coñecemento dunha nova información que indique un risco importante para a saúde pública asociada ao uso do medicamento ou teña un impacto relevante na súa seguranza, dará lugar a un cambio provisional e urxente da información do medicamento que afectará especialmente, entre outros, os seguintes datos da ficha técnica: as indicacións, posoloxía, tempo de espera, impacto ambiental, contraindicacións ou advertencias e precaucións especiais de emprego.

b) No caso de que por motivos de seguranza se faga necesaria a modificación urxente das condicións de autorización dun medicamento, o titular solicitaralle a dita modificación á Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios, e xuntará a seguinte documentación:

1.º Informe sobre os riscos detectados que fan necesaria a modificación.

2.º Proposta de modificación da ficha técnica e prospecto.

3.º Proposta de información aos profesionais sanitarios.

4.º Proposta de actuacións complementarias, así como calquera outra información que se considere necesaria para a aplicación efectiva da modificación.

Se a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios non formula ningunha obxección dentro do seguinte día hábil á recepción da información, as modificacións urxentes por razóns de seguranza consideraranse aceptadas de forma provisional. O titular da autorización de comercialización solicitará a modificación da ficha técnica nun prazo non superior aos 15 días naturais seguintes a partir da data de aceptación. A Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios establecerá os procedementos específicos que se van seguir na normativa sobre farmacovixilancia.

c) No caso de que a modificación urxente por razóns de seguranza veña imposta pola Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios, o titular estará obrigado a presentar unha solicitude de modificación nos termos que establece a axencia de forma inmediata e nun prazo non superior aos 15 días naturais seguintes á recepción da notificación da axencia. En todo caso, seguirase o procedemento que se establece na normativa sobre farmacovixilancia.

d) Nos dous supostos anteriores, o prazo e os termos da información aos profesionais sanitarios, así como a aplicación efectiva da modificación por parte do titular, incluíndo os cambios no material de acondicionamento, acordaranse coa Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios.

e) Cando se trate de produtos autorizados polo procedemento de recoñecemento mutuo ou descentralizado, teranse en conta os mecanismos de harmonización que se establezan para tal efecto na Unión Europea a través das directrices correspondentes. Para os produtos autorizados segundo o procedemento centralizado, seguirase o especificado no Regulamento (CE) número 1084/2003, da Comisión, do 3 de xuño, e as directrices que o desenvolvan.

f) A Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios comunicarlles as modificacións urxentes por razóns de seguranza ás autoridades sanitarias das comunidades autónomas, aos profesionais sanitarios e, de ser o caso, aos cidadáns, seguindo os procedementos que se establecen na normativa sobre farmacovixilancia.

3. Modificación da autorización por razóns de interese xeral:

a) A Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios, por razóns de interese público, defensa da saúde pública ou da sanidade animal, poderá modificar as condicións de dispensación e/ou prescrición dun medicamento.

b) Este procedemento tramitarase con audiencia ao interesado e o prazo máximo para a notificación da resolución será de 90 días. Así mesmo, será preceptivo o ditame do Comité de Avaliación de Medicamentos de Uso Veterinario.

c) En caso de que o procedemento se basee en motivos de seguranza do medicamento, o procedemento tramitarase de acordo co establecido na normativa específica sobre farmacovixilancia.

Artigo 50. *Cambio de titular do medicamento.*

1. O cambio de titular da autorización de comercialización do medicamento está sometido á autorización por parte da Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios.

2. As modificacións da autorización do medicamento que sexan consecuencia do cambio de titular rexeranse polo procedemento establecido para as modificacións.

CAPÍTULO VII

Procedementos para a suspensión e revogación da autorización

Artigo 51. *Causas de suspensión, revogación e retirada do mercado.*

1. A Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios poderá acordar a suspensión ou revogación da autorización dun medicamento veterinario cando:

a) A avaliación beneficio-risco do medicamento veterinario nas condicións de emprego autorizadas non sexa favorable, tendo especialmente en conta os beneficios en materia de sanidade animal e benestar dos animais, así como a seguranza dos consumidores, cando a autorización se refira a medicamentos veterinarios de uso zootécnico;

b) O efecto terapéutico do medicamento veterinario falte na especie animal sometida ao tratamento;

c) O medicamento veterinario non teña a composición cualitativa e cuantitativa declarada, ou cando se incumpran as garantías de calidade ou cando non se executen os controis de calidade exixidos;

d) O tempo de espera indicado sexa insuficiente para que os produtos alimenticios procedentes do animal tratado non conteñan residuos que poidan presentar perigos para a saúde do consumidor;

e) O medicamento veterinario sexa presentado para unha utilización prohibida en virtude doutras disposicións comunitarias;

f) A información que figure no expediente sexa incorrecta ou incumpra a normativa de aplicación na materia;

g) Os controis practicados ao medicamento veterinario e/ou aos seus compoñentes ou aos produtos intermedios da fabricación non fosen efectuados segundo os métodos que establece a autorización de comercialización;

h) Houbese unha modificación dos anexos do Regulamento (CEE) número 2377/1990, do Consello, do 26 de xuño, e o titular da autorización de comercialización non adoptase as medidas necesarias para modificar a autorización de comercialización, nun prazo máximo de 60 días a partir da publicación desta modificación no Diario Oficial de la Unión Europea;

i) Por incumprimento das normas relativas á etiquetaxe e prospecto;

j) Por calquera outra causa que supoña un risco previsible para a saúde ou seguranza das persoas, animais ou para o ambiente.

2. Sen prexuízo do establecido no artigo 99 da Lei 29/2006, do 26 de xullo, a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios poderá suspender cautelarmente e retirar do mercado os medicamentos que correspondan, cando concorran as causas previstas nas letras a), b), c), d) e g), do punto anterior.

3. Non obstante, cando un marco normativo comunitario estea aínda en vías de adopción, a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios poderá denegar a autorización dun medicamento veterinario, se esta medida for necesaria para garantir a protección da saúde pública, dos consumidores ou da sanidade animal.

Artigo 52. *Procedemento de suspensión e revogación de oficio.*

1. A Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios poderá suspender ou revogar a autorización dun medicamento, polas causas previstas no artigo anterior, logo de informe do comité competente. No suposto

da suspensión da autorización de comercialización, esta non interromperá o prazo previsto nos números 3 e 4 do artigo 27.

2. O procedemento incoarase mediante acordo de iniciación e audiencia ao interesado e dítase resolución que se notificará ao interesado no prazo máximo de seis meses, indicando os recursos procedentes.

3. A Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios notificaralle á Axencia Europea de Medicamentos as resolucións de suspensión, revogación e modificación das condicións da autorización que se consideren relevantes.

Artigo 53. Procedemento de suspensión e revogación por instancia de parte.

1. Cando o titular dunha autorización dun medicamento pretenda suspender ou cesar a súa comercialización, deberá notificarlle á Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios, polo menos dous meses antes da data en que teña previsto retirar o medicamento do mercado, motivando esa solicitude. No suposto da suspensión da autorización de comercialización, esta non interromperá o prazo previsto nos puntos 3 e 4 do artigo 27.

2. Malia o anterior, cando concorran razóns de saúde de interese sanitario, ou se poida orixinar baleiro terapéutico, a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios manterá a validez da autorización e exixirá a comercialización efectiva do medicamento.

CAPÍTULO VIII

Procedementos comunitarios

Artigo 54. Definicións e requisitos xerais dos procedementos comunitarios.

1. Enténdese por recoñecemento mutuo o procedemento comunitario establecido para a concesión dunha autorización de comercialización dun medicamento en máis dun Estado membro, cando o medicamento xa foi avaliado e autorizado nalgún dos Estados membros.

2. Enténdese por descentralización o procedemento comunitario establecido para a concesión dunha autorización de comercialización dun medicamento en máis dun Estado membro cando o medicamento non dispoña dunha autorización en ningún Estado membro da Unión Europea no momento da solicitude.

3. Ambos os procedementos exixenlle ao solicitante presentar unha solicitude baseada nun expediente idéntico en todos os Estados membros implicados no procedemento. O expediente incluírá a información e documentos referidos na sección primeira do capítulo II.

Os documentos presentados incluírán unha lista dos Estados membros afectados pola solicitude.

Artigo 55. Procedemento de recoñecemento mutuo.

1. Cando o titular dun medicamento xa autorizado en España pretenda solicitar a súa autorización noutro ou noutros Estados membros, España poderá actuar como Estado membro de referencia no procedemento.

2. No caso de que España actúe como Estado membro de referencia, o titular da autorización de comercialización solicitaralle á Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios que elabore un informe de avaliación do medicamento ou que actualice o informe de avaliación existente para ese medicamento.

3. A Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios elaborará ou actualizará ese informe no prazo

de 90 días naturais a partir da recepción dunha solicitude válida.

4. O informe de avaliación, así como a ficha técnica do medicamento autorizado, a etiquetaxe e o prospecto enviaranse aos Estados membros afectados e ao solicitante.

5. Nun prazo de 90 días, a partir da recepción dos documentos a que se refire o punto anterior, os Estados membros concernidos aprobarán os documentos remitidos pola Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios, informándoa da súa aceptación. A axencia procurará lograr o acordo xeral e finalizará o procedemento e informará o solicitante diso. No prazo de 30 días, todos os Estados membros implicados deberán resolver de conformidade co acordo xeral.

6. Cando se presente ante a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios unha solicitude de autorización de comercialización dun medicamento autorizado noutro Estado membro, aplicaráselle o procedemento de recoñecemento mutuo, entendendo que España é Estado membro concernido no procedemento. Neste caso aplicarase o procedemento descrito anteriormente, a partir da documentación remitida polo Estado membro que actúe como Estado membro de referencia, de acordo co disposto no punto anterior.

Artigo 56. Procedemento descentralizado.

1. Cando se pretenda conseguir unha autorización de comercialización dun medicamento en máis dun Estado membro, o solicitante deberalle pedir a un deles que actúe como Estado membro de referencia.

2. Cando España actúe como Estado membro de referencia, a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios preparará un proxecto de informe de avaliación, un proxecto de ficha técnica e un proxecto de etiquetaxe e prospecto, nun prazo de 120 días naturais a partir da recepción dunha solicitude válida, e enviarálleos ao resto dos Estados membros afectados e ao solicitante.

3. Nun prazo de 90 días, a partir da recepción dos documentos a que se refire o punto anterior, os Estados membros concernidos aprobarán os documentos remitidos pola Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios, informándoa da súa aceptación. A Axencia procurará lograr o acordo xeral e finalizará o procedemento e informará o solicitante diso. No prazo de 30 días todos os Estados membros implicados deberán resolver de conformidade co acordo xeral.

4. Cando nun procedemento descentralizado sexa outro Estado o que actúe como Estado membro de referencia, estando España implicada como Estado concernido, a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios aplicará o procedemento descrito anteriormente, a partir da documentación remitida polo Estado membro de referencia, de acordo co disposto no punto anterior.

Artigo 57. Discrepancia nas decisións e procedemento de arbitraxe.

1. Cando nun procedemento comunitario España, como Estado membro concernido, non poida aprobar no prazo de 90 días naturais previsto nos artigos 55.5 e 56.3 o informe de avaliación, o resumo das características do produto, a etiquetaxe e o prospecto por considerar que existe un risco potencial grave para a saúde pública, motivará a súa decisión de forma detallada e comunicarlle as súas razóns ao Estado membro de referencia e aos demais Estados membros concernidos.

2. No caso de que España sexa Estado membro de referencia e reciba unha comunicación de desacordo

doutro Estado membro, a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios comunicarlles o desacordo aos demais Estados membros concernidos e ao solicitante.

Así mesmo, comunicarlle inmediatamente os motivos de desacordo ao grupo de coordinación, para examinar as cuestións relacionadas coa autorización de comercialización de medicamentos en dous ou máis Estados membros.

3. Todos os Estados membros implicados no procedemento procurarán pórse de acordo, no marco do grupo de coordinación, sobre as medidas que se deban adoptar. Ofreceránlle ao solicitante a posibilidade de emitir consideracións oralmente ou por escrito.

Se no prazo de 60 días a partir da comunicación ao grupo de coordinación, os Estados membros chegan a un acordo, o Estado membro de referencia, neste caso a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios, procurará lograr o acordo xeral e finalizará o procedemento e informará o solicitante diso.

4. Se no prazo establecido no punto anterior os Estados membros non chegan a un acordo, o Estado membro de referencia, neste caso a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios, informará a Axencia Europea de Medicamentos co fin de iniciar o procedemento de arbitraje, remitindo unha descrición pormenorizada das cuestións sobre as que os Estados membros non puideron alcanzar un acordo e os motivos do seu desacordo. Enviaráselle ao solicitante unha copia desta información, o cal deberá remitir sen demora unha copia do expediente á Axencia Europea de Medicamentos.

5. Malia o anterior, no caso de que a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios aprobase o informe de avaliación, a ficha técnica, a etiquetaxe e o prospecto, poderá, por petición do solicitante, autorizar a comercialización do medicamento logo da decisión da Comisión Europea. Neste caso, a autorización concederáse a reserva do resultado do referido procedemento de arbitraje.

Artigo 58. *Harmonización das autorizacións comunitarias.*

1. Cando un mesmo medicamento fose obxecto de diferentes solicitudes de autorización e os Estados membros adoptasen decisións discrepantes en relación coa autorización, suspensión ou revogación, España, calquera Estado membro, a Comisión, o solicitante ou o titular da autorización poderase dirixir ao Comité de Medicamentos Veterinarios da Axencia Europea de Medicamentos co fin de que se aplique o procedemento de arbitraje.

2. Co fin de fomentar a harmonización dos medicamentos autorizados na Unión Europea, a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios remitiralle anualmente ao grupo de coordinación unha lista dos medicamentos para os cales considere que se deben elaborar fichas técnicas harmonizadas. Este grupo de coordinación terá en conta as diferentes propostas presentadas por todos os Estados membros e remitiralle unha lista á Comisión Europea para a súa harmonización.

Artigo 59. *Decisións de interese comunitario.*

1. En casos específicos en que estean en xogo os intereses da Unión Europea, calquera Estado membro, neste caso a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios, a Comisión, o solicitante ou o titular da autorización recorrerán ao Comité de Medicamentos Veterinarios da Axencia Europea de Medicamentos, para que aplique o procedemento de arbitraje, antes de que se adopte unha decisión sobre unha solicitude de autorización, sobre unha suspensión ou revogación dunha autori-

zación ou de calquera outra modificación, especialmente para os casos relativos á nova información de seguranza baseada na farmacovixilancia do medicamento. Esta petición deberase acompañar de toda a información dispoñible.

O solicitante ou o titular da autorización será informado do anterior, cando a Comisión ou calquera Estado membro recorran ao Comité de Medicamentos Veterinarios da Axencia Europea de Medicamentos.

2. Cando o recurso ao Comité de Medicamentos Veterinarios da Axencia Europea de Medicamentos se refira a unha serie de medicamentos ou a unha categoría terapéutica, a Axencia Europea de Medicamentos poderá limitar o procedemento a unha parte específica da autorización.

3. Cando a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios considere que a modificación dos termos dunha autorización de comercialización concedida segundo o disposto neste capítulo, ou a súa suspensión ou retirada, son necesarias para protexer a saúde pública, someterá sen demora o asunto á Axencia Europea de Medicamentos para que se adopte unha decisión comunitaria.

4. En casos excepcionais, cando sexa indispensable unha acción urxente para protexer a saúde pública, e ata que se tome unha decisión definitiva, a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios poderá suspender a comercialización e a utilización en España do medicamento de que se trate. Esta medida seralles comunicada o día seguinte á Comisión e aos demais Estados membros.

CAPÍTULO IX

Farmacovixilancia veterinaria

Artigo 60. *Sistema Español de Farmacovixilancia de Medicamentos Veterinarios.*

1. O Sistema Español de Farmacovixilancia de Medicamentos Veterinarios reunirá a información pertinente para a supervisión dos medicamentos veterinarios e calquera sospeita de reacción adversa nos animais e nas persoas, e efectuará a avaliación científica da dita información.

2. Esta información examínase tendo en conta os datos dispoñibles relativos á venda e prescrición dos medicamentos veterinarios.

3. O Sistema Español de Farmacovixilancia de Medicamentos Veterinarios terá en conta calquera información dispoñible sobre a falta da eficacia esperada, o uso non previsto, as investigacións sobre a validez do tempo de espera e os posibles problemas ambientais derivados do uso do medicamento veterinario, interpretados conforme as orientacións que se establezan no ámbito da Unión Europea que poidan repercutir na avaliación dos seus beneficios e riscos. Para harmonizar a recollida e a xestión da información, a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios poderá:

a) Establecer requisitos específicos aos veterinarios e a outros profesionais sanitarios, especialmente en relación coa notificación de presuntas reaccións adversas graves ou inesperadas en animais e de presuntas reaccións adversas en persoas.

b) Elaborar orientacións específicas dirixidas aos titulares das autorizacións de comercialización sobre a recollida de datos, a súa verificación e a presentación de informes.

Artigo 61. Fontes de información en farmacovixilancia veterinaria.

A información sobre os riscos asociados aos medicamentos veterinarios pode proceder das seguintes fontes:

- a) Notificación de presuntas reaccións adversas por parte de veterinarios, médicos, farmacéuticos e demais profesionais sanitarios.
- b) Notificación de presuntas reaccións adversas por parte dos titulares das autorizacións de comercialización.
- c) Notificación de presuntas reaccións adversas por parte de propietarios de animais ou de gandeiros.
- d) Informes periódicos de seguranza.
- e) Estudos de supervisión posteriores á autorización de comercialización.
- f) Bases de datos sanitarias.
- g) Informes preclínicos de experimentación animal e informes dos ensaios clínicos dun medicamento veterinario ou dunha substancia activa.
- h) Informacións relacionadas coa fabricación, conservación, distribución, prescrición, dispensación, venda, administración e hábitos de utilización nos animais dun medicamento veterinario ou substancia activa.
- i) Publicacións da literatura científica.
- j) Outras fontes de información, tales como as relativas ao uso incorrecto e abuso dos medicamentos, que poida repercutir sobre a avaliación dos beneficios e riscos dos medicamentos veterinarios.
- k) O Ministerio de Medio Ambiente, e Medio Rural e Mariño, así como, outras autoridades e organismos nacionais e internacionais.

Artigo 62. Axentes do Sistema Español de Farmacovixilancia de Medicamentos Veterinarios.

1. O Sistema Español de Farmacovixilancia de Medicamentos Veterinarios está integrado por:

- a) A Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios.
- b) As comunidades autónomas.
- c) Os profesionais sanitarios.

2. O Comité Técnico do Sistema Español de Farmacovixilancia de Medicamentos Veterinarios, como órgano colexiado integrado por representantes da Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios, do Ministerio de Medio Ambiente, e Medio Rural e Mariño e das comunidades autónomas, unificará os criterios de funcionamento e avaliará os sinais detectados polo Sistema Español de Farmacovixilancia de Medicamentos Veterinarios.

Mediante orde ministerial desenvolverase a composición, as funcións e o funcionamento deste comité de acordo co disposto para os órganos colexiados na Lei 30/1992, do 26 de novembro, de réxime xurídico das administracións públicas e do procedemento administrativo común.

Artigo 63. Funcións da Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios.

Son funcións da Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios:

- a) Planificar, coordinar, avaliar e desenvolver o Sistema Español de Farmacovixilancia de Medicamentos Veterinarios, así como as tarefas do seu Comité Técnico, conforme as «Boas prácticas de farmacovixilancia do Sistema Español de Farmacovixilancia de Medicamentos Veterinarios» que elabore este Comité Técnico e publique a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios.

- b) Participar, xunto coa Axencia Europea de Medicamentos, a Comisión Europea e o resto de Estados membros, no establecemento dunha rede informática para intercambiar información sobre farmacovixilancia dos medicamentos veterinarios.

- c) Adoptar as medidas adecuadas para alentar a notificación de calquera presunta reacción adversa a un medicamento veterinario.

- d) Desenvolver e xestionar a base de datos do Sistema Español de Farmacovixilancia de Medicamentos Veterinarios, que posibilite o acceso de forma electrónica á información recollida polo dito sistema, asegurando en todo momento a súa dispoñibilidade e actualización, vixiando a súa seguranza e garantindo a confidencialidade dos datos e a súa integridade durante os procesos de transferencias de datos.

- e) Actuar como interlocutor do Sistema Español de Farmacovixilancia de Medicamentos Veterinarios cos titulares de autorizacións de comercialización de medicamentos, profesionais sanitarios e, se é o caso, cos propietarios dos animais e os gandeiros.

- f) Pór á disposición do titular da autorización de comercialización inmediatamente, e nun prazo non superior aos 15 días naturais seguintes á súa notificación, os informes sobre as presuntas reaccións adversas graves en animais e reaccións adversas en persoas que se producisen en España. Calquera outra información de farmacovixilancia veterinaria non recollida no parágrafo anterior terá que solicitala expresamente o interesado.

- g) Transmitirlles á Axencia Europea de Medicamentos e aos Estados membros inmediatamente, e en calquera caso dentro dos quince días naturais seguintes á súa recepción, as notificacións sobre sospeitas de reaccións adversas graves en animais e persoas, que se producisen en España. Esta comunicación efectuarase a través da rede de proceso de datos que a Axencia Europea de Medicamentos establecerá en colaboración cos Estados membros e a Comisión.

- h) Instruír os procedementos derivados das infraccións relacionadas coa farmacovixilancia dos medicamentos cando lle corresponda á Administración xeral do Estado.

- i) Realizar estudos farmacoeppizootiolóxicos e outras investigacións para avaliar os perfís de eficacia e seguranza dos medicamentos veterinarios.

- j) Pór en marcha as estratexias necesarias para previr, no posible, os riscos asociados á utilización de medicamentos veterinarios xa comercializados.

- k) Xestionar os fondos destinados ás actividades de farmacovixilancia veterinaria, ao funcionamento das redes de comunicación e á supervisión do mercado que sexa da súa competencia, que estarán baixo o seu control permanente co fin de garantir a súa independencia.

- l) Establecer os instrumentos necesarios para informar os facultativos dos riscos relevantes asociados ao uso dos medicamentos veterinarios.

- m) As previstas nesta materia polo Real decreto 520/1999, do 26 de marzo, polo que se aproba o Estatuto da Axencia Española do Medicamento.

- n) Calquera outra función que poida resultar necesaria no ámbito da farmacovixilancia veterinaria e que deba ser exercida pola Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios.

Artigo 64. Participación das comunidades autónomas no Sistema Español de Farmacovixilancia de Medicamentos Veterinarios.

1. Aos órganos competentes das comunidades autónomas correspóndelles colaborar coa Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios na promoción no seu ámbito territorial dos programas de notificación de

presuntas reaccións adversas, de acordo cos criterios que estableza a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios.

2. Así mesmo, deberán rexistrar na base de datos do Sistema Español de Farmacovixilancia de Medicamentos Veterinarios, no prazo máximo de 20 días naturais desde a súa recepción, as notificacións das presuntas reaccións adversas de que tivesen coñecemento, excepto no caso das presuntas reaccións adversas graves e as reaccións nas persoas, que deberán rexistrarse no prazo máximo de 10 días naturais desde a súa recepción.

3. Colaborar nas actividades relativas á farmacovixilancia veterinaria que se requiran.

Artigo 65. *Obrigas dos profesionais sanitarios.*

Os veterinarios, médicos, farmacéuticos e demais profesionais sanitarios teñen a obriga de:

a) Colaborar no Sistema Español de Farmacovixilancia de Medicamentos Veterinarios, especialmente cando se trate de reaccións adversas graves ou inesperadas ou cando tal comunicación sexa unha condición que figure na autorización de comercialización.

b) Notificar toda sospeita de reacción adversa de que teñan coñecemento durante a súa práctica habitual e enviarlla o máis rapidamente posible á Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios ou ao titular da autorización de comercialización do produto, mediante o formulario establecido.

c) Conservar a documentación clínica das presuntas reaccións adversas a medicamentos, co fin de completar ou realizar o seguimento, en caso necesario.

d) Cooperar cos técnicos do Sistema Español de Farmacovixilancia de Medicamentos Veterinarios, proporcionando a información necesaria que estes lles soliciten para ampliar ou completar a información sobre a presunta reacción adversa.

e) Manterse informados sobre os datos de eficacia e seguranza dos medicamentos que habitualmente prescriban, dispensen ou administren, segundo os casos.

f) Colaborar cos responsables de farmacovixilancia dos titulares de autorizacións de comercialización, achegándolles a información que soliciten, para a súa posterior notificación ao Sistema Español de Farmacovixilancia de Medicamentos Veterinarios.

g) Colaborar coa Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios, en calidade de expertos, na avaliación dos problemas de eficacia e seguranza dos medicamentos.

Artigo 66. *Obrigas dos titulares das autorizacións de comercialización.*

O titular da autorización de comercialización dun medicamento veterinario:

a) Conservará rexistros detallados de todas as presuntas reaccións adversas que se produzan dentro de Unión Europea ou nun país terceiro. Salvo imposibilidade técnica, estas reaccións comunicaranse en forma de notificación por vía electrónica e de conformidade coas orientacións que se establezan.

b) Terá á súa disposición, de xeito permanente e continuo, unha persoa adecuadamente cualificada responsable en materia de farmacovixilancia veterinaria, que deberá residir na Unión Europea.

c) Rexistrará e notificaralle electronicamente á Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios rapidamente, e nun prazo non superior aos 15 días seguintes á recepción da información, calquera presunta reacción adversa grave en animais e calquera presunta reacción adversa en persoas ocorrida en España, que se

lle comunicase en relación co uso do medicamento veterinario.

Así mesmo, rexistrará e notificaralle electronicamente á Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios rapidamente e, o máis tarde dentro dos 15 días seguintes á recepción da información, calquera outra presunta reacción adversa grave en animais e calquera presunta reacción adversa en persoas ocorrida en España relacionada co uso do medicamento veterinario, das que se poida presumir razoablemente que teña coñecemento.

d) Utilizará unha terminoloxía médica veterinaria internacionalmente aceptada para a transmisión dos informes sobre as presuntas reaccións adversas, de acordo coas orientacións establecidas pola Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios.

e) Garantirá que todas as presuntas reaccións adversas graves e inesperadas en animais, reaccións adversas en persoas e sospeitas de transmisións dun axente infeccioso mediante un medicamento veterinario que se produzan no territorio dun país terceiro sexan notificadas rapidamente e, como máis tarde dentro dos 15 días seguintes á recepción da información, de xeito electrónico á Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios. No caso de que se lle comunicase no formato electrónico estándar europeo á Axencia Europea de Medicamentos, considerárase como notificada a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios.

f) Garantir, no caso dos medicamentos cuxo Estado membro de referencia sexa España, que se autorizasen polo procedemento de recoñecemento mutuo, ou descentralizado, ou que fosen obxecto de decisión comunitaria, que todas as sospeitas de reaccións adversas graves en animais e reaccións adversas en persoas que se produzan fóra de España, pero no territorio da Unión Europea se comuniquen no formato e nos intervalos que indique a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios, para a análise e o seguimento destas reaccións adversas para toda a Unión Europea. Cando as notificacións recollidas neste punto se realicen no formato electrónico, considerárase notificada a España toda reacción adversa que sexa enviada á base de datos da Axencia Europea de Medicamentos ou á autoridade competente do Estado membro correspondente, se ocorre dentro da Unión Europea, non sendo necesaria a notificación específica a España.

g) Salvo que se establecesen outros requisitos como condición para a concesión da autorización de comercialización, ou se establezan con posterioridade, as notificacións de todas as reaccións adversas deberán presentarse á Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios en forma de informe periódico de seguranza, inmediatamente cando esta o solicite, ou, como mínimo, cada seis meses a partir da autorización de comercialización e ata a súa comercialización. Os informes periódicos de seguranza tamén se deberán presentar con carácter inmediato cando se soliciten ou, como mínimo, cada seis meses durante os dous primeiros anos posteriores á comercialización inicial e anualmente durante os dous anos seguintes. A partir dese momento, os informes presentaranse cada tres anos, ou con carácter inmediato cando se soliciten. Os informes periódicos de seguranza irán acompañados dunha avaliación científica da relación beneficio/risco do medicamento veterinario. Os informes periódicos de seguranza presentaranse de acordo coas directrices do volume 9 das Normas sobre medicamentos na Unión Europea.

h) Tras a concesión dunha autorización de comercialización, o titular poderá solicitar a modificación dos períodos considerados na letra g) deste artigo, conforme o procedemento establecido na regulamentación comunitaria relativa ás modificacións das condicións de autorización dun medicamento.

i) Non lle poderá comunicar ao público datos sobre cuestións de farmacovixilancia relativos ao seu medicamento veterinario sen comunicarllo antes ou simultaneamente á Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios. En calquera caso, o titular da autorización de comercialización asegurárase de que a información se presente de maneira obxectiva e non sexa enganosa.

j) Realizar un seguimento da bibliografía científica mundial, co fin de identificar os casos publicados de reaccións adversas en que existan sospeitas razoables de que o causante é un principio activo dun medicamento de cuxa autorización de comercialización en España sexa titular. Estes casos comunicaranse de conformidade cos criterios especificados neste artigo.

k) Realizar, cando se precise, estudos de supervisión posterior á concesión da autorización para confirmar, cuantificar ou caracterizar riscos potenciais, ou ben achegar información científica nova sobre a relación beneficio/risco dos medicamentos veterinarios autorizados en España.

l) Realizar unha avaliación continua da relación beneficio/risco dos medicamentos veterinarios que teña autorizados en España e comunicarlle inmediatamente á Axencia Española do Medicamento e Produtos Sanitarios toda aquela nova información que poida influír na avaliación global da relación beneficio/risco ou ben poida requirir a modificación da ficha técnica, do prospecto ou ambos.

m) Informar os profesionais sanitarios de novos datos relativos a aspectos de eficacia ou seguranza dun medicamento, cando a criterio da Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios se considere necesario. Deberase acordar previamente o texto coa Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios, indicando a natureza da información que contén.

Artigo 67. *Persoa responsable de farmacovixilancia veterinaria do titular da autorización de comercialización.*

Esta persoa cualificada, prevista no artigo 66.b), será responsable de:

a) Crear e manter un sistema para recompilar e tratar a información sobre as presuntas reaccións adversas sinaladas ao persoal da empresa, incluídos os seus representantes, co fin de que sexa accesible polo menos nun lugar na Unión Europea.

b) Preparar para as autoridades competentes os informes que lle sexan requiridos.

c) Garantir que se dea unha resposta rápida e completa a calquera solicitude de información adicional da Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios necesaria para poder avaliar as vantaxes e riscos dun medicamento veterinario, incluída a información relativa ao volume de vendas ou de prescricións do medicamento veterinario de que se trate.

d) Facilitarlle á Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios calquera outra información de interese para a avaliación dos beneficios e riscos asociados a un medicamento veterinario, incluída a información adecuada sobre estudos de supervisión posteriores á autorización de comercialización.

Artigo 68. *Modificacións das condicións de autorización de oficio.*

1. A Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios poderá modificar e restrinxir as condicións de autorización dun medicamento veterinario relativas á súa composición, indicacións, tempos de espera ou información sobre reaccións adversas ou establecer algunha reserva nas condicións de autorización, cando sexa neces-

sario por razóns de interese público ou defensa da saúde ou da seguranza das persoas ou dos animais.

2. A Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios, como actuacións previas á iniciación do procedemento para a modificación das condicións da autorización de comercialización, solicitaralle ditame ao Comité de Seguranza de Medicamentos de Uso Veterinario.

Así mesmo, solicitaralle ao titular da autorización de comercialización os informes, documentos ou datos, referidos a algúns aspectos relativos ás condicións de autorización do medicamento veterinario.

3. A Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios, á vista do informe do Comité de Seguranza de Medicamentos de Uso Veterinario e da documentación presentada polo titular, iniciará de oficio o procedemento correspondente con audiencia ao interesado, ditará resolución indicando os recursos procedentes e notificaralla ao interesado. O prazo de duración do procedemento será de seis meses.

4. O titular da autorización de comercialización deberalle solicitar á Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios as modificacións establecidas na resolución.

Artigo 69. *Comunicación ao Ministerio de Medio Ambiente, e Medio Rural e Mariño, ás comunidades autónomas, aos profesionais sanitarios e cidadáns.*

1. A Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios informará o Ministerio de Medio Ambiente, e Medio Rural e Mariño, as comunidades autónomas e outros organismos e organizacións responsables de carácter público ou privado, da adopción das medidas que, pola súa relevancia, se deban dar a coñecer aos profesionais sanitarios.

As comunidades autónomas difundirán esa información entre os profesionais sanitarios que, tanto no sector público como no privado, exercen a súa actividade no seu ámbito territorial.

2. A Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios e as comunidades autónomas faranlles chegar aos cidadáns, na forma apropiada, información sobre os riscos dos medicamentos que poidan ter implicacións relevantes para súa saúde.

Artigo 70. *Estudos postautorización.*

1. Os estudos postautorización deberán ter como finalidade complementar a información obtida durante o desenvolvemento clínico dos medicamentos veterinarios previo á súa autorización de comercialización. Non se planificarán, realizarán ou financiarán estudos postautorización coa finalidade de promover a prescrición dos medicamentos veterinarios.

2. Os estudos postautorización levaranse a cabo de acordo coas condicións que estableza a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios.

3. A Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios manterá un rexistro dos estudos postautorización. Para tal efecto, o promotor do estudo deberalle remitir á Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios unha copia do protocolo do estudo, comunicar o inicio efectivo do estudo e remitir os informes de seguimento e o informe final.

Disposición adicional primeira. *Exención do requisito da prescrición veterinaria para medicamentos destinados a animais produtores de alimentos.*

Todos os medicamentos veterinarios destinados a animais produtores de alimentos de consumo humano estarán sometidos a prescrición veterinaria desde a

entrada en vigor deste real decreto. Para os medicamentos veterinarios que cumpran as condicións de exención desta obriga, prevista no artigo 24, deberán solicitar a correspondente solicitude de modificación das condicións de autorización en que xustifique que o medicamento cumpre coas ditas condicións.

Disposición adicional segunda. *Acceso do Ministerio de Medio Ambiente, e Medio Rural e Mariño ás bases de datos da Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios.*

A Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios facilitaralle o acceso ao Ministerio de Medio Ambiente, e Medio Rural e Mariño ás súas bases de datos relacionadas cos procedementos de autorización de medicamentos veterinarios.

Disposición adicional terceira. *Dispoñibilidade de medicamentos.*

O Ministerio de Medio Ambiente, e Medio Rural e Mariño e o Ministerio de Sanidade e Consumo, no ámbito das súas respectivas competencias, promoverán a dispoñibilidade de medicamentos veterinarios para todas as especies gandeiras de produción de alimentos, en especial mediante accións tendentes a favorecer, impulsar e apoiar a súa investigación, experimentación, desenvolvemento, rexistro e comercialización.

Para tal efecto, créase o Comité de Dispoñibilidade de Medicamentos Veterinarios, como órgano colexiado, adscrito á Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios, para a valoración, revisión e asesoramento en materia de dispoñibilidade de medicamentos veterinarios.

Mediante orde ministerial desenvolverase a composición, funcións e funcionamento deste comité de acordo co disposto para os órganos colexiados na Lei 30/1992, do 26 de novembro, de réxime xurídico das administracións públicas e do procedemento administrativo común.

Disposición adicional cuarta. *Código nacional e rastrexabilidade dos medicamentos veterinarios.*

Nun prazo dun ano desde a entrada en vigor deste real decreto deberáselles outorgar a todos os medicamentos que se autoricen o correspondente código nacional. Respecto aos medicamentos xa autorizados, outorgárase de oficio de acordo co calendario que estableza a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios.

Nun prazo de tres anos desde a entrada en vigor deste real decreto, deberase ter operativo o sistema de codificación que permita recuperar por medios electrónicos a información recollida no artigo 33.

Disposición transitoria primeira. *Adecuación das renovacións das autorizacións de comercialización.*

Os medicamentos veterinarios autorizados con anterioridade á data de entrada en vigor deste real decreto, para outorgarlles a autorización indefinida e que lles sexa de aplicación o sistema de renovación das autorizacións de comercialización previsto neste real decreto, deberán renovar esta autorización, de acordo coas instrucións de ordenación do proceso que dite a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios.

Disposición transitoria segunda. *Adecuación da ficha técnica e o material de acondicionamento.*

1. A ficha técnica e o material de acondicionamento dos medicamentos veterinarios autorizados con anterioridade á entrada en vigor deste real decreto adaptaranse ás

informacións e estruturas nel previstas, de acordo co calendario estipulado para a renovación da autorización de comercialización.

2. As solicitudes de autorización de comercialización e as solicitudes de modificación das condicións de autorización que afecten a información da ficha técnica e o material de acondicionamento, que se encontren en trámite no momento da entrada en vigor deste real decreto, deberanse adaptar ás informacións e estruturas nel previstas, antes da concesión da autorización de comercialización.

Disposición transitoria terceira. *Adecuación do material de acondicionamento nos medicamentos veterinarios destinados a animais produtores de alimentos de consumo humano.*

Os titulares de autorizacións de comercialización de medicamentos veterinarios destinados a animais produtores de alimentos de consumo humano deberán, no prazo dun ano desde a entrada en vigor deste real decreto, incorporar no material de acondicionamento a lenda «De uso veterinario-medicamento suxeito a prescrición veterinaria».

Disposición derogatoria única. *Derrogación normativa.*

Quedan derogadas as disposicións seguintes:

a) Do Real decreto 109/1995, do 27 de xaneiro, sobre medicamentos veterinarios, o artigo 5 do título I; o artigo 8 do capítulo I do título II, con excepción das definicións 10, 11, 12, 14, 16, 17 e 18; os capítulos III, IV, a sección 4.^a do capítulo VI e o capítulo VIII do título II; os artigos 72 e 73 do capítulo I do título VI; o artigo 105 do capítulo I e o capítulo III do título VII, así como o anexo I.

b) O Real decreto 110/1995, do 27 de xaneiro, polo que se establecen normas sobre medicamentos homeopáticos veterinarios.

c) O Real decreto 1800/2003, do 26 de decembro, polo que se regulan os gases medicinais, con excepción dos números 2 e 3 do artigo 4 e do capítulo III no que non contraveña este real decreto.

Disposición derradeira primeira. *Lexislación sobre produtos farmacéuticos.*

Este real decreto dítase ao abeiro do artigo 149.1.16.^a da Constitución española, que lle atribúe ao Estado a competencia exclusiva en materia de lexislación sobre produtos farmacéuticos.

Disposición derradeira segunda. *Incorporación de dereito da Unión Europea.*

1. Mediante este real decreto incorpórase ao dereito español a Directiva 2001/82/CE, do Parlamento Europeo e do Consello, do 6 de novembro, pola que se establece un código comunitario sobre medicamentos veterinarios, modificada pola Directiva 2004/28/CE, do Parlamento Europeo e do Consello, do 31 de marzo, con excepción dos títulos IV, VI e parcialmente os títulos VIII e X.

2. Así mesmo, trasponse a Directiva 2006/130/CE, da Comisión, do 11 de decembro, pola que se aplica a Directiva 2001/82/CE, do Parlamento Europeo e do Consello, canto ao establecemento de criterios de excepción respecto ao requisito de prescrición veterinaria para determinados medicamentos veterinarios destinados a animais produtores de alimentos.

Disposición derradeira terceira. *Desenvolvemento normativo.*

1. Facúltanse os ministros de Sanidade e Consumo e de Medio Ambiente, e Medio Rural e Mariño para ditar as disposicións necesarias para a aplicación e o desenvolvemento deste real decreto, así como a actualizar os seus anexos conforme o avance dos coñecementos científicos e técnicos, de acordo coas orientacións e directrices da Unión Europea.

2. Facúltanse os ministros de Sanidade e Consumo e de Medio Ambiente e Medio Rural e Mariño para ditar as disposicións necesarias para o desenvolvemento do artigo 6.6 deste real decreto no relativo aos requisitos das solicitudes de medicamentos destinados a peixes de acuario, paxaros de casas particulares, pombas mensaxeiras, animais de terrario, pequenos roedores, furóns e coellos utilizados unicamente como animais de compañía e non sometidos a prescrición veterinaria, así como dos requirimentos específicos no material de acondicionamento para estes medicamentos.

Disposición derradeira cuarta. *Entrada en vigor.*

Este real decreto entrará en vigor o día seguinte ao da súa publicación no «Boletín Oficial del Estado».

Dado en Madrid o 18 de xullo de 2008.

JUAN CARLOS R.

A vicepresidenta primeira do Goberno
e ministra da Presidencia,

MARÍA TERESA FERNÁNDEZ DE LA VEGA SANZ

ANEXO I

ESTRUTURA DO EXPEDIENTE

Normas e protocolos analíticos, de inocuidade, preclínicos e clínicos en materia de ensaios dos medicamentos veterinarios

Introdución

Os datos e documentos que acompañen as solicitudes de autorización de comercialización presentadas en virtude dos artigos 6 e 7 presentaranse respectando os requisitos que se expoñen neste anexo e tendo en conta as directrices da «Nota explicativa para os solicitantes de autorizacións de comercialización de medicamentos veterinarios nos Estados membros da Comunidade Europea», publicada pola Comisión no volume V (Medicamentos veterinarios) das Normas sobre medicamentos da Comunidade Europea.

Ao confeccionar o expediente para a solicitude de autorización de comercialización, os solicitantes deberán ter en conta as directrices comunitarias sobre calidade, inocuidade e eficacia dos medicamentos veterinarios, publicadas pola Comisión nas Normas sobre medicamentos da Comunidade Europea.

Na solicitude deberase incluír toda a información útil para a avaliación do medicamento, tanto se resulta favorable ao produto como se non. En particular, proporcionaranse todos os datos pertinentes sobre toda proba ou ensaio incompleto ou abandonado en relación co medicamento. Por outra parte, unha vez concedida a autorización de comercialización, deberase enviar inmediatamente á Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios toda información pertinente para a avaliación de riscos e beneficios que non figure na solicitude orixinal.

Os Estados membros velarán por que todos os experimentos con animais se realicen de acordo co Real decreto 1201/2005, do 10 de outubro, sobre protección dos animais utilizados para experimentación e outros fins científicos.

As disposicións recollidas no título I deste anexo aplícaranse aos medicamentos veterinarios que non sexan inmunolóxicos.

As disposicións recollidas no título II deste anexo aplícaranse aos medicamentos veterinarios inmunolóxicos.

TÍTULO I

Requisitos relativos aos medicamentos veterinarios que non sexan medicamentos veterinarios inmunolóxicos

PARTE 1

Resumo do expediente

A. Datos administrativos

O medicamento veterinario obxecto da solicitude deberase identificar polo seu nome e o nome do principio ou principios activos, xunto coas indicacións, a forma farmacéutica, o método e a vía de administración e a descripción da presentación final de venda do produto.

Farase constar o nome e domicilio do solicitante, xunto co nome e enderezo dos fabricantes e situacións que interveñen nas distintas fases da produción (incluído o fabricante do produto rematado e o fabricante ou fabricantes do principio ou principios activos), así como, cando proceda, o nome e domicilio do importador.

O solicitante comunicará o número e o título dos volumes de documentación que envía en apoio da solicitude e indicará, de ser o caso, as mostras que xunta.

Xuntarase aos datos administrativos un documento que acredite que o fabricante está autorizado a fabricar o medicamento veterinario en cuestión, a lista dos países en que se concedese a autorización, exemplares de todos os resumos das características do produto que aprobasen os Estados membros e a lista dos países onde se presentase a solicitude.

B. Ficha técnica (resumo das características do produto) e material de acondicionamento

O solicitante propondrá un resumo das características do produto. Ademais, o solicitante deberá proporcionar unha ou varias mostras ou maquetas da presentación de venda do medicamento veterinario, xunto cun prospecto, cando este sexa necesario.

C. Informes do experto

A documentación relativa aos ensaios analíticos, as probas toxicofarmacolóxicas, os estudos dos residuos e as probas clínicas deberá conter os correspondentes informes de expertos.

Cada informe de experto consistirá nunha avaliación crítica das distintas probas ou ensaios realizados de conformidade con este real decreto, e deberá pór de manifesto todos os datos pertinentes para a avaliación. O experto deberá indicar se, na súa opinión, o produto de que se trate ofrece garantías suficientes canto á calidade, seguranza e eficacia. Un resumo obxectivo non será suficiente.

Todos os datos importantes resumiranse nun apéndice do informe do experto, sempre que sexa posible en forma de cadros ou gráficos. O informe do experto e os resumos conterán referencias precisas á información que figura na documentación principal.

Cada informe do experto será elaborado por unha persoa coa debida formación e experiencia. O experto asinará e datará e xuntará unha breve indicación sobre a titulación, formación e experiencia profesional. Farase constar a relación profesional que mantén o perito co solicitante.

PARTE 2

Ensaio analítico (físicoquímico, biolóxico ou microbiolóxico) dos medicamentos veterinarios que non sexan medicamentos veterinarios inmunolóxicos

Todos os procedementos analíticos estarán en consonancia cos avances científicos máis recentes, e tratarase de procedementos validados; proporcionaranse os resultados dos estudos de validación.

Todos os procedementos analíticos deberán describir de forma detallada, co obxecto de que se poidan reproducir nas probas de control que se efectúen por solicitude das autoridades competentes; deberase, así mesmo, describir co necesario detalle todo aparello ou equipamento especial que se poida utilizar, e xuntarse a descrición, cando sexa posible, de esquemas. A fórmula dos reactivos deberase completar, se for o caso, co método de preparación. No caso de procedementos analíticos incluídos na Farmacopea Europea ou na farmacopea dun Estado membro, esta descrición poderase substituír por unha referencia precisa á farmacopea en cuestión.

A. Composición cualitativa e cuantitativa

Os datos e documentos que se xunten á solicitude de autorización de comercialización presentaranse conforme as seguintes disposicións.

1. Composición cualitativa:

Entenderase por «composición cualitativa» do medicamento a designación ou descrición de todos os seus compoñentes:

O principio activo ou principios activos;

O compoñente ou os compoñentes do excipiente, calquera que sexa a súa natureza ou a cantidade utilizada, incluíndo os colorantes, conservantes, adxuvantes, estabilizantes, espesantes, emulxentes, correctores do sabor, axentes aromáticos etc;

Os compoñentes da cobertura exterior dos medicamentos (cápsulas, cápsulas de xelatina etc.) que vaian ser inxeridos ou administrados aos animais doutra forma.

Estas indicacións deberán complementar con toda a información útil sobre o envase e, de ser o caso, o tipo de peche, e deberán tamén describir detalladamente os dispositivos que se empreguen para utilizar ou administrar o medicamento e que se subministren xunto con el.

2. Designación dos compoñentes dos medicamentos:

Cando se trate de produtos que figuren na Farmacopea Europea ou, no seu defecto, na farmacopea nacional dun dos Estados membros, a denominación principal recollida no encabezamento da correspondente monografía, con referencia á farmacopea de que se trate.

Para os restantes produtos, a denominación común internacional recomendada pola Organización Mundial da Saúde, que poderá ir acompañada doutra denominación común ou, no seu defecto, da denominación científica exacta; os produtos que carezan de denominación común internacional ou de denominación científica exacta designaranse mediante referencia á súa orixe e ao modo de obtención, completando estes datos con

calquera outra observación de utilidade, se iso for necesario.

Para as materias colorantes, a designación polo indicativo «E» que lles atribúe a Directiva 78/25/CEE, do Consello, do 12 de decembro de 1977, relativa á aproximación das lexislacións dos Estados membros referentes ás materias que se poden engadir aos medicamentos para a súa coloración.

3. Composición cuantitativa:

a) Para proporcionar a «composición cuantitativa» de todos os principios activos do medicamento, será preciso, segundo a forma farmacéutica, especificar a masa ou o número de unidades de actividade biolóxica, ben sexa por dose ou ben por unidade de masa ou de volume, de cada substancia activa.

As unidades de actividade biolóxica empregaranse nas substancias que non se poden definir en termos químicos.

Cando a Organización Mundial da Saúde definise unha unidade internacional de actividade biolóxica, é esta a que se deberá usar. Nos casos en que non se definise unha unidade internacional, as unidades de actividade biolóxica expresaranse de forma que proporcionen información inequívoca sobre a actividade do principio.

Sempre que sexa posible, indícarase a actividade biolóxica por unidade de masa ou volume.

Expresarase tamén, como información adicional:

No caso de inxectables, a masa ou as unidades de actividade biolóxica de cada substancia activa contida no recipiente unitario, tendo en conta, de ser o caso, o volume utilizable do produto tras a reconstitución;

No caso de medicamentos que se administren en forma de gotas, a masa ou as unidades de actividade biolóxica de cada substancia activa contida no número de gotas que corresponda a 1 ml ou a 1 g de preparado;

Cando se trate de xaropes, emulsións, granulados ou calquera outra forma farmacéutica que se administre en cantidades medidas, a masa ou as unidades de actividade biolóxica de cada substancia activa por cantidade medida.

b) Os principios activos presentes en forma de compostos ou derivados designaranse cuantitativamente pola súa masa total e, se for necesario ou procedente, pola masa da fracción ou fraccións activas da molécula.

c) De tratarse de medicamentos que conteñan un principio activo en relación co cal se curse por primeira vez, en calquera Estado membro, unha solicitude de autorización de comercialización, a composición cuantitativa dun principio activo que sexa un sal ou un hidrato expresaranse sistematicamente en termos de masa da fracción ou fraccións activas da molécula. En todos os casos de medicamentos autorizados posteriormente nos Estados membros indícarase a súa composición cuantitativa para o mesmo principio activo.

4. Desenvolvemento farmacéutico:

Explicarase a elección da composición, os compoñentes e o recipiente, así como a función prevista dos excipientes no produto rematado. Esta explicación xustifícase con datos científicos relativos ao desenvolvemento galénico. A sobredosificación na fabricación deberase indicar e xustificar.

B. Descrición do método de fabricación

A descrición do método de fabricación que deberá acompañar a solicitude de autorización de comercialización redactarase de forma que ofrezca unha idea clara do carácter das operacións efectuadas.

Con este fin, esta descrición deberá incluír como mínimo:

Unha referencia ás diferentes fases do proceso de fabricación, que permita apreciar se os procedementos utilizados para producir a forma farmacéutica puido provocar unha alteración dos compoñentes;

En caso de fabricación continua, información completa sobre as medidas adoptadas para garantir a homoxeneidade do produto rematado;

A fórmula real de fabricación, con indicación cuantitativa de todas as substancias utilizadas, podendo, non obstante, indicar as cantidades do excipiente de forma aproximada, na medida en que a forma farmacéutica o exixa; farase mención das substancias que poidan desaparecer no transcurso do proceso de fabricación; deberase indicar e xustificar toda sobredosificación na fabricación;

A indicación daquelas fases da fabricación en que se efectúen tomas de mostras con obxecto de levar a cabo análises de control durante o proceso, cando doutros datos que aparezan nos documentos adxuntos á solicitude de autorización se desprenda que estas análises son necesarias para o control de calidade do produto rematado;

Estudos experimentais de validación do procedemento de fabricación cando este sexa pouco habitual ou de importancia decisiva para o produto;

No caso de medicamentos estériles, os pormenores dos procedementos asépticos e/ou os procesos de esterilización que se empreguen.

C. Control dos materiais de partida

1. Entenderase por «materiais de partida» todos os compoñentes do medicamento e, se for necesario, do envase.

No caso:

Dun principio activo que non estea descrito na Farmacopea Europea nin na farmacopea dalgún Estado membro,

Dun principio activo descrito na Farmacopea Europea ou na farmacopea dun Estado membro, se se prepara seguindo un método que poida deixar impurezas non mencionadas na monografía da farmacopea, e cuxa calidade non poida ser controlada convenientemente por esta monografía, que fose fabricada por unha persoa distinta do solicitante, este último poderá dispor que o fabricante da devandita substancia lles proporcione directamente ás autoridades competentes a descrición detallada do método de fabricación, do control de calidade durante a fabricación e da validación do proceso. Neste caso, non obstante, o fabricante deberalle proporcionar ao solicitante todos os datos que poidan resultar necesarios para que este último poida asumir a responsabilidade do medicamento. O fabricante deberase comprometer por escrito ante o solicitante a garantir a constancia dos lotes e a non modificar o proceso de fabricación ou as especificacións sen telo informado. Deberanse presentar ás autoridades competentes os datos e documentos necesarios en apoio dunha solicitude de modificación deste tipo.

Nos datos e documentos que se xunten á solicitude de autorización deberán figurar os resultados das probas, incluídas as análises de lotes, en particular no caso de principios activos, relacionados co control de calidade de todos os compoñentes utilizados. Estes datos e documentos presentaranse conforme as prescricións seguintes.

1.1 Materiais de partida inscritos en farmacopeas: as monografías da Farmacopea Europea serán aplicables a todos os produtos que figuren nela.

Para os restantes produtos, cada Estado membro poderá exixir a observancia da súa farmacopea nacional en relación cos produtos que se fabriquen no seu territorio.

Os compoñentes respecto ás prescricións da Farmacopea Europea ou da farmacopea dun dos Estados membros. Nestes casos, a descrición dos métodos de análise poderase substituír por unha referencia detallada á farmacopea de que se trate.

Porén, cando un material de partida incluído na Farmacopea Europea ou na dalgún Estado membro fose preparado seguindo un método que puidese deixar impurezas que non se controlen na monografía da farmacopea de que se trate, deberanse sinalar estas impurezas, con indicación do seu límite máximo admisible, e deberase propor un método de proba apropiado.

En todos os casos, os colorantes deberán reunir os requisitos que se establecen na Directiva 78/25/CEE.

As probas sistemáticas que se realicen en cada lote de materiais de partida deberanse levar a cabo tal e como se describan na solicitude de autorización de comercialización. Se se utilizan probas distintas das mencionadas na farmacopea, deberase probar que os materiais de partida responden ás exixencias de calidade da dita farmacopea.

Naqueles casos en que a especificación dunha monografía da Farmacopea Europea ou da farmacopea nacional dun Estado membro non sexa suficiente para garantir a calidade do produto, as autoridades competentes poderanlle exixir especificacións máis apropiadas ao titular da autorización de comercialización.

As autoridades competentes informarán diso as autoridades responsables da farmacopea de que se trate.

O titular da autorización de comercialización do produto comunicará ás autoridades responsables da dita farmacopea os pormenores da pretendida insuficiencia e as especificacións adicionais que se achegasen.

Cando un material de partida non estea descrito na Farmacopea Europea nin na farmacopea dun Estado membro, é admisible que se siga a farmacopea dun país terceiro; nestes casos, o solicitante presentará un exemplar da monografía acompañada, cando sexa necesario, da validación dos procedementos analíticos contidos na monografía e, de ser o caso, dunha tradución.

1.2 Materiais de partida non inscritos nunha farmacopea: os compoñentes que non figuren en ningunha farmacopea serán obxecto dunha monografía que faga referencia a cada un dos puntos seguintes:

A denominación da substancia, que cumprirá os requisitos do punto 2 da sección A, completarse con sinónimos comerciais ou científicos;

A definición da substancia, redactada de forma similar á que se emprega na Farmacopea Europea, acompañase de todas as explicacións necesarias, en particular polo que respecta á estrutura molecular, se hai lugar; deberase xuntar unha descrición adecuada do método de síntese. Cando os produtos non se poidan definir máis que polo seu método de fabricación, este deberase detallar o suficiente como para caracterizar un produto constante canto á súa composición e aos seus efectos;

Os medios de identificación, que se poderán describir en forma das técnicas completas que se seguen para a obtención do produto, e en forma das probas que se deben efectuar sistematicamente;

Os controis de pureza describiranse en función do conxunto de impurezas previsibles, especialmente das que poidan producir efectos nocivos e, de ser necesario, daquelas que, tendo en conta a asociación de substancias que sexan obxecto da solicitude, poidan influír negativamente na estabilidade do medicamento ou perturbar os resultados analíticos;

No que atinxe os produtos complexos de orixe vexetal ou animal, deberase distinguir o caso en que a multiplicidade de accións farmacolóxicas exixa un control químico, físico ou biolóxico dos principais compoñentes e aquel outro caso de produtos que conteñan un ou varios grupos

de principios de actividade análoga para os cales se poida admitir un método global de dosificación;

Cando se utilicen materias de orixe animal, describíranse as medidas necesarias para asegurar a ausencia de axentes potencialmente patóxenos;

Calquera precaución especial que se deba tomar para a conservación do material de partida e, de ser necesario, o período máximo de almacenamento antes dunha nova análise.

1.3 Caracteres fisicoquímicos que poden modificar a biodisponibilidade: os datos que figuran a seguir, referentes aos principios activos inscritos ou non nas farmacopeas, deberán proporcionarse, en calidade de elementos da descrición xeral dos principios activos, cando condicionen a biodisponibilidade do medicamento:

Forma cristalina e coeficientes de solubilidade,

Dimensión das partículas, de ser o caso, tras a pulverización,

Estado de solvatación,

Coefficiente de repartición aceite/auga.

Os tres primeiros puntos non se aplicarán ás substancias que se utilicen unicamente en solución.

2. Cando na fabricación do medicamento veterinario se utilicen materiais básicos tales como microorganismos, tecidos de orixe vexetal ou animal, células ou fluídos (incluído o sangue) de orixe humana ou animal, así como construcións celulares biotecnolóxicas, describírase e documentárase a orixe e a historia dos materiais de partida.

A descrición do material de partida comprenderá a estratexia de produción, os procedementos de purificación ou inactivación, xunto coa súa validación, e todos os procedementos de control durante o proceso cuxa finalidade sexa asegurar a calidade, inocuidade e constancia dos lotes do produto acabado.

2.1 Cando se usen bancos de células, deberase demostrar que as características das células se mantiveron inalteradas nos pasos empregados para a produción e posteriormente.

As autoridades competentes poderán solicitar tamén os valores de pK e pH se estiman que esta información é indispensable.

2.2 Os materiais de inóculo, os bancos de células, o soro e demais materias de orixe biolóxica, así como, sempre que sexa posible, os materiais de partida de que se obtivesen deberán someterse a probas para comprobar que estean libres de axentes adventicios.

Cando sexa inevitable a presenza de axentes adventicios potencialmente patóxenos, soamente se utilizará o material se o tratamento posterior garante a eliminación ou inactivación dos ditos axentes, extremo que se deberá validar.

D. *Medidas específicas relativas á prevención da transmisión das encefalopatías esponxiformes animais*

O solicitante debe demostrar que o medicamento veterinario foi fabricado de acordo coa nota explicativa sobre como minimizar os riscos de transmisión dos axentes de encefalopatía esponxiforme animal a través dos medicamentos veterinarios e as súas actualizacións, publicada pola Comisión Europea no volume 7 da súa publicación Normas sobre medicamentos veterinarios da Comunidade Europea.

E. *Probas de control efectuadas nunha fase intermedia do proceso de fabricación*

Entre os datos e documentos que se xunten á solicitude de autorización de comercialización deberán incluír aqueles que se refiran aos controis que se pui-

desen efectuar con produtos que estean nunha fase intermedia do proceso de fabricación co obxecto de garantir a constancia das características tecnolóxicas e do proceso de fabricación.

Tales probas serán indispensables para comprobar a adecuación do medicamento á fórmula nos casos excepcionais en que o solicitante propoña, para probar o produto final rematado, un método analítico que non inclúa a determinación da totalidade dos principios activos (ou daqueles compoñentes do excipiente sometidos ás mesmas exixencias que os principios activos).

O anterior será igualmente aplicable cando o control de calidade do produto terminado dependa das probas que se efectúen durante o proceso, especialmente no caso de que o produto se defina principalmente polo seu método de fabricación.

F. *Probas de control do produto rematado*

1. Para os efectos de control do produto acabado, entenderase por lote dun produto rematado o conxunto de unidades dunha forma farmacéutica que proveñan dunha mesma cantidade inicial de material e fosen sometidas á mesma serie de operacións de fabricación e esterilización ou, no caso dun proceso de produción continua, o conxunto de unidades fabricadas nun lapso de tempo determinado.

Na solicitude de autorización de comercialización figurará unha lista das probas que se realicen de forma sistemática con cada lote de produtos terminados. Farase constar a frecuencia das probas que non se leven a cabo de forma sistemática. Indicarase os límites de aprobación.

Entre os datos e documentos que se xunten á solicitude de autorización de comercialización, deberán incluír aqueles que se refiran aos controis efectuados no produto acabado no momento da aprobación. Estes controis presentaranse consonte as seguintes prescricións.

As disposicións das monografías xerais da Farmacopea Europea ou, no seu defecto, da farmacopea dun Estado membro, aplicaranse a todos os produtos definidos nelas.

Se se empregan métodos de proba e límites distintos dos mencionados nas monografías da Farmacopea Europea ou, no seu defecto, da farmacopea nacional dun Estado membro, deberase demostrar que, en caso de sometelo a proba conforme estas monografías, o produto terminado cumpriría os requisitos cualitativos da farmacopea aplicables á forma farmacéutica de que se trate.

1.1 Caracteres xerais do produto rematado: entre as probas dun produto figurarán sempre determinados controis das súas características xerais. Estas probas de control referiranse, sempre que sexa procedente, á determinación das masas medias e das desviacións máximas, ás probas mecánicas, físicas ou microbiolóxicas, aos caracteres organolépticos, ás características físicas como a densidade, o pH, o índice de refracción etc. O solicitante deberá definir, en cada caso particular, as normas e os límites de tolerancia de cada un destes caracteres.

As condicións das probas e, se for o caso, o aparello ou equipamento utilizado e as normas describíranse con precisión cando non figuren na Farmacopea Europea ou na farmacopea nacional dos Estados membros ou cando non sexan aplicables os métodos prescritos polas citadas farmacopeas.

Ademais, as formas farmacéuticas sólidas que se deban administrar por vía oral serán sometidas a estudos *in vitro* da liberación e a velocidade de disolución do principio ou principios activos; estes estudos efectuaranse igualmente en caso doutro tipo de administración se as autoridades competentes do Estado membro en cuestión o xulgan necesario.

1.2 Identificación e determinación do principio ou principios activos: a identificación e a determinación do principio ou principios activos efectuaranse ben sobre unha mostra representativa do lote de fabricación, ou ben sobre un determinado número de doses analizadas illadamente.

Salvo debida xustificación, a desviación máxima tolerable do contido do principio activo no produto terminado non poderá ser superior a $\pm 5\%$ no momento de fabricación.

Baseándose nas probas de estabilidade, o fabricante deberá propor e xustificar límites de tolerancia máximos aceptables do contido do principio activo no produto rematado aplicables durante todo o período de validez proposto para o produto.

En certos casos excepcionais de mesturas particularmente complexas, en que a determinación dos principios activos, moi numerosas ou presentes só en moi pequenas proporcións, requira investigacións igualmente complexas e dificilmente aplicables a cada lote de fabricación, poderase omitir a determinación dun ou varios principios activos no produto terminado, coa condición expresa de que estas determinacións se efectúen en fases intermedias do proceso de fabricación. Esta excepción non se poderá estender á caracterización destas substancias. Esta técnica simplificada deberase completar cun método de avaliación cuantitativa que lles permita ás autoridades competentes a adecuación do medicamento ás especificacións, despois da súa comercialización.

Se os métodos fisicoquímicos non abundan para proporcionar suficiente información sobre a calidade do produto, será obrigatoria unha proba biolóxica *in vitro* ou *in vivo*. Sempre que sexa posible, nesta proba deberanse empregar materiais de referencia e unha análise estatística que permita calcular os límites de confianza.

Cando estas probas non se poidan realizar co produto terminado, será admisible que se leven a cabo nunha fase intermedia, o máis cerca posible da fin do proceso de fabricación.

Cando dos datos subministrados conforme o disposto na sección B se desprenda que na fabricación do medicamento se utiliza unha sobredose importante dun principio activo, a descrición dos métodos de control do produto rematado deberá incluír, se é o caso, o estudo químico e, se for necesario, o estudo toxicofarmacolóxico da alteración sufrida por esta substancia, con caracterización ou determinación, se procede, dos produtos de degradación.

1.3 Identificación e determinación dos compoñentes do excipiente: na medida do necesario, os compoñentes do excipiente ou excipientes serán obxecto, como mínimo, de probas de identificación.

A técnica presentada para a identificación dos colorantes deberá permitir a verificación de que figuran na relación anexa á Directiva 78/25/CEE.

Serán sometidos obrigatoriamente a unha proba límite superior e inferior os axentes conservantes e a unha proba límite superior calquera outro constituínte do excipiente que poida afectar desfavorablemente as funcións fisiolóxicas; o excipiente será sometido obrigatoriamente a unha proba límite superior e inferior se pode actuar sobre a biodisponibilidade dun principio activo, non sendo que a biodisponibilidade estea garantida por outras probas apropiadas.

1.3 Probas de inocuidade: independentemente das probas toxicofarmacolóxicas presentadas coa solicitude de autorización de comercialización, deberán figurar no expediente analítico os pormenores das probas de inocuidade como, por exemplo, as de esterilidade, endotoxinas bacterianas, piroxenos e tolerancia local en animais, en todos aqueles casos en que estas probas se deban efectuar sistematicamente para comprobar a calidade do produto.

G. *Probas de estabilidade*

Os datos e documentos que xunten á solicitude de autorización de comercialización presentaranse conforme as indicacións seguintes:

Deberanse describir as investigacións que permiten determinar o período de validez, as condicións recomendadas para a conservación e as especificacións ao final do período de validez que propón o solicitante.

Cando se trate de pre mesturas para alimentos medicamentosos, tamén se incluírá a información necesaria sobre o período de validez dos alimentos medicamentosos fabricados coas ditas pre mesturas, consonte as instrucións de uso recomendadas.

Se un produto rematado ten que ser reconstituído previamente á súa administración, especificaranse os pormenores relativos ao período de validez proposto para o produto reconstituído, xunto cos datos pertinentes sobre a súa estabilidade.

Cando se trate de viais multidoses, presentaranse os datos relativos á estabilidade para xustificar o período de validez do vial despois da primeira utilización.

Cando un produto rematado poida dar lugar a produtos de degradación, o solicitante deberaos sinalar, indicando os métodos de caracterización e os procedementos analíticos.

As conclusións deberán incluír os resultados das análises, xustificando o período de validez proposto nas condicións de conservación que se recomentan, así como as especificacións do produto rematado ao final do seu período de validez nestas condicións recomendadas de conservación.

Deberase indicar o nivel máximo aceptable dos produtos de degradación ao final do período de validez.

Presentarase un estudo sobre a interacción do produto e do recipiente nos casos en que esta interacción sexa posible, especialmente cando se trate de preparados inxectables ou de aerosois para uso interno.

PARTE 3

Probas de inocuidade e estudo dos residuos

Os datos e documentos que se xunten á solicitude de autorización de comercialización presentaranse conforme as seguintes indicacións.

Os Estados membros velarán para que as probas se realicen de conformidade cos principios das prácticas correctas de laboratorio

A. *Probas de inocuidade*

Realización das probas:

1. Introducción: a documentación relativa á inocuidade deberá pór de manifesto:

a) A toxicidade potencial do medicamento e os efectos perigosos ou negativos que se puidesen producir no animal nas condicións de uso propostas; estes efectos valoraranse en función da gravidade do proceso patolóxico de que se trate;

b) Os posibles efectos nocivos para o home dos residuos do medicamento veterinario ou substancia presentes en produtos alimenticios que procedan de animais tratados e os inconvenientes que poidan crear estes residuos na transformación industrial dos produtos alimenticios;

c) Os riscos potenciais que poidan resultar da exposición do home ao medicamento, por exemplo durante a administración deste ao animal;

d) Os posibles riscos para o ambiente debidos ao uso do medicamento. Todos os resultados deberán ser fiables e de aplicación xeral. Na medida en que sexa conveniente,

utilizaranse procedementos matemáticos e estatísticos para a elaboración dos métodos experimentais e a valoración dos resultados. Ademais, será necesario informar os clínicos sobre o potencial terapéutico do produto e os riscos anexos ao seu emprego.

Nalgúns casos poderá ser necesario someter a proba os metabolitos do composto orixinal cando estes constituán os residuos en cuestión.

Un excipiente que se utilice por primeira vez no ámbito farmacéutico deberase considerar como un principio activo.

2. Farmacoloxía: os estudos farmacolóxicos resultan fundamentais para pór en evidencia os mecanismos de produción dos efectos terapéuticos do medicamento. Por conseguinte, os estudos farmacolóxicos realizados con especies de animais diana e de experimentación inclúense na parte 4.

Porén, os estudos farmacolóxicos tamén poden ser de utilidade para a análise dos fenómenos toxicolóxicos. Ademais, se un medicamento provoca un efecto farmacolóxico exento de toxicidade ou ben o efecto se logra con doses inferiores ás necesidades para producir toxicidade, haberá que ter en conta este efecto farmacolóxico á hora de avaliar a inocuidade do produto.

Por tanto, os pormenores dos estudos farmacolóxicos practicados con animais de laboratorio, así como a información pertinente relativa aos estudos clínicos realizados co animal diana deberán preceder sempre a documentación sobre a inocuidade.

3. Toxicidade:

3.1 Toxicidade por dose única: o estudo da toxicidade por dose única pode ser útil para prever:

Os posibles efectos na especie animal diana tras unha sobredose aguda,

Os posibles efectos tras unha administración accidental no home,

As doses convenientes para o estudo da administración repetida.

O estudo da toxicidade por dose única deberá pór en evidencia os efectos tóxicos agudos da substancia e o tempo que tardan estes en aparecer e remitir.

En principio, o estudo deberase efectuar con dúas especies de mamíferos como mínimo. Unha destas especies poderase substituír, cando proceda, por unha especie animal a que se destine o medicamento. Normalmente deberán utilizarse cando menos dúas vías de administración; unha delas será idéntica, ou similar, á proposta para a especie diana. Se se prevé unha exposición considerable do usuario ao medicamento, por exemplo por inhalación ou contacto dérmico, haberá que estudar estas vías.

Co fin de reducir o número de animais utilizados e o seu sufrimento, estanse a poñer a punto continuamente novos protocolos para levar a cabo a proba de toxicidade por dose única. Aceptarase os estudos realizados de acordo con estes novos procedementos se están debidamente validados, así como aqueles conformes con directrices establecidas e recoñecidas internacionalmente.

3.2 Toxicidade por administración continuada: as probas de toxicidade por administración continuada terán como obxecto revelar as alteracións fisiolóxicas ou patolóxicas subseguintes á administración repetida do principio activo ou da asociación de principios activos que se estean estudando, e establecer a relación destas alteracións coa posoloxía.

Cando se trate de substancias ou medicamentos que se vaian administrar unicamente a animais non produtores de alimentos, en principio será suficiente o estudo da toxicidade por administración continuada nunha especie animal de experimentación. Este estudo poderase substituír por un estudo realizado no animal diana. A frecuencia

e a vía de administración, así como a duración do estudo, determinaranse tendo en conta as condicións previstas de uso clínico. O investigador deberá xustificar a extensión e a duración dos ensaios, así como as doses escollidas.

Cando se trate de substancias ou medicamentos que se vaian administrar a animais produtores de alimentos, o estudo deberase realizar polo menos en dúas especies, das cales unha non pertencerá á orde dos roedores. O investigador xustificará a elección das especies baseándose nos coñecementos adquiridos sobre o metabolismo do produto en animais e no home. A substancia obxecto do ensaio administrárase por vía oral. A duración do ensaio será, como mínimo, de 90 días. O investigador describirá con claridade e xustificará o método e a frecuencia da administración, así como a duración dos ensaios.

En principio, convirá elixir a dose máxima de xeito que faga aparecer os efectos nocivos. A dose mínima non deberá provocar ningún efecto tóxico. A avaliación dos efectos tóxicos basearase na observación do comportamento e crecemento, nas análises hematolóxicas e fisiolóxicas particularmente dos órganos excretores, e tamén nos informes necrópsicos acompañados dos exames histolóxicos. A elección e extensión de cada grupo de probas dependerá da especie animal que se utilice e do estado dos coñecementos científicos.

Cando se trate de novas asociacións de substancias coñecidas que fosen estudadas consonte as disposicións deste real decreto, o investigador poderá, se o xustifica, modificar de forma adecuada as probas de administración continuada, excepto no caso de que as probas de toxicidade revelasen fenómenos de potenciación ou novos efectos tóxicos.

3.3 Tolerancia no animal diana: describirase detalladamente calquera signo de intolerancia que se observe durante o estudo realizado coa especie diana de conformidade cos requisitos da sección B do capítulo I da parte 4. Indicarase o estudo, a especie e a raza de que se trate, así como a dose a que se manifesta a intolerancia. Inclúese tamén calquera alteración fisiolóxica imprevista.

3.4 Efectos tóxicos na función reprodutora, incluída a teratoxenicidade:

3.4.1 Estudo dos efectos na reprodución: o estudo ten como fin detectar posibles alteracións da función reprodutora no macho ou na femia, ou a existencia de efectos nocivos para a prole tras a administración do medicamento ou substancia obxecto da investigación.

Cando se trate de substancias ou medicamentos que se vaian administrar a animais produtores de alimentos, o estudo dos efectos sobre a función reprodutora deberá abarcar dúas xeracións polo menos nunha especie, polo xeral un roedor. A substancia ou produto en estudo administrárase a machos e femias nun momento adecuado previo ao apareamento. Esta administración prolongarase ata o destete da segunda xeración filial. Utilizaranse, como mínimo, tres doses distintas. A dose máxima seleccionárase de xeito que faga aparecer os efectos nocivos. A dose mínima non deberá provocar ningún efecto tóxico.

A avaliación dos efectos sobre a función reprodutora basearase na fertilidade, na preñez e no comportamento materno, na lactación, no crecemento e no desenvolvemento da primeira xeración filial desde a concepción ata a madurez, e no desenvolvemento da segunda xeración filial ata a desteta.

3.4.2 Estudo da toxicidade embrionaria e fetal, incluída a teratoxenicidade: cando se trate de substancias ou medicamentos que se vaian administrar a animais destinados á produción de alimentos, estudarase a toxicidade embrionaria e fetal, incluíndo a teratoxenicidade. Este estudo realizarase cando menos en dúas especies de

mamíferos, polo xeral un roedor e o coello. O protocolo da proba (número de animais, doses, momento da administración e criterios de avaliación dos resultados) dependerá do estado dos coñecementos científicos no momento en que se presente a solicitude e do nivel de significación estatística que deban alcanzar os resultados. O estudo con roedores poderase combinar co estudo dos efectos sobre a función reprodutora.

Cando se trate de substancias ou medicamentos que non se vaian administrar a animais destinados á produción de alimentos, a toxicidade embrionaria e fetal, incluíndo a teratoxenicidade, deberase estudar polo menos nunha especie, que poderá ser a especie diana, se o produto está destinado a animais que se poidan empregar para a cría.

3.5 Mutaxenicidade: a proba de mutaxenicidade ten por obxecto determinar a capacidade dunha substancia para provocar cambios transmisibles no material xenético celular.

Valoraranse as propiedades mutáxenas de toda substancia nova que se vaia utilizar nos medicamentos veterinarios.

O número e os tipos de ensaios, así como os criterios de avaliación dos resultados, dependerán do estado dos coñecementos científicos no momento en que se presente a solicitude.

3.6 Carcinoxenicidade: os estudos de carcinoxenicidade a longo prazo en animais serán necesarios cando se trate dunha substancia con que o home poida entrar en contacto:

Esta presenta unha estreita analogía química con substancias cancerixenas coñecidas,

Se, durante a proba de mutaxenicidade, a substancia produciu algunha manifestación que indique unha posible carcinoxenicidade,

Se, durante a proba de toxicidade, a substancia provocou signos sospeitosos.

Deberase ter en conta o estado dos coñecementos científicos no momento en que se presente a solicitude para deseñar o estudo de carcinoxenicidade e valorar os seus resultados.

3.7 Excepcións: deberase estudar a absorción sistémica dos medicamentos de uso tópico na especie animal diana. Se se demostra que esta absorción é desprezable, poderanse omitir as probas de toxicidade por administración continuada, o estudo dos efectos tóxicos na función reprodutora e o estudo de carcinoxenicidade, non sendo:

Que se prevexa a inxestión do medicamento por parte do animal nas condicións de uso establecidas,

Que o medicamento poida entrar en contacto con produtos alimenticios procedentes do animal tratado (preparados intramamarios).

4. Outros requisitos:

4.1 Inmunotoxicidade: cando nos estudos con administración continuada realizados en animais se observen alteracións específicas no peso ou na histoloxía dos órganos linfoides e cambios na celularidade do tecido linfoide, na medula ósea ou nos linfocitos circulantes, o investigador considerará a necesidade de efectuar exames suplementarios dos efectos do medicamento sobre o sistema inmunolóxico.

Terase en conta o estado dos coñecementos científicos no momento en que se presente a solicitude para deseñar estes exames e valorar os resultados.

4.2. Propiedades microbiolóxicas dos residuos:

4.2.1. Efectos potenciais sobre a flora intestinal humana.

Investigará o risco microbiolóxico que supoñen os residuos de compostos antimicrobianos para a flora intestinal humana, e iso de acordo co estado dos coñece-

mentos científicos no momento en que se presente a solicitude.

4.2.2 Efectos potenciais sobre os microorganismos utilizados na transformación industrial de produtos alimenticios.

Nalgúns casos pode resultar necesario efectuar probas para determinar se os residuos poden dificultar os procesos técnicos de transformación industrial de produtos alimenticios.

4.3 Observacións sobre o uso terapéutico en seres humanos: facilitarase a información que demostre se os compoñentes do medicamento veterinario teñen un uso terapéutico nos seres humanos ou non. En caso afirmativo, elaborárase un informe sobre a totalidade dos efectos observados nos seres humanos (incluíndo as reaccións adversas) e as súas causas, na medida en que poidan resultar importantes á hora de valorar o medicamento veterinario e, cando proceda, achegarase en apoio os resultados de probas presentadas na documentación bibliográfica. Se os compoñentes do medicamento veterinario non teñen ou deixaron de ter un uso terapéutico nos seres humanos, faranse constar os motivos.

5. Ecotoxicidade:

5.1 O estudo da ecotoxicidade dun medicamento veterinario ten como obxecto avaliar os efectos nocivos para o ambiente que pode provocar o uso do produto e definir as medidas que poidan ser necesarias para reducir o risco.

5.2 A avaliación da ecotoxicidade será obrigatoria en toda solicitude de autorización de comercialización dun medicamento veterinario distinta das solicitudes.

5.3 Polo xeral, a avaliación levarase a cabo en dúas fases.

Na primeira fase, o investigador deberá avaliar as posibilidades de que o produto, os principios activos ou os metabolitos entren en contacto co ambiente. Terá en conta para iso:

A especie diana e a pauta de uso proposta (por exemplo, medicación colectiva ou individual),

O modo de administración e, en particular, o grao probable de incorporación directa do produto ao ecosistema,

A posibilidade de que o produto, os principios activos ou os seus metabolitos pasen dos animais tratados ao ambiente mediante excreción, e a persistencia das excretas,

A eliminación dos refugalloos ou do produto que non fose utilizado.

Na segunda fase, o investigador valorará a necesidade de estudar máis a fondo os efectos do produto en determinados ecosistemas, tendo en conta o grao de exposición do produto ao ambiente e a información sobre as propiedades fisicoquímicas, farmacolóxicas e/ou toxicolóxicas do composto, obtida mediante os demais ensaios e probas que establece este real decreto.

5.4 Cando proceda, requirirase unha investigación complementaria sobre:

O destino e o comportamento no solo,

O destino e o comportamento na auga e no aire,

Os efectos nos organismos acuáticos,

Os efectos nos organismos distintos do organismo diana.

Estes estudos complementarios deberanse realizar de acordo cos tests de protocolos establecidos no anexo V da Directiva 67/548/CEE, do Consello, do 27 de xuño de 1967, relativa á aproximación das disposicións legais, regulamentarias e administrativas en materia de clasificación, embalaxe e etiquetaxe das substancias perigosas

ou, onde un punto concreto non estea adecuadamente cuberto por estes protocolos, de acordo con outros internacionalmente recoñecidos sobre o medicamento veterinario, os principios activos ou os metabolitos excretados, segundo proceda. O número e o tipo de probas, así como os criterios de avaliación, dependerán do estado dos coñecementos científicos no momento en que se efectúe a solicitude.

6. Presentación dos datos e documentos:

Como en todo traballo científico, o expediente das probas de inocuidade deberá incluír:

a) Unha introdución en que se defina o obxecto, xunto cos datos bibliográficos apropiados;

b) A identificación detallada da substancia obxecto de estudo, con inclusión dos datos seguintes:

Denominación común internacional (DCI),
Nome da Unión Internacional de Química Pura e Aplicada (UIQPA),

Números-CAS (Chemical Abstract Service),
Clasificación terapéutica e farmacolóxica,
Sinónimos e abreviaturas,
Fórmula estrutural,
Fórmula molecular,
Peso molecular,
Grao de impurezas,
Composición cualitativa e cuantitativa das impurezas,
Descrición das propiedades físicas,
Punto de fusión,
Punto de ebulición,
Presión de vapor,
Solubilidade na auga e nos solventes orgánicos expresada en g/l, con indicación da temperatura,
Densidade,
Espectro de refracción, rotación etc;

c) Un plan experimental detallado que xustifique a eventual ausencia de determinadas probas anteriormente citadas, unha descrición dos métodos seguidos, dos aparellos e materiais utilizados, da especie, raza ou liñaxe dos animais, da súa orixe e, cada vez que estean dispoñibles, do seu número e das condicións de aloxamento e alimentación, precisando, entre outros datos, se están exentos de xermes patóxenos específicos (SPF);

d) Todos os resultados obtidos, xa sexan favorables ou desfavorables. Os datos orixinais deberán ser o suficientemente detallados para permitir unha avaliación crítica, á marxe da interpretación do autor. Poderanse engadir ilustracións aos resultados, a título de explicación;

e) Unha análise estatística dos resultados, cando así o exixa a programación das probas, e da discrepancia entre os datos;

f) Unha análise obxectiva dos resultados conseguidos que proporcione conclusións sobre a inocuidade da substancia, sobre as marxes de seguranza no animal de experimentación e no animal diana e as posibles reaccións adversas, sobre o campo de aplicación, sobre as doses eficaces e as posibles incompatibilidades;

g) Unha descrición pormenorizada e unha minuciosa discusión dos resultados do estudo da inocuidade dos residuos nos produtos alimenticios e da súa importancia na avaliación dos riscos potenciais que implican os residuos para o home. Xuntarase á discusión unha serie de propostas que garantan que a aplicación de criterios internacionalmente recoñecidos exclúe calquera perigo para o home, por exemplo, doses de efecto nulo nos animais, propostas para a elección do factor de seguranza e a inxesta diaria aceptable (IDA);

h) Unha discusión detallada de todos os riscos para as persoas que preparen o medicamento ou o administren aos animais, acompañada das medidas adecuadas para reducir estes riscos;

i) Unha discusión detallada dos posibles riscos para o ambiente debidos ao uso do medicamento veterinario nas condicións prácticas propostas, acompañado das suxestións pertinentes para reducir estes riscos;

j) Toda a información necesaria para que o clínico coñeza na maior medida posible a utilidade do produto de que se trate. Engadiranse as indicacións referentes ás reaccións adversas e ao posible tratamento das reaccións tóxicas agudas no animal ao cal se debe administrar o medicamento;

k) Un informe do experto que conteña unha análise crítica pormenorizada da información anteriormente mencionada, realizado de acordo co estado dos coñecementos científicos no momento en que se efectúe a solicitude, xunto cun resumo detallado de todos os resultados das probas de inocuidade pertinentes e referencias bibliográficas precisas.

B. *Estudo dos residuos*

Realización das probas:

1. *Introdución:*

Para os efectos deste real decreto, entenderase por «residuos» todos os principios activos ou os seus metabolitos que subsistan na carne ou noutros produtos alimenticios procedentes do animal a que se lle administrase o medicamento de que se trate.

O estudo dos residuos terá por obxecto determinar se persisten residuos nos produtos alimenticios procedentes de animais tratados, e, en caso afirmativo, en que condicións e en que grao, así como os períodos de supresión que se deberán respectar para excluír calquera risco para a saúde humana igual que os inconvenientes para a transformación industrial dos produtos alimenticios.

A valoración do risco debido aos residuos incluírá probas para determinar se estes se encontran nos animais tratados nas condicións de uso recomendadas, así como o estudo dos seus efectos.

Cando se trate de medicamentos veterinarios para animais produtores de alimentos, a documentación relativa aos residuos deberá pór de manifesto:

a) En que grao e canto tempo persisten os residuos do medicamento veterinario ou os seus metabolitos nos tecidos do animal tratado ou nos produtos alimenticios procedentes deste;

b) Que é posible establecer, co fin de previr calquera risco para a saúde do consumidor de produtos alimenticios procedentes de animais tratados ou os inconvenientes na transformación industrial daqueles, un período de supresión razoable que se poida respectar nas condicións prácticas de cría;

c) Que existen métodos analíticos prácticos de rutina que permitan comprobar de forma sistemática o cumprimento do período de supresión.

2. *Metabolismo e cinética dos residuos:*

2.1 *Farmacocinética (absorción, distribución, biotransformación e eliminación):* o estudo farmacocinético dos residuos de medicamentos veterinarios ten como obxecto avaliar a absorción, distribución, biotransformación e eliminación do produto na especie diana.

Administraráselle á especie diana a dose máxima recomendada do produto rematado ou dunha formulación bioequivalente.

Descríbase detalladamente o grao de absorción do medicamento en función do modo de administración utilizado.

Se se demostra que a absorción sistémica dun produto de uso tópico é desprezable, non será necesario proseguir o estudo.

Descríbase a distribución do medicamento no animal diana; estudarase a posibilidade de que o produto se

fixe ás proteínas plasmáticas ou pase ao leite ou aos ovos, así como a acumulación de compostos lipófilos.

Descríbanse as vías de eliminación do produto no animal diana e identifícanse e caracterízanse os metabolitos principais.

2.2 Depleción dos residuos: este estudo, que consiste en medir a velocidade de depleción dos residuos no animal diana despois da última administración do medicamento, ten por obxecto permitir a determinación do período de supresión.

Determinarase a cantidade de residuos presentes no animal de experimentación en distintos momentos despois da última administración do medicamento, utilizando para iso métodos físicos, químicos ou biolóxicos adecuados; indícarase o procedemento técnico así como a fiabilidade e sensibilidade do método empregado.

3. Método de análise sistemática de detección de residuos:

O método de análise proposto deberase poder realizar durante os controis sistemáticos e ter un grao de sensibilidade que permita detectar con certeza a presenza de residuos en cantidades superiores aos límites legalmente permitidos.

Este método terá que estar validado e ser o suficientemente sinxelo para que se poida aplicar nas condicións normais de control sistemático de residuos.

Farase unha descrición detallada do método, que deberá incluír os seguintes datos:

Especificidade,
Exactitude, incluíndo sensibilidade,
Precisión,
Límite de detección,
Límite de cuantificación,
Practicabilidade e aplicabilidade en condicións normais de laboratorio,
Susceptibilidade ás interferencias.

A idoneidade do método analítico proposto valorarase á luz do estado dos coñecementos científicos no momento en que se realice a solicitude.

Presentación dos datos e documentos: como en todo traballo científico, o expediente do estudo dos residuos deberá incluír:

a) Unha introdución en que se defina o obxecto, xunto cos datos bibliográficos apropiados;

b) A identificación detallada do medicamento, con inclusión dos datos seguintes:

1. Composición,
2. Pureza,
3. Identificación do lote,
4. Relación co produto rematado,
5. Actividade específica e pureza radiolóxica das substancias marcadas,
6. Posición dos átomos marcados na molécula;

c) Un plan experimental detallado que xustifique a eventual ausencia de determinadas probas citadas anteriormente, unha descrición dos métodos seguidos, dos aparellos e materiais utilizados, da especie, raza ou liñaxe dos animais, da súa orixe, do seu número e das condicións de aloxamento e alimentación;

d) Todos os resultados obtidos, xa sexan favorables ou desfavorables. Os datos orixinais deberán ser o suficientemente detallados para permitir unha avaliación crítica, á marxe da interpretación do autor. Poderanse engadir ilustracións aos resultados;

e) Unha análise estatística dos resultados, cando así o exixa a programación das probas, e da discrepancia entre os datos;

f) Unha discusión obxectiva dos resultados conseguidos. Inclúranse os límites máximos propostos para o residuo de principios activos contidos no produto, especificando o residuo marcador e os tecidos diana. Así mesmo, propórase un período de supresión que garanta a ausencia de residuos potencialmente prexudiciais para os consumidores nos produtos alimenticios procedentes dos animais tratados;

g) Un informe de experto final que conteña unha análise crítica pormenorizada da información anteriormente mencionada, realizado de acordo co estado dos coñecementos científicos no momento en que se efectúe a solicitude, xunto cun resumo detallado de todos os resultados do estudo dos residuos e referencias bibliográficas precisas.

PARTE 4

Estudos preclínicos e clínicos: os datos e documentos que se xunten á solicitude de autorización de comercialización, de conformidade co previsto neste real decreto.

Requisitos preclínicos: os estudos preclínicos teñen por obxecto determinar a actividade farmacolóxica e a tolerancia do produto.

A. Farmacoloxía

A.1 Farmacodinamia: o estudo farmacodinámico deberase efectuar seguindo dúas planificacións distintas.

Por unha parte, describíranse de xeito adecuado o mecanismo de acción e os efectos farmacolóxicos en que se basea a aplicación práctica recomendada, expresando os resultados de forma cuantitativa (curvas dose-efecto, tempo-efecto ou outras) e, na medida do posible, comparándoos cos dun produto cuxa actividade se coñeza. Cando se diga dun principio activo que posúe unha eficacia superior, deberase demostrar a diferenza e que esta é estatisticamente significativa.

Por outra parte, o investigador proporcionará unha valoración farmacolóxica global do principio activo, con especial referencia á posibilidade de que existan reaccións adversas. Polo xeral, deberán examinarse as principais funcións.

O investigador estudará os efectos da vía de administración, da formulación etc., sobre a actividade farmacolóxica do principio activo.

Farase unha investigación máis a fondo cando a dose recomendada se aproxime á dose que provoque reaccións adversas.

Cando as técnicas experimentais non sexan as utilizadas habitualmente, describíranse de forma tal que permitan a súa reprodución, e o investigador deberá demostrar a súa validez. Os resultados das probas deberán expresar claramente e, cando se trate de determinado tipo de probas, farase referencia á súa significación estatística.

Deberase investigar igualmente, salvo xustificación apropiada, toda modificación cuantitativa dos efectos que resulte dunha administración reiterada do produto.

As asociacións de medicamentos poderán xustificarse ben por necesidades farmacolóxicas, ou ben por indicacións clínicas.

No primeiro caso, o estudo farmacodinámico ou farmacocinético deberá pór en evidencia aquelas interaccións que fagan recomendable a asociación para o uso clínico. No segundo caso, cando a experimentación clínica teña por obxecto xustificar científicamente a asociación de medicamentos, o investigador deberá comprobar que os efectos esperados da asociación se poden demostrar en animais e estudará, como mínimo, a importancia das reaccións adversas. En caso de que unha asociación inclúa un novo principio activo, este último deberá ser obxecto dun minucioso estudo previo.

A.2 Farmacocinética: polo xeral, os datos farmacocinéticos básicos dun principio activo novo teñen utilidade clínica.

A farmacocinética ten dúas áreas principais:

1) A farmacocinética descritiva que permite determinar os parámetros básicos como o aclaramento corporal, o volume ou volumes de distribución, o tempo medio de permanencia etc;

2) A utilización destes parámetros no estudo da relación entre a posoloxía, a concentración plasmática e tisular e os efectos farmacolóxicos, terapéuticos ou tóxicos.

Polo xeral, o estudo farmacocinético na especie diana resulta necesario para empregar medicamentos que presenten o maior grao posible de eficacia e inocuidade. Este estudo ten particular utilidade para o clínico á hora de determinar a posoloxía (vía e lugar de administración, doses, intervalo entre doses, número de administracións etc.) e de establecer esta en función de determinadas variables da poboación (idade, enfermidade etc.). Nalgúns animais, este estudo pode ser máis eficaz e, polo xeral, proporciona maior información ca os estudos clásicos de avaliación de doses.

Cando se trate de novas asociacións de substancias coñecidas que fosen estudadas conforme as disposicións deste real decreto, non será necesario o estudo farmacocinético da asociación fixa se se pode demostrar que a administración dos principios activos de forma asociada non modifica as súas propiedades farmacocinéticas.

A.2.1 Biodisponibilidade/bioequivalencia: realízanse os estudos pertinentes sobre a biodisponibilidade para determinar a bioequivalencia nos casos seguintes:

Para comparar a nova formulación dun medicamento coa existente,

Para comparar un novo modo ou vía de administración cun xa establecido,

B. Tolerancia na especie animal diana

O estudo levarase a cabo en todas as especies animais a que estea destinado o medicamento. Realízanse en todas estas especies animais as probas de tolerancia local e xeral que permitan determinar unha dose tolerada que permita unhas marxes de segurancia adecuadas, así como os síntomas clínicos de intolerancia, utilizando a vía ou vías recomendadas, na medida en que iso se poida lograr aumentando a dose terapéutica ou a duración do tratamento. No informe das probas describíranse co maior detalle posible os efectos farmacolóxicos previsibles e os efectos secundarios adversos. A avaliación destes farase tendo en conta que os animais empregados poden ser moi valiosos.

O medicamento administrárase polo menos pola vía recomendada.

C. Resistencia

Cando se trate de medicamentos empregados na prevención ou tratamento de enfermidades infecciosas ou infestacións parasitarias en animais, informarase da aparición de organismos resistentes.

Requisitos clínicos:

1. Principios xerais: os ensaios clínicos teñen por obxecto mostrar ou probar o efecto do medicamento veterinario tras a administración da dose recomendada e establecer as indicacións e contraindicacións en función da especie, idade, raza e sexo, as instrucións de uso e calquera posible efecto secundario, así como a inocuidade e tolerancia en condicións normais de uso.

Salvo debida xustificación, os ensaios clínicos realízanse con animais testemuña (ensaios clínicos controlados). O efecto obtido comparárase co efecto dun placebo,

coa ausencia de tratamento ou co efecto dun medicamento autorizado de que conste o valor terapéutico. Informarase de todos os resultados obtidos, xa sexan positivos ou negativos.

Explicarase os métodos empregados para o diagnóstico e clasificarase os resultados seguindo criterios clínicos convencionais ou cuantitativos. Utilizaranse métodos estatísticos apropiados que se deberán xustificar.

Cando se trate dun medicamento veterinario utilizado fundamentalmente como estimulante da produción, prestarase especial atención:

Ao rendemento do produto animal, á súa calidade (calidades organolépticas, nutritivas, hixiénicas e tecnolóxicas),

Á eficacia nutritiva e ao crecemento do animal, Ao estado xeral de saúde do animal.

Os datos experimentais deberanse confirmar cos datos obtidos en condicións prácticas de campo.

Cando o solicitante poida probar que non está en condicións de proporcionar unha información exhaustiva sobre o efecto terapéutico en relación con determinadas indicacións terapéuticas:

Ben porque o medicamento de que se trate estea indicado en casos tan pouco comúns que razoablemente non caiba esperar do solicitante uns datos exhaustivos, ou ben porque non se poida facilitar unha información exhaustiva no estado dos coñecementos científicos do momento.

A concesión da autorización de comercialización poderá quedar supeditada soamente ao cumprimento das seguintes condicións:

O medicamento de que se trate subministrárase só por prescrición veterinaria e, en determinados casos, administrárase exclusivamente baixo estrito control veterinario,

O prospecto e calquera outra información deberanlle indicar ao veterinario que a información dispoñible sobre o medicamento en determinados aspectos, que se especificarán, é, polo momento, incompleta.

2. Realización dos ensaios: todos os ensaios clínicos veterinarios realízanse consonte un protocolo de proba pormenorizado que se deberá consignar por escrito antes de iniciar o ensaio. Durante a elaboración de todo protocolo de proba e ao longo da realización desta terase en conta, en todo momento, o benestar dos animais de experimentación, aspecto que será obxecto de supervisión veterinaria.

Exixíranse sistemáticamente procedementos escritos preestablecidos referentes á organización, realización, recompilación de datos, documentación e comprobación dos ensaios clínicos.

Antes de empezar calquera ensaio, será necesario obter e acreditar documentalmente o consentimento con coñecemento de causa do propietario dos animais que se vaian utilizar no ensaio. En particular, será informado por escrito o propietario dos animais sobre as consecuencias da participación no ensaio polo que se refire ao destino posterior dos animais tratados ou á obtención de produtos alimenticios a partir deles. Na documentación do ensaio incluírase unha copia da dita notificación, datada e referendada polo propietario do animal.

Non sendo que a proba se realice segundo un método cego, as disposicións relativas á etiquetaxe de medicamentos veterinarios serán aplicables por analoxía á etiquetaxe das formulacións que se vaian utilizar nos ensaios clínicos veterinarios. En todos os casos, na etiquetaxe deberá figurar de forma visible e indeleble «Uso exclusivo en ensaios clínicos veterinarios».

Datos e documentos:

Como en todo traballo científico, o expediente sobre a eficacia deberá incluír unha introdución en que se defina o obxecto, xunto coa documentación bibliográfica apropiada.

Todos os datos preclínicos e clínicos deberán ser o suficientemente detallados para permitir unha análise obxectiva. Inclúranse todos os estudos e ensaios, xa sexan favorables ou desfavorables ao solicitante.

1. Relación das observacións preclínicas: cando sexa posible, achegaranse datos sobre os resultados:

- a) Das probas que poñan de manifesto as accións farmacolóxicas;
- b) Das probas que evidencien os mecanismos farmacolóxicos responsables do efecto terapéutico;
- c) Das probas que demostren os principais procesos farmacocinéticos.

Se durante a realización das probas aparecen resultados inesperados, será necesario describilos.

Ademais, en todos os estudos preclínicos inclúranse os documentos seguintes:

- a) Un resumo;
- b) Un plan experimental detallado coa descrición dos métodos, aparellos e material utilizados, a identificación dos animais, a súa especie, a súa idade, peso, sexo, número e raza ou liñaxe, a dosificación, vía e pauta de administración;
- c) Unha discusión obxectiva dos resultados obtidos, cando proceda;
- d) Unha discusión obxectiva dos resultados obtidos que proporcione conclusións sobre a inocuidade e a eficacia do produto.

Deberase explicar a omisión total ou parcial destes datos.

2. Relación das observacións clínicas: todos os investigadores deberán proporcionar a información en fichas individuais cando o tratamento sexa individual e en fichas colectivas cando o tratamento sexa colectivo.

Os datos facilitaranse do seguinte xeito:

- a) Nome, enderezo, función e cualificación do investigador responsable;
- b) Lugar e data en que se realiza o tratamento; nome e enderezo do propietario dos animais;
- c) Pormenores do protocolo de proba que inclúan unha descrición do método empregado, cos aspectos que garantan o carácter aleatorio e cego, a vía e pauta de administración, a dosificación, a identificación dos animais de experimentación, a especie, raza ou liñaxe, a idade, o peso, o sexo e o estado fisiolóxico;
- d) Método de cría e alimentación, con indicación da composición dos alimentos e da natureza e cantidade de todos os aditivos que conteñan os alimentos;
- e) Historia clínica (con toda a información posible), aparición e evolución de enfermidades intercorrentes;
- f) Diagnóstico e métodos empregados;
- g) Síntomas e gravidade da enfermidade, de acordo con criterios convencionais, se iso for posible;
- h) Identificación detallada da formulación utilizada no ensaio clínico;
- i) Dosificación do medicamento, modo e vía de administración, posoloxía e, de ser o caso, precaucións que se tomasen durante a administración (duración da inxección etc.);
- j) Duración do tratamento e período de observación posterior;
- k) Todos os datos sobre os medicamentos que se administrasen durante o período de observación (ademais do medicamento obxecto de estudo), quer previa-

mente, quer simultaneamente ao produto en estudo, caso en que se detallarán as interaccións observadas;

l) Todos os resultados dos ensaios clínicos (incluíndo os resultados desfavorables ou negativos) xunto cunha exposición das observacións clínicas e os resultados das probas obxectivas de actividade (análises de laboratorio, probas funcionais) necesarios para avaliar a solicitude; describiranse as técnicas que se empregasen e explicaranse as variacións dos resultados (por exemplo, variantes metodolóxicas, diferenzas individuais ou influencia da medicación); a comprobación do efecto farmacodinámico no animal non abondará por si soa para xustificar conclusión sobre o efecto terapéutico;

m) Toda a información relativa a calquera efecto involuntario observado, nocivo ou non, así como as medidas conseguíntes que se adoptasen; na medida do posible, investigárase a relación causa-efecto;

n) Efectos na produción dos animais (por exemplo, posta de ovos, produción de leite e función reprodutora);

o) A incidencia na calidade dos produtos alimenticios procedentes de animais tratados, en particular cando se trate de medicamentos empregados para estimular a produción;

p) Unha conclusión sobre cada caso individual, ou colectivo cando o tratamento o fose.

Calquera omisión de datos mencionados nas alíneas a) á p) deberá estar debidamente xustificada.

O titular da autorización de comercialización do medicamento veterinario velará por que a documentación orixinal, que constitúe a base da información facilitada, se conserve durante cinco anos, como mínimo, desde o momento en que se retire a autorización

3. Resumo e conclusións das observacións clínicas: farase un resumo sinóptico das probas e dos resultados de cada ensaio clínico, que incluírá:

- a) O número de testemuñas, o número de animais tratados, de forma individual ou colectiva, e unha desagregación segundo a especie, raza ou liñaxe, idade e sexo;
- b) O número de animais cuxo estudo fose interrompido antes do final, e os motivos da dita interrupción;
- c) Para os animais testemuña, a información seguinte:

Se non foron sometidos a tratamento,
Se recibiron un placebo,
Se recibiron outro medicamento autorizado de efecto coñecido,
Se recibiron o principio activo obxecto de estudo segundo outra formulación ou por outra vía;

d) A frecuencia das reaccións adversas observadas;

e) Observacións relativas á incidencia sobre a produción (por exemplo, posta de ovos, produción de leite, función reprodutora e calidade do produto alimenticio);

f) Os datos sobre os animais de experimentación que presenten susceptibilidades particulares en razón da súa idade, modo de cría, alimentación ou destino, ou cuxo estado fisiolóxico ou patolóxico requira unha atención especial;

g) Unha análise estatística dos resultados, cando así o exixa a programación dos ensaios.

Por último, o investigador sacará conclusións xerais baseándose nos resultados experimentais e pronunciarase sobre a inocuidade do medicamento nas condicións de uso propostas, o efecto terapéutico e toda información pertinente acerca das indicacións e contraindicacións, a posoloxía e a duración media do tratamento e,

se é o caso, as interaccións observadas con outros medicamentos ou aditivos alimentarios, así como as precaucións particulares que se deban tomar durante o tratamento e os síntomas clínicos de sobredosificación.

Cando se trate de asociacións fixas de medicamentos, o investigador deberá tamén sacar conclusións relativas á inocuidade e eficacia do produto en comparación coa administración dos distintos principios activos por separado.

4. Informe de experto: o informe de experto final incluírá unha análise crítica pormenorizada de todos os datos preclínicos e clínicos á luz do estado dos coñecementos científicos no momento en que se efectúe a solicitude, xunto cun resumo detallado dos resultados das probas e ensaios presentados e referencias bibliográficas precisas.

TÍTULO II

Requisitos relativos aos medicamentos veterinarios inmunolóxicos

PARTE 1

Resumo do expediente

Sen prexuízo dos requirimentos especiais establecidos pola lexislación comunitaria para o control e a erradicación da enfermidade do animal, os seguintes requirimentos aplicaranse aos produtos veterinarios inmunolóxicos.

A. Datos administrativos

O medicamento veterinario inmunolóxico obxecto da solicitude deberá identificarse polo seu nome e o nome dos principios activos, xunto coa indicación, a forma farmacéutica, o método e a vía de administración e a descrición da presentación final de venda do produto.

Farase constar o nome e domicilio do solicitante, xunto co nome e enderezo do fabricante e localizacións que interveñen nas distintas fases da produción (incluído o fabricante do produto terminado e o fabricante ou fabricantes do principio ou os principios activos), así como, cando proceda, o nome e domicilio do importador.

O solicitante comunicará o número e o título dos volumes de documentación que envía en apoio da solicitude e indicará, se é o caso, as mostras que xunta.

Xuntarase aos datos administrativos un documento que acredite que o fabricante está autorizado a fabricar medicamentos veterinarios inmunolóxicos.

Por outra parte, incluírase a relación de organismos manexados nas instalacións de produción.

O solicitante presentará a relación dos países en que se concedese autorización, copias de todos os resumos de características do produto, na forma aprobada polos Estados membros, e a lista de países en que se presentase a solicitude.

B. Ficha técnica (resumo das características do produto)

O solicitante propondrá un resumo das características do produto. Ademais, o solicitante deberá proporcionar unha ou varias mostras ou maquetas da presentación de venda do medicamento veterinario inmunolóxico, xunto cun prospecto, cando este sexa necesario.

C. Informes de expertos

Todos os aspectos da documentación deberán ir provistos de informes de expertos.

Cada informe de experto consistirá nunha avaliación crítica das distintas probas ou ensaios, realizados de conformidade con este real decreto, e deberá pór de manifesto todos os datos pertinentes para a avaliación. O experto deberá indicar se, na súa opinión, o produto de que se trate ofrece garantías suficientes canto á calidade, seguranza e eficacia.

Un resumo obxectivo non será suficiente.

Todos os datos importantes se resumirán nun apéndice do informe do experto, sempre que sexa posible en forma de cadros ou gráficos. Este informe e os resumos conterán referencias precisas á información que figura na documentación principal.

Cada informe de experto será elaborado por unha persoa coa debida formación e experiencia. O experto asinará e datará e xuntará unha breve indicación sobre a súa titulación, formación e experiencia profesional. Farase constar a relación profesional que mantén o experto co solicitante.

PARTE 2

Ensaos analíticos (físicoquímicos, biolóxicos ou microbiolóxicos) dos medicamentos veterinarios inmunolóxicos

Todos os procedementos analíticos estarán en consonancia cos avances científicos máis recentes e tratarase de procedementos validados; proporcionaranse os resultados dos estudos de validación.

Todos os procedementos analíticos deberanse describir de forma detallada, co obxecto de que se poidan reproducir nas probas de control que se efectúen por solicitude das autoridades competentes; deberá así mesmo describirse co necesario detalle todo aparello ou equipamento especial que se poida utilizar, acompañando a descrición, cando sexa posible, de esquemas. A fórmula dos reactivos deberase completar, de ser o caso, co método de fabricación. No caso de procedementos analíticos incluídos na Farmacopea Europea ou na farmacopea dun Estado membro, esta descrición poderase substituír por unha referencia precisa á farmacopea en cuestión.

A. Composición cualitativa e cuantitativa

Os datos e documentos que se xunten á solicitude de autorización de comercialización presentaranse segundo as seguintes disposicións.

1. Composición cualitativa: entenderase por «composición cualitativa» do medicamento veterinario inmunolóxico a designación ou descrición de todos os seus compoñentes:

O principio ou principios activos,

Os compoñentes dos adxuvantes,

O compoñente ou compoñentes do excipiente, calquera que sexa a súa natureza ou a cantidade utilizada, incluíndo os conservantes, estabilizantes, emulxentes, colorantes, correctores do sabor, axentes aromáticos, marcadores etc.,

Os compoñentes da forma farmacéutica administrada aos animais.

Esta información deberase complementar con calquera dato útil sobre o envase e, de ser o caso, o tipo de peche, e deberanse describir tamén detalladamente os dispositivos que se vaian empregar para utilizar ou administrar o medicamento veterinario inmunolóxico e que se subministren xunto con el.

2. Designación dos compoñentes dos medicamentos veterinarios inmunolóxicos: cando se trate de produtos que figuren na Farmacopea Europea ou, no seu defecto, na farmacopea nacional dun dos Estados membros, a denominación principal da monografía correspondente, que será obrigatoria para todas estas substancias, con referencia á farmacopea de que se trate.

Para os restantes produtos, a denominación común internacional recomendada pola Organización Mundial da Saúde, que poderá ir acompañada doutra denominación común ou, no seu defecto, da denominación científica exacta.

Os produtos que carezan de denominación común internacional ou de denominación científica exacta designaranse mediante referencia á súa orixe e ao seu modo de obtención, completando estes datos con calquera outra observación de utilidade, se iso for necesario, para as materias colorantes, a designación polo indicativo «E» que lles atribúe a Directiva 78/25/CEE.

3. Composición cuantitativa: para proporcionar a composición cuantitativa dos principios activos dun medicamento veterinario inmunolóxico será preciso especificar sempre que sexa posible o número de microorganismos, o contido proteínico específico, a masa, o número de UI ou unidades de actividade biolóxica, ben por doses ou por unidade de volume e, respecto ao adxuvante e os compoñentes do excipiente, a masa ou o volume de cada un deles, tendo en conta debidamente o especificado na sección B.

Utilizaranse as unidades internacionais de actividade biolóxica que se definen.

As unidades de actividade biolóxica das que non existan datos publicados expresaranse de xeito que se proporcione información inequívoca sobre a actividade dos ingredientes, por exemplo expondo o efecto inmunolóxico en que se basea o método de determinación da dose.

4. Desenvolvemento farmacéutico: explicarase a elección da composición, os compoñentes e o recipiente, e xustificarse con datos científicos relativos ao desenvolvemento galénico. A eventual sobredosificación deberase indicar e xustificar. Deberase demostrar a eficacia do sistema de conservación.

B. *Descrición do método de fabricación do produto rematado*

A descrición do método de fabricación que deberá acompañar a solicitude de autorización de comercialización redactarase de forma que proporcione unha descrición adecuada da natureza das operacións efectuadas.

Con este fin, esta descrición deberá incluír como mínimo:

As diversas fases da fabricación (incluíndo os procesos de purificación) de xeito que se poida avaliar a reproducibilidade do proceso de fabricación e dos riscos de efectos negativos sobre os produtos rematados, como a contaminación microbiolóxica,

En caso de fabricación continua, información completa sobre as medidas adoptadas para garantir a homoxeneidade e a constancia de cada lote de produto rematado,

As substancias que non se poidan recuperar ao longo da fabricación,

Datos sobre a mestura, coa composición cuantitativa de todas as substancias utilizadas,

Indicación da fase de fabricación en que se toman mostras para realizar controis durante o proceso.

C. *Producción e control dos materiais de partida*

Entenderase por «materiais de partida» todos os compoñentes utilizados na produción do medicamento

veterinario inmunolóxico. Os medios de cultivos usados na produción do principio activo son considerados como un único material de partida.

No caso dun principio activo que non estea descrito na Farmacopea Europea nin na farmacopea dalgún Estado membro, ou dun principio activo descrito na Farmacopea Europea ou na farmacopea dun Estado membro, se se prepara seguindo un método que poida deixar impurezas non mencionadas na monografía da farmacopea e cuxa calidade non poida ser controlada convenientemente por esta monografía, que fose fabricada por unha persoa distinta do solicitante, este último poderá dispor que o fabricante dese principio activo lles proporcione directamente ás autoridades competentes a descrición detallada do método de fabricación, do control de calidade durante a fabricación e da validación do proceso. Neste caso, non obstante, o fabricante deberalle proporcionar ao solicitante todos os datos que poidan resultar necesarios para que este último poida asumir a responsabilidade do medicamento. O fabricante deberase comprometer por escrito ante o solicitante a garantir a constancia dos lotes e a non modificar o proceso de fabricación ou as especificacións sen telo informado. Deberánselles presentar ás autoridades competentes os datos e documentos necesarios en apoio de solicitude de modificación deste tipo.

Nos datos e documentos que se xunten á solicitude de autorización de comercialización deberán figurar os resultados das probas relativas ao control de calidade de todos os compoñentes utilizados. Estes datos e documentos presentaranse segundo as prescricións seguintes:

1. Materiais de partida inscritos nas farmacopeas: as monografías da Farmacopea Europea serán aplicables a todos os produtos que figuren nela.

Para os restantes produtos, cada Estado membro poderá exixir a observancia da súa farmacopea nacional en relación cos produtos que se fabriquen no seu territorio.

Será suficiente a conformidade dos compoñentes respecto ás prescricións da Farmacopea Europea ou da farmacopea dun dos Estados membros. Nestes casos, a descrición dos métodos de análise poderase substituír por unha referencia detallada á farmacopea de que se trate.

Cando unha substancia non estea descrita na Farmacopea Europea nin na farmacopea nacional correspondente, poderase permitir facer referencia a farmacopeas de países terceiros; en tal caso, deberase presentar a monografía, acompañada, en caso necesario, por unha tradución da que será responsable o solicitante.

En todos os casos, os colorantes deberán reunir os requisitos que se establecen na Directiva 78/25/CEE.

As probas sistemáticas que se realicen en cada lote de materiais de partida deberanse levar a cabo tal e como estean descritas na solicitude de autorización de comercialización. Se se utilizan probas distintas das mencionadas na farmacopea, deberase probar que as materias primas corresponden ás exixencias de calidade da dita farmacopea.

Naqueles casos en que a especificación ou outras disposicións incluídas nunha monografía da Farmacopea Europea ou na farmacopea nacional dun Estado membro non sexa suficiente para garantir a calidade do produto, as autoridades competentes poderánlle exixir especificacións máis apropiadas ao solicitante da autorización de comercialización do produto.

As autoridades competentes informarán diso as autoridades responsables da farmacopea de que se trate.

O solicitante da autorización de comercialización do produto comunicará ás autoridades responsables da

dita farmacopea os pormenores da pretendida insuficiencia e as especificacións adicionais que se achegasen.

Cando un material de partida non está descrito nin na Farmacopea Europea nin na farmacopea dun Estado membro, é admisible que se siga a monografía da farmacopea dun país terceiro; nestes casos, o solicitante presentará un exemplar da monografía acompañada, cando sexa necesario, da validación dos procedementos analíticos contidos na monografía e, se for o caso, dunha tradución. No caso de principios activos, deberase demostrar a suficiencia da monografía para controlar adecuadamente a calidade destes principios.

2. Materiais de partida non inscritos nunha farmacopea:

2.1 Materiais de partida de orixe biolóxica.

A descrición presentárase en forma de monografía.

Sempre que sexa posible, a produción de vacinas basearase nun sistema de lote de inóculo e en bancos de células recoñecidos. En caso de produción de medicamentos veterinarios inmunolóxicos consistentes en soros, indícase a orixe, o estado sanitario xeral e a situación inmunolóxica dos animais produtores; utilízanse mesturas definidas de materiais de partida.

Deberanse describir e documentar a orixe e a historia dos materiais de partida. En caso de materiais de partida procedentes de enxeñaría xenética, esta información incluírá aspectos como a descrición das células ou cepas de partida, a construción do vector de expresión (denominación, orixe, función do replicón, estimulador do promotor e outros elementos reguladores), control da secuencia de ADN ou ARN inserida efectivamente, secuencias de oligonucleótidos do vector plasmídico nas células, plásmido utilizado para a contransfección, xenes engadidos ou suprimidos, propiedades biolóxicas da construción final e os xenes expresados, número de copias e estabilidade xenética.

Comprobarase a identidade e a posible presenza de axentes adventicios en todos os materiais de inóculo, incluíndo os bancos celulares e o soro de partida para a produción de antisoros.

Darase información sobre todas as substancias de orixe biolóxica utilizadas en calquera fase do proceso de fabricación. Esta información incluírá:

Datos sobre a orixe dos materiais,

Datos sobre calquera transformación, purificación ou inactivación realizada, así como sobre a validación destes procesos e os controis durante estes,

Datos sobre probas de detección da contaminación realizadas con cada lote das substancias.

Se se detecta ou sospeita a presenza de axentes adventicios, o material correspondente eliminarase ou utilizarase en casos moi excepcionais só se o posterior tratamento do produto garante a eliminación ou inactivación dos ditos axentes; esta eliminación ou inactivación deberá quedar demostrada.

Se se utilizan bancos celulares, haberá que demostrar que as características das células se manteñen sen cambios ata o pase utilizado directamente na produción.

No caso de vacinas atenuadas vivas, deberase demostrar a estabilidade das características de atenuación do inóculo.

En caso necesario, deberánse proporcionar ás autoridades competentes mostras do material biolóxico de partida ou dos reactivos utilizados nos métodos de ensaio, co fin de que estas autoridades poidan dispor a realización das probas necesarias de comprobación.

2.2 Materiais de partida de orixe non biolóxica: a descrición presentárase en forma de monografía cos seguintes encabezamentos:

O nome do material de partida que cumpra os requisitos do punto 2 da alínea A irá acompañado polos seus sinónimos comerciais ou científicos,

A descrición do material de partida, establecida de xeito similar ao utilizado nas descricións da Farmacopea Europea,

A función do material de partida,

Métodos de identificación,

A pureza describírase en relación coa cantidade total de impurezas previsibles, especialmente as que poidan ter un efecto nocivo e, cando sexa necesario, as que poidan afectar negativamente a estabilidade do medicamento ou distorsionar os resultados analíticos, tendo en conta a combinación de substancias a que se refire a aplicación. Indícase unha breve descrición das probas realizadas para establecer a pureza de cada lote do material de partida, calquera precaución que poida ser necesaria durante o almacenamento do material de partida e, se for o caso, o seu período de validez.

D. *Medidas específicas relativas á prevención da transmisión das encefalopatías esponxiformes animais*

O solicitante debe demostrar que o medicamento veterinario foi fabricado de acordo coa nota explicativa sobre como minimizar os riscos de transmisión dos axentes de encefalopatía esponxiforme animal a través dos medicamentos veterinarios e as súas actualizacións, publicada pola Comisión Europea no volume 7 da súa publicación Normas sobre medicamentos veterinarios da Comunidade Europea.

E. *Probas de control efectuadas durante a produción*

1. Os datos e documentos que se xunten a unha solicitude de autorización de comercialización incluírán en particular datos relativos ás probas de control que se realicen cos produtos intermedios, co fin de comprobar a constancia do proceso de produción e do produto final.

2. En caso de vacinas inactivadas ou detoxificadas, a inactivación ou detoxificación comprobaranse durante cada quenda de produción inmediatamente despois de realizar o proceso de inactivación ou detoxificación.

F. *Probas de control do produto rematado*

Os datos e documentos que se xunten á solicitude de autorización de comercialización deberán incluír aqueles que se refiran aos controis efectuados co produto rematado. Cando haxa monografías adecuadas, se se utilizan métodos de proba e límites distintos dos mencionados nas monografías da Farmacopea Europea ou, no seu defecto, da farmacopea nacional dun Estado membro, deberase demostrar que o produto terminado, se se sometese a proba conforme estas monografías, cumpriría os requisitos de calidade establecidos na dita farmacopea para a forma farmacéutica correspondente. A solicitude de autorización de comercialización presentará unha relación destas probas que se realizarán con mostras representativas de cada lote do produto rematado. Indícase a frecuencia das probas que non se realicen con cada lote. Indícanse tamén límites para a aprobación.

1. Características xerais do produto terminado: entre as probas do produto rematado incluíranse determinados controis das características xerais deste, incluso aínda que esas probas se realizasen durante o proceso de fabricación.

Estas probas de control referiranse, sempre que sexa procedente, á determinación das masas medias e as desviacións máximas, ás probas mecánicas, físicas, químicas ou microbiolóxicas e ás características físicas como a densidade, pH, índice de refracción etc. En cada caso concreto, o solicitante deberá establecer as especificacións e límites de confianza adecuados para cada unha destas características.

2. Identificación e determinación do principio ou principios activos: en todas as probas, a descrición das técnicas de análise do produto rematado establecerase co suficiente detalle para permitir a súa fácil reprodución.

A determinación da actividade biolóxica do principio ou principios activos realizarase ben cunha mostra representativa do lote de fabricación ou ben cun número determinado de doses analizadas illadamente.

En caso necesario, tamén se realizará unha proba específica de identificación.

En certos casos excepcionais en que a determinación dos principios activos, por seren moi numerosas ou estaren presentes só en pequenísimas proporcións, requira investigacións moi complexas e difíciles de realizar en cada lote de fabricación, poderase omitir a determinación dun ou máis principios activos no produto rematado, coa condición expresa de que estas determinacións se efectúen en fases intermedias do proceso de produción que estean o máis cerca posible do final deste proceso. Esta excepción non se poderá estender á caracterización destas substancias. Esta técnica simplificada deberase completar cun método de avaliación cuantitativa que lles permita ás autoridades competentes comprobar que o medicamento veterinario inmunolóxico corresponde á súa fórmula despois da súa comercialización.

3. Identificación e determinación dos adxuvantes: na medida en que se dispoña de métodos de ensaio, deberase verificar no produto rematado a cantidade e a natureza do adxuvante e os seus compoñentes.

4. Identificación e determinación dos compoñentes do excipiente: na medida do necesario, o excipiente ou excipientes serán obxecto de, como mínimo, probas de identificación.

A técnica proposta para a identificación dos colorantes deberá permitir a verificación de que estes colorantes están autorizados conforme a Directiva 78/25/CEE.

Os axentes conservantes serán sometidos obrigatoriamente a unha proba de límite superior e de límite inferior; calquera outro compoñente do excipiente que poida producir unha reacción adversa someterase obrigatoriamente a unha proba de límite superior.

5. Probas de inocuidade: á parte dos resultados presentados conforme o punto seguinte, deberanse indicar datos sobre as probas de inocuidade. Estas probas consistirán preferentemente en estudos de sobredosificación realizados en, polo menos, unha das especies diana máis sensibles e seguindo, polo menos, a vía de administración recomendada que suscite maior risco.

6. Probas de esterilidade e pureza: deberanse realizar probas adecuadas para demostrar a ausencia de contaminación por axentes adventicios ou outras substancias, segundo a natureza do medicamento veterinario inmunolóxico, o método e as condicións de fabricación.

7. Inactivación: cando corresponda, realizarase unha proba co produto no recipiente final para verificar a inactivación.

8. Humidade residual: cada lote de produto liofilizado someterase a unha proba de determinación da humidade residual.

9. Constancia entre lotes: co fin de garantir que a eficacia do produto é reproducíbel entre lotes e demostrar a conformidade coas especificacións, realizaranse probas de actividade nos principios activos baseadas en

métodos *in vitro* ou *in vivo*, incluíndo materiais de referencia adecuados sempre que sexa posible, con cada masa final a granel ou cada lote de produto rematado, con límites de confianza adecuados; en circunstancias excepcionais, a comprobación da actividade poderase realizar nunha fase intermedia do proceso de produción, o máis cerca posible do final deste proceso.

G. *Probas de estabilidade*

Os datos e documentos que se xunten á solicitude de autorización de comercialización presentaranse conxuntamente as indicacións seguintes.

Deberanse describir as probas realizadas que permitisen determinar o período de validez proposto polo solicitante.

Estas probas serán sempre estudos de tempo real, realizaranse cun número suficiente de lotes producidos conforme o proceso de produción descrito e con produtos almacenados no envase ou envases finais e incluíranse probas de estabilidade biolóxica e fisicoquímica.

As conclusións incluírán os resultados das análises e xustificarán o período de validez proposto en todas as condicións propostas de almacenamento.

Cando se trate de pre mesturas para alimentos, tamén se incluírá a información necesaria sobre o período de validez do produto nas diferentes fases de mestura, cando se mesture conforme as instrucións de uso recomendadas.

Se un produto rematado ten que se reconstituír previamente á súa administración, deberanse indicar os pormenores relativos aos períodos de validez propostos para o produto reconstituído segundo as instrucións de uso. Deberanse presentar datos que xustifiquen o período de validez proposto para o produto reconstituído.

PARTE 3

Estudo da inocuidade

A. *Introdución*

As probas de inocuidade mostrarán os riscos potenciais que poden derivar do medicamento veterinario inmunolóxico nas condicións propostas de utilización nos animais: estes riscos deberanse avaliar en relación cos posibles efectos beneficiosos do produto.

Cando os medicamentos veterinarios inmunolóxicos consistan en organismos vivos, especialmente os que poidan ser diseminados polos animais vacinados, deberase avaliar o risco potencial que supoñan para os seus animais ou de calquera outra especie que se poida expor.

Os datos e documentos que acompañen a solicitude de autorización de comercialización presentaranse de acordo cos requisitos da seguinte alínea B.

Os Estados membros encargaranse de que as probas de laboratorio se realicen de acordo cos principios de boas prácticas de laboratorio.

B. *Requisitos xerais*

1. As probas de inocuidade realizaranse na especie diana.

2. A dose utilizada consistirá na cantidade de produto cuxo uso se recomende e que conteña a máxima actividade ou título considerado na solicitude.

3. As mostras utilizadas para as probas de inocuidade tomaranse dun lote ou lotes producidos conxuntamente o proceso de fabricación descrito na solicitude de autorización de comercialización.

C. *Probas de laboratorio*

1. Inocuidade da administración dunha única dose: o medicamento veterinario inmunolóxico adminístrase na dose recomendada e por todas as vías de administración recomendadas a animais de cada especie e categoría en que se prevexa utilizalo, incluíndo animais da idade mínima de administración. Os animais observanse e examínanse para detectar signos de reaccións sistemáticas e locais. Cando corresponda, estes estudos inclúen exames detallados microscópicos e macroscópicos do lugar da inxección realizada tras a morte do animal. Rexístranse outros criterios obxectivos, como a temperatura rectal e medicións da produción.

Os animais observanse e examínanse ata que xa non se poidan esperar máis reaccións, pero en todos os casos o período de observación e exame durará cando menos 14 días a partir da administración.

2. Inocuidade dunha única administración dunha sobredose: adminístrase por cada vía recomendada de administración aos animais das categorías máis sensibles da especie diana unha sobredose do medicamento veterinario inmunolóxico. Os animais observanse e examínanse para detectar signos de reaccións sistemáticas e locais. Rexístranse outros criterios obxectivos, como a temperatura rectal e medicións da produción.

Os animais observanse e examínanse durante un período mínimo de 14 días a partir da administración.

3. Inocuidade da administración repetida dunha única dose: poderá ser necesario administrar repetidamente unha única dose para pór de manifesto os posibles efectos adversos inducidos por esta administración. Estas probas realizaranse coas categorías máis sensibles da especie diana, utilizando a vía de administración recomendada.

Os animais observanse e examínanse durante un período mínimo de 14 días a partir da última administración para detectar os posibles signos de reaccións sistémicas e locais. Rexístranse outros criterios obxectivos, como a temperatura rectal e medicións da produción.

4. Exame da función reprodutora: terase en conta un exame da función reprodutora cando haxa datos que suxiran que o material de partida do que deriva o produto poida ser un factor de risco potencial. A función reprodutora de machos e femias, preñadas e non preñadas, investigárase coa dose recomendada e utilizando cada unha das vías de administración recomendadas. Tamén se investigarán os posibles efectos nocivos na proxenie, así como os efectos teratoxénicos e abortivos.

Estes estudos poderán formar parte dos estudos de inocuidade descritos no punto 1.

5. Exame das funcións inmunolóxicas: cando o medicamento veterinario inmunolóxico poida afectar negativamente a resposta inmune do animal vacinado ou da súa proxenie, deberánse realizar probas adecuadas das funcións inmunolóxicas.

6. Requisitos especiais para as vacinas vivas:

6.1 Transmisión da cepa da vacina: investigárase a transmisión da cepa da vacina desde os animais diana vacinados aos non vacinados, utilizando a vía de administración recomendada que poida dar lugar á transmisión con maior probabilidade. Ademais, poderá ser necesario investigar a transmisión a especies non diana que poidan ser moi sensibles á cepa da vacina viva.

6.2 Distribución no animal vacinado: investigárase a presenza do microorganismo nas feces, urina, leite, ovos e secrecións orais, nasais e doutro tipo. Ademais, poderá ser necesario realizar estudos sobre a distribución da cepa da vacina no corpo, prestando especial atención aos lugares favoritos de replicación de microorganismo. En caso de vacinas vivas de enfermidades

zoonóticas ben coñecidas, destinadas a animais produtores de alimentos, será obrigatorio realizar estes estudos.

6.3 Reversión á virulencia de vacinas atenuadas:

A reversión á virulencia investigárase con material procedente do pase que estea menos atenuado entre o inóculo orixinal e o produto final. A vacinación inicial realizarase seguindo a vía de administración recomendada que poida producir con maior probabilidade a reversión á virulencia. Levaranse a cabo cando menos cinco pases seriados por animais da especie diana. Se isto non é posible tecnicamente porque o microorganismo non se replique adecuadamente, levaranse a cabo tantos pases como sexa posible na especie diana. En caso necesario, poderase levar a cabo a propagación in vitro do microorganismo entre pases in vivo. Os pases realizaranse pola vía de administración que poida producir con maior probabilidade a reversión á virulencia.

6.4 Propiedades biolóxicas da cepa da vacina:

Pode ser necesario facer outras probas para determinar coa maior precisión posible as propiedades biolóxicas intrínsecas da cepa da vacina (por exemplo, neurotropismo).

6.5 Recombinación ou redistribución xenómica das cepas:

Discutírase a probabilidade de recombinación ou redistribución xenómica con cepas silvestres ou doutro tipo.

7. Estudo dos residuos: no caso de medicamentos veterinarios inmunolóxicos, normalmente non será necesario realizar un estudo de residuos. Porén, cando se utilicen adxuvantes ou conservantes na fabricación de medicamentos veterinarios inmunolóxicos, haberá que considerar a posibilidade de que quede algún residuo nos alimentos. En caso necesario, haberá que investigar os efectos de tales residuos. Así mesmo, en caso de vacinas vivas de enfermidades zoonóticas, poderá ser necesario determinar os residuos no lugar da inxección, ademais dos estudos descritos no punto 6.2.

Presentarase unha proposta de tempo de supresión e discutirase a súa validez en relación cos estudos de residuos que se realizen.

8. Interaccións: indicárase calquera interacción coñecida con outros produtos.

D. *Estudos de campo*

Salvo casos debidamente xustificadas, os resultados procedentes de estudos de laboratorio deberánse completar con datos que os apoién procedentes de estudos de campo.

E. *Ecotoxicidade*

O obxectivo do estudo da ecotoxicidade dun medicamento veterinario inmunolóxico consiste en avaliar os efectos nocivos que poida ocasionar no ambiente o uso do produto, así como sinalar as medidas de precaución que poidan ser necesarias para reducir tales riscos.

Será obrigatorio realizar unha avaliación da ecotoxicidade no caso de calquera solicitude de autorización de comercialización dun medicamento veterinario inmunolóxico.

Esta avaliación deberase realizar normalmente en dúas fases.

A primeira fase da avaliación realizarase en todos os casos; o investigador avaliará a posible amplitude da exposición do ambiente ao produto ou aos seus principios activos ou metabolitos importantes, tendo en conta:

A especie diana e o tipo de uso recomendado (por exemplo, medicación colectiva ou medicación a animais concretos),

O método de administración, especialmente a medida en que sexa probable que o produto pase directamente ao ambiente,

A posible excreción do produto ou das súas substancias activas ou metabolitos importantes ao ambiente polos animais tratados; persistencia nestas excretas,

A eliminación de produtos residuais ou non utilizados.

Cando as conclusións da primeira fase indiquen a posible exposición do ambiente ao produto, o solicitante pasará á segunda fase e avaliará a posible ecotoxicidade do produto. Con este obxectivo, terase en conta a amplitude e duración da exposición do ambiente ao produto e a información sobre as propiedades fisicoquímicas, farmacolóxicas ou toxicolóxicas do composto que se obtivese durante a realización das demais probas exixidas en virtude deste real decreto. Cando sexa necesario, realizaranse estudos complementarios sobre o impacto do produto (solo, auga, aire, sistemas acuáticos, organismos non diana).

Estes estudos complementarios realizaranse de acordo cos tests de protocolos establecidos no anexo V da Directiva 67/548/CEE ou, onde un punto concreto non estea adecuadamente cuberto por estes protocolos, de acordo con outros internacionalmente recoñecidos sobre o medicamento veterinario inmunolóxico, os principios activos ou os metabolitos excretados, segundo corresponda. O número e o tipo das probas e os criterios para avalialas dependerán do estado da ciencia no momento en que se presente a solicitude.

PARTE 4

Probas da eficacia

A. *Introdución*

1. O obxectivo das probas descritas nesta parte consiste en demostrar ou confirmar a eficacia do medicamento veterinario inmunolóxico. Todas as declaracións realizadas polo solicitante en relación coas propiedades, efectos e utilización do medicamento deberán estar plenamente xustificadas polos resultados de probas específicas incluídos na solicitude de autorización de comercialización.

2. Os datos e documentos que se xunten á solicitude de autorización de comercialización deberán axustarse ás seguintes disposicións.

3. Todos os ensaios clínicos veterinarios se realizarán consonte un protocolo de proba pormenorizado que se deberá consignar por escrito antes de iniciar o ensaio. Durante a elaboración de todo protocolo de proba e ao longo da realización desta, terase en conta en todo momento o benestar dos animais de experimentación, aspecto que será obxecto de supervisión veterinaria.

Exixiranse sistematicamente procedementos escritos preestablecidos referentes á organización, realización, recompilación de datos, documentación e comprobación dos ensaios clínicos.

4. Antes de comezar calquera ensaio, será necesario obter e acreditar documentalmente o consentimento con coñecemento de causa do propietario dos animais que se vaian utilizar no ensaio. En particular, informarse por escrito o propietario dos animais sobre as consecuencias da participación no ensaio polo que se refire ao destino posterior dos animais tratados ou á obtención de produtos alimenticios a partir deles. Na documentación do ensaio incluírase unha copia desta notifi-

cación, datada e referendada polo propietario do animal.

5. Non sendo que a proba se realice segundo un método cego. En todos os casos, na etiquetaxe deberá figurar de forma visible e indeleble «Uso exclusivo en ensaios clínicos veterinarios».

B. *Requisitos xerais*

1. A selección das cepas da vacina deberase basear en datos epizoóticos.

2. As probas de eficacia realizadas no laboratorio deberán ser probas controladas, con animais testemuña non tratados.

En xeral, estas probas deberán ir acompañadas por probas realizadas en condicións de campo, con animais testemuña non tratados.

Todas as probas se deberán describir co suficiente detalle para que se poidan reproducir en probas de control, realizadas por instancia das autoridades competentes. O investigador deberá demostrar a validez de todas as técnicas utilizadas. Todos os resultados se presentarán coa maior precisión posible.

Indicaranse todos os resultados obtidos, tanto se son favorables como se non.

3. A eficacia dun medicamento veterinario inmunolóxico deberase demostrar en relación con cada categoría de cada especie diana cuxa vacinación se recomende, utilizando cada unha das vías de administración recomendadas e seguindo a posoloxía proposta. Deberase avaliar adecuadamente a influencia que teñan sobre a eficacia dunha vacina os anticorpos adquiridos pasivamente e os procedentes da nai. Calquera declaración relativa á aparición e duración da protección deberase basear en datos procedentes destas probas.

4. Deberase demostrar a eficacia de cada un dos compoñentes dos medicamentos veterinarios inmunolóxicos que sexan multivalentes ou asociados. Se se recomenda que o produto se administre en asociación con outro medicamento veterinario ou ao mesmo tempo ca este, será necesario demostrar a súa compatibilidade.

5. Sempre que un produto forme parte dun esquema de vacinación recomendado polo solicitante, deberase demostrar o efecto indutor ou de lembranza ou a contribución do medicamento á eficacia do conxunto do esquema.

6. A dose que se deberá utilizar será aquela cantidade de produto cuxa utilización se recomende e que conteña a actividade ou concentración mínima para a cal se presente a solicitude.

7. As mostras utilizadas nas probas da eficacia tomaranse dun lote ou lotes producidos conforme o proceso de fabricación descrito na solicitude de autorización de comercialización.

8. Se se trata de medicamentos veterinarios inmunolóxicos de diagnóstico aplicados aos animais, o solicitante deberá indicar como hai que interpretar as reaccións causadas polo produto.

C. *Probas de laboratorio*

1. En principio, a demostración da eficacia deberase realizar en condicións de laboratorio perfectamente controladas mediante unha proba de provocación tras a administración do medicamento veterinario inmunolóxico á especie diana nas condicións de uso recomendadas. Na medida do posible, as condicións en que se realizará a proba de provocación deben ser similares ás condicións naturais da infección, por exemplo respecto á cantidade de microorganismos de provocación e a vía de administración.

2. A ser posible, deberase especificar e documentar o mecanismo inmunolóxico (humoral/mediado por célu-

las, inmunoglobulinas xerais/locais) que se desencadee tras a administración do medicamento veterinario inmunolóxico ás especies diana seguindo a vía de administración recomendada.

D. *Probas de campo*

1. Salvo casos xustificados, os resultados das probas de laboratorio deberanse complementar con datos procedentes de probas de campo.

2. Se as probas de laboratorio non poden demostrar a eficacia, poderase aceptar a realización exclusiva de probas de campo.

Datos e documentos relativos ás probas de inocuidade e á eficacia de medicamentos veterinarios inmunolóxicos

A. *Introdución*

Como en calquera traballo científico, o expediente dos estudos de inocuidade e eficacia incluíra unha introdución na cal se definirá o obxecto e se indicarán as probas que se realízen de acordo coas partes 3 e 4, así como un resumo con referencias bibliográficas. Deberase indicar e discutir a omisión de calquera proba ou ensaio recollido nas partes 3 e 4.

B. *Estudos de laboratorio*

Deberanse presentar os seguintes datos e documentos de cada estudo:

- 1) Resumo;
- 2) Denominación do organismo que realizou os estudos;
- 3) Protocolo experimental detallado cunha descrición dos métodos, equipamento e materiais utilizados, datos como a especie, raza ou liñaxe dos animais, categorías dos animais, a súa procedencia, identificación e número, condicións de aloxamento e alimentación (especificando aspectos como se estaban exentos de patóxenos específicos ou de anticorpos específicos, ou a natureza e cantidade dos eventuais aditivos presentes na alimentación), dose, vía, plan e datas de administración, descrición dos métodos estatísticos utilizados;
- 4) No caso dos animais testemuña, se recibiron un placebo ou se non recibiron ningún tratamento;
- 5) Todas as observacións xerais e individuais e os resultados obtidos (con medias e desviacións típicas), tanto se son favorables como desfavorables. Os datos débense describir co suficiente detalle como para permitir a avaliación crítica dos resultados, independentemente da interpretación que realizase o autor. Os datos primarios presentaranse en forma de cadros. A xeito de explicación e ilustración, os resultados poderán ir acompañados por reproducións de rexistros, fotomicrografías etc;
- 6) A natureza, frecuencia e duración das reaccións adversas observadas;
- 7) O número de animais retirados dos estudos antes da finalización destes; causas desa retirada;
- 8) Análise estatística dos resultados, cando o exixa o programa da proba, e diferenzas entre os datos;
- 9) Aparición e curso de calquera enfermidade intercorrente;
- 10) Todos os detalles relativos aos medicamentos (distintos do produto de ensaio) cuxa administración fose necesaria durante o estudo;
- 11) Discusión obxectiva dos resultados obtidos, da que se deduzan conclusións sobre a inocuidade e eficacia do produto.

C. *Estudos de campo*

Os datos relativos aos estudos de campo deberán ser o suficientemente detallados como para permitir a formulación dun xuízo obxectivo. Inclúranse os seguintes aspectos:

- 1) Resumo;
- 2) Nome, enderezo, función e cualificación do investigador encargado;
- 3) Lugar e data de administración, nome e enderezo do propietario do animal ou animais;
- 4) Datos do protocolo de ensaio, cunha descrición dos métodos, equipamentos e materiais utilizados, con aspectos como a vía de administración, o programa de administración, a dose, as categorías de animais, a duración da observación, a resposta serolóxica e outras investigacións realizadas cos animais logo da administración;
- 5) No caso de animais testemuña, se estes recibiron un placebo ou non recibiron ningún tratamento;
- 6) Identificación dos animais tratados e testemuña (colectiva ou individual, segundo conveña) como especie, raza ou liñaxe, idade, peso, sexo e estado fisiolóxico;
- 7) Breve descrición do método de cría e alimentación, especificando a natureza e cantidade dos eventuais aditivos incluídos na alimentación;
- 8) Todos os datos relativos ás observacións, produción dos animais e resultados (con medias e desviación típica); indicaranse os datos individuais cando se realízen probas e medidas con distintos individuos;
- 9) Todas as observacións e resultados dos estudos, tanto se foron favorables como desfavorables, cunha declaración completa das observacións e resultados das probas obxectivas de actividade requiridas para avaliar o produto; haberá que especificar as técnicas utilizadas e explicar a significación de calquera variación nos resultados;
- 10) Efecto na produción dos animais (por exemplo, posta de ovos, produción de leite, función reprodutora);
- 11) Número de animais retirados dos estudos antes da finalización destes e causa desa retirada;
- 12) Natureza, frecuencia e duración das reaccións adversas observadas;
- 13) Aparición e curso de calquera enfermidade intercorrente;
- 14) Todos os datos relativos aos medicamentos (distintos do produto en estudo) que se administraron antes ou á vez que o produto problema ou durante o período de observación; datos das posibles interaccións observadas;
- 15) Discusión obxectiva dos resultados obtidos, da que se deduzan conclusións sobre a inocuidade e eficacia do medicamento.

D. *Conclusións xerais*

Indicarase as conclusións xerais sobre todos os resultados das probas e ensaios realizados consonte as partes 3 e 4. Estas conclusións conterán unha discusión obxectiva de todos os resultados obtidos e levarán a unha conclusión sobre a inocuidade e eficacia do medicamento veterinario inmunolóxico.

E. *Bibliografía*

Presentarase unha relación detallada das citas bibliográficas incluídas no resumo mencionado na alínea A.

ANEXO II**Ficha técnica ou resumo das características do produto**

A ficha técnica ou resumo de características do produto conterá os seguintes datos, na orde que se indica a seguir:

1. Denominación do medicamento veterinario seguido da dosificación/concentración e da forma farmacéutica;
2. Composición cualitativa e cuantitativa, en termos de substancias activas e compoñentes do excipiente, cuxo coñecemento sexa necesario para unha correcta administración do medicamento; empregaranse as denominacións oficiais españolas ou as denominacións comúns internacionais ou as denominacións químicas;
3. Forma farmacéutica;
4. Datos clínicos:
 - 4.1 Especie de destino,
 - 4.2 Indicacións de uso, para cada unha das especies de destino,
 - 4.3 Contraindicacións,
 - 4.4 Advertencias especiais para cada especie de destino,
 - 4.5 Precaucións especiais de uso, incluídas as precaucións específicas que deberá tomar a persoa que administre o medicamento aos animais,
 - 4.6 Reaccións adversas (frecuencia e gravidade),
 - 4.7 Uso durante a xestación, lactación ou posta,
 - 4.8 Interaccións con outros medicamentos e outras formas de interacción,
 - 4.9 Posoloxía e vía de administración,
 - 4.10 Sobredosificación (síntomas, medidas de urxencia, antídotos), en caso necesario,
 - 4.11 Tempo de espera para os diferentes alimentos, incluídos aqueles para os cales o tempo de espera sexa de cero días,
5. Propiedades farmacolóxicas/inmunolóxicas:
 - 5.1 Propiedades farmacodinámicas, cando proceda,
 - 5.2 Propiedades farmacocinéticas, cando proceda,
6. Datos farmacéuticos:
 - 6.1 Lista de excipientes,
 - 6.2 Principais incompatibilidades,
 - 6.3 Período de validez do medicamento, en caso necesario tras a reconstitución do medicamento ou cando se abra por primeira vez o acondicionamento primario,
 - 6.4 Precaucións especiais de conservación,
 - 6.5 Natureza e composición do acondicionamento primario,
 - 6.6 Precaucións especiais que se deban observar para eliminar o medicamento veterinario non utilizado ou, se for o caso, os residuos derivados da súa utilización;
7. Titular da autorización de comercialización;
8. Número ou números da autorización de comercialización;
9. Data da primeira autorización ou data da renovación da autorización;
10. Data da revisión do texto.

ANEXO III**Etiquetaxe e prospecto**

Parte primeira. *Información que se debe incluír na embalaxe/etiquetas*

1. A denominación do medicamento veterinario, seguida da súa dosificación/concentración e forma farmacéutica. En caso de que o medicamento conteña só unha substancia activa e a súa denominación sexa un nome de fantasía, indicarase a denominación oficial española ou a denominación común desa substancia activa, a seguir o nome de fantasía e entre parénteses. A denominación oficial española ou a denominación común, ao non formar parte da denominación do medicamento, pódese tamén incluír na liña seguinte á do medicamento.
2. A composición cualitativa e cuantitativa das substancias activas e outras substancias por doses ou polo modo de administración, para un determinado volume ou peso, identificándoas coas súas denominacións oficiais españolas respectivas ou, no seu defecto, coas denominacións comúns internacionais ou, no seu defecto, pola súa denominación científica.
 3. O número do/s lote/s de fabricación.
 4. O número da autorización de comercialización.
 5. O nome ou a razón social e o domicilio ou a sede social do titular da autorización de comercialización, o fabricante (liberador do lote no espazo económico europeo para fabricantes de países terceiros) se difire do titular e, de ser o caso, o representante do titular da autorización de comercialización.
 6. As especies animais a que estea destinado o medicamento veterinario, posoloxía en función desas especies, modo e naqueles casos que sexa necesario, a vía de administración. Indicacións para unha administración correcta, de existiren motivos. Deberase prever un espazo libre para indicar a posoloxía prescrita.
 7. O tempo de espera para os medicamentos veterinarios que se deban administrar a animais produtores de alimentos, para todas as especies afectadas e para os diferentes alimentos de que se trate (carne, ovos, leite, mel), incluídos aqueles cuxo tempo de espera sexa de cero.
 8. A data de caducidade, en linguaxe comprensible, establecerase indicando con dízitos o mes e o ano.
 9. As precaucións especiais de conservación, se procede neste caso, no espazo reservado aos requirimentos específicos nacionais, deberá aparecer o símbolo do frío, cando proceda.
 10. As informacións impostas en relación coa prescripción e dispensación, se houber lugar.
 11. Deberase consignar a indicación «De uso veterinario». Con respecto aos medicamentos suxeitos á prescripción, a indicación que deberá consignarse será «De uso veterinario –medicamento suxeito á prescripción veterinaria».
 12. A forma farmacéutica e o contido en peso, en volume ou unidades de toma, poderán ser indicadas só nos envases.
 13. Na medida en que afecten a composición cualitativa e cuantitativa en principios activos dos medicamentos veterinarios, as disposicións da sección A da parte II do anexo I serán aplicables ás indicacións previstas no número 2 da primeira parte do anexo III.
 14. As informacións estipuladas no punto 1 deberán ser redactadas na caixa e no envase dos medicamentos polo menos en castelán.
 15. Respecto dos medicamentos autorizados de conformidade co disposto no Regulamento (CE) número 726/2004, a axencia autorizará, na embalaxe exterior, que figure información suplementaria relativa á distribu-

ción, á posesión, á venda ou ás posibles medidas de precaución de acordo coas disposicións en materia de material de acondicionamento deste real decreto.

16. Na falta de embalaxe exterior, todos os datos que se establecen neste anexo deberán indicarse no acondicionamento primario.

17. Cando se trate de ampolas, os datos considerados na parte primeira deste anexo III deberán indicarse na embalaxe exterior, nos envases ou etiquetas só serán necesarios os datos seguintes:

- a) A denominación do medicamento veterinario,
- b) A cantidade dos principios activos,
- c) A vía de administración,
- d) O número do lote de fabricación,
- e) A data de caducidade,
- f) A mención «De uso veterinario».

18. Cando os acondicionamentos primarios de pequeno tamaño que non sexan ampolas e que conteñan unha única dose, e sobre os cales sexa imposible indicar os datos previstos neste anexo III, os requisitos das alíneas serán aplicables unicamente á embalaxe exterior.

Parte segunda. Información mínima que se debe incluír no prospecto do medicamento veterinario

1. Nome ou razón social e domicilio ou sede social do titular da autorización de comercialización e do fabricante (para medicamentos fabricados en países terceiros figurará o liberador do lote no espazo económico europeo) e, se procede, do representante do titular da autorización de comercialización.

2. Denominación do medicamento veterinario seguida da súa dosificación/concentración e forma farmacéutica. En caso de que o medicamento conteña só un principio activo e a súa denominación sexa un nome de fantasía, indícase a denominación oficial española ou a denominación común. Cando o medicamento se autorice, en virtude do procedemento previsto do capítulo VIII do título I, con diferentes denominacións en diferentes Estados membros afectados, facilitarase unha lista das denominacións autorizadas en cada Estado membro.

Empregaranse as denominacións oficiais españolas ou denominacións comúns internacionais recomendadas pola Organización Mundial da Saúde, sempre que estas denominacións existan.

3. Composición cualitativa e cuantitativa en termos de principios activos e outras substancias.

4. Indicacións de uso.

5. Contraindicacións e reaccións adversas, número de rexistro persoal na medida en que estas informacións sexan necesarias para a utilización do medicamento veterinario.

6. Especies de destino, posoloxía en función destas especies, modo e vía de administración, indicacións para unha administración correcta, de existiren motivos.

7. Os tempos de espera aínda cando fosen de cero días, para os medicamentos veterinarios que se lles deban administrar aos animais produtores de alimentos de consumo humano.

8. Precaucións especiais de conservación, de existiren motivos;

9. Indicacións impostas se existisen motivos, na autorización de comercialización para o seu titular, de mencionar no acondicionamento primario, na embalaxe exterior, ou en ambos, e no prospecto, cando este último sexa exixido, outras indicacións esenciais para a seguranza ou para a protección da saúde, incluídas as precaucións particulares de emprego e outras advertencias que resulten das probas clínicas e farmacolóxicas.

10. Precaucións especiais que se deban observar para eliminar o medicamento veterinario non utilizado ou, se é o caso, os residuos derivados da súa utilización, cando proceda.

Parte terceira. Símbolos, siglas e lendas

Na embalaxe dos medicamentos veterinarios deberán figurar os seguintes símbolos e requirimentos no ángulo superior dereito, segundo proceda:

Dispensación con receita veterinaria ○

Dispensación con receita de estupefacientes ●

Dispensación de psicótropos ○ anexo II do RD 2829/1997.

Dispensación de psicótropos ⊕ anexo I do RD 2829/1997.

Conservación no frigorífico *

Conservación en conxelación **

Igualmente, deberán figurar as seguintes siglas segundo o caso:

AV, cando o medicamento teña que ser administrado exclusivamente polo veterinario.

Nos dous primeiros casos, ademais das siglas deberán figurar as seguintes lendas:

«Administración exclusiva polo veterinario»

En todos os casos, deberá figurar a lenda:

«USO VETERINARIO».

No caso particular das pre mesturas medicamentosas, deberá figurar a lenda:

«Premesturas medicamentosas para pensos».

MINISTERIO DO INTERIOR

14422 *REAL DECRETO 1430/2008, do 29 de agosto, polo que se modifica a disposición derradeira única do Real decreto 64/2008, do 25 de xaneiro, polo que se modifica o Regulamento xeral de condutores, aprobado polo Real decreto 772/1997, do 30 de maio. («BOE» 210, do 30-8-2008).*

O Real decreto 64/2008, do 25 de xaneiro, polo que se modifica o Regulamento xeral de condutores, aprobado polo Real decreto 772/1997, do 30 de maio, modificou, entre outros preceptos, o artigo 12.1.a) do citado regulamento, elevando de catorce a quince anos cumpridos a idade mínima necesaria para obter a licenza de condutores de ciclomotores, diferindo a súa entrada en vigor ata o día 1 de setembro de 2008. No entanto, a través da disposición transitoria primeira do citado real decreto, mantivéronse os dereitos adquiridos dos que, no momento da súa entrada en vigor, fosen titulares dunha licenza de conducción de ciclomotores; e estableceuse que estas seguirán sendo válidas nas mesmas condicións que foron expedidas.

Non obstante, tal e como se puxo de manifesto a través das intervencións de diferentes grupos parlamentarios e do Goberno da Xeneralidade de Cataluña, apreciouse que este prazo non resulta suficiente para que se poidan levar a cabo as necesarias adaptacións nos sectores económicos afectados.

Por iso, é oportuno ampliar o prazo de entrada en vigor da modificación do artigo 12.1.a) do Regulamento xeral de condutores, única e exclusivamente no que se refire á elevación a quince anos da idade necesaria para obter a licenza de conducción, mantendo o requisito exixido no artigo 12.2 do citado regulamento, de maneira que ata que o titular non teña dezoito anos cumpridos non está autorizado para levar pasaxeiros nos ditos vehículos.