

II

(Actos cuya publicación no es una condición para su aplicabilidad)

COMISIÓN

DIRECTIVA 92/18/CEE DE LA COMISIÓN

de 20 de marzo de 1992

por la que se modifica el Anexo de la Directiva 81/852/CEE del Consejo relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre normas y protocolos analíticos, toxicofarmacológicos y clínicos en materia de pruebas de medicamentos veterinarios

LA COMISIÓN DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS,

Visto el Tratado constitutivo de la Comunidad Económica Europea,

Vista la Directiva 81/852/CEE del Consejo, de 28 de septiembre de 1981, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre normas y protocolos analíticos, toxicofarmacológicos y clínicos en materia de pruebas de medicamentos veterinarios ⁽¹⁾, modificada por la Directiva 87/20/CEE ⁽²⁾.

Vista la Directiva 90/677/CEE del Consejo, de 13 de diciembre de 1990, por la que se amplía el ámbito de aplicación de la Directiva 81/851/CEE relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre medicamentos veterinarios y por la que se adoptan disposiciones complementarias sobre los medicamentos veterinarios inmunológicos ⁽³⁾ y, en particular, su artículo 5,

Considerando que tras la adopción de la Directiva 90/677/CEE es necesario modificar el Anexo de la Directiva 81/852/CEE a fin de establecer requisitos particulares para los ensayos de medicamentos veterinarios inmunológicos;

Considerando que es, además, necesario adaptar al progreso técnico los requisitos en vigor, recogidos en el Anexo de la Directiva 81/852/CEE;

Considerando que lo dispuesto en la presente Directiva es conforme con el dictamen del Comité de adaptación al progreso técnico de las directivas dirigidas a la supresión de

los obstáculos técnicos a los intercambios en el sector de los medicamentos veterinarios, creado sobre la base del artículo 2 *ter* de la Directiva 81/852/CEE,

HA ADOPTADO LA PRESENTE DIRECTIVA:

Artículo 1

El texto del Anexo de la Directiva 81/852/CEE queda sustituido por el texto del Anexo de la presente Directiva.

Artículo 2

1. Los Estados miembros aplicarán las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas necesarias para cumplir la presente Directiva a más tardar el 1 de abril de 1993. Informarán de ello inmediatamente a la Comisión.
2. Cuando los Estados miembros adopten dichas disposiciones, éstas harán referencia a la presente Directiva o irán acompañadas de dicha referencia en su publicación oficial. Los Estados miembros establecerán las modalidades de la mencionada referencia.

Artículo 3

Los destinatarios de la presente Directiva serán los Estados miembros.

Hecho en Bruselas, el 20 de marzo de 1992.

Por la Comisión

Martin BANGEMANN

Vicepresidente

⁽¹⁾ DO n° L 317 de 6. 11. 1981, p. 16.

⁽²⁾ DO n° L 15 de 17. 1. 1987, p. 34.

⁽³⁾ DO n° L 373 de 31. 12. 1990, p. 26.

ANEXO

INTRODUCCIÓN

Los datos y documentos que acompañen a las solicitudes de autorización de comercialización de conformidad con el artículo 5 de la Directiva 81/851/CEE del Consejo ⁽¹⁾ se presentarán respetando los requisitos que se exponen en el presente Anexo y teniendo en cuenta las directrices de la «Nota explicativa para los solicitantes de autorizaciones de comercialización de medicamentos veterinarios en los Estados miembros de la Comunidad Europea», publicada por la Comisión en el volumen V (*Medicamentos veterinarios*) de las *Normas sobre medicamentos de la Comunidad Europea*.

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

En la solicitud deberá incluirse toda la información útil para la evaluación del medicamento, tanto si resulta favorable al producto como si no. En particular, se proporcionarán todos los datos pertinentes sobre toda prueba o ensayo incompleto o abandonado en relación con el medicamento. Por otra parte, una vez concedida la

autorización de comercialización, deberá enviarse inmediatamente a las autoridades competentes toda información pertinente para la evaluación de riesgos y beneficios que no figure en la solicitud original.

Los Estados miembros velarán por que todos los experimentos con animales se realicen de acuerdo con la Directiva 86/609/CEE del Consejo, de 24 de noviembre de 1986, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros respecto a la protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos ⁽²⁾.

Las disposiciones recogidas en el título I del presente Anexo se aplicarán a los medicamentos veterinarios que no sean aquellos destinados a administrarse a los animales para provocar una inmunidad activa o pasiva o diagnosticar el estado de inmunidad.

Las disposiciones recogidas en el título II del presente Anexo se aplicarán a los medicamentos veterinarios destinados a administrarse a los animales para provocar una inmunidad activa o pasiva o diagnosticar el estado de inmunidad, en lo sucesivo denominados «medicamentos veterinarios inmunológicos».

TÍTULO I

REQUISITOS RELATIVOS A LOS MEDICAMENTOS VETERINARIOS QUE NO SEAN
MEDICAMENTOS VETERINARIOS INMUNOLÓGICOS

PARTE 1

RESUMEN DEL EXPEDIENTE

A. DATOS ADMINISTRATIVOS

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

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

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

Se adjuntarán a los datos administrativos un documento que acredite que el fabricante está autorizado a fabricar el medicamento veterinario en cuestión según se establece en el artículo 24 de la Directiva 81/851/CEE, la lista de los países en los que se haya concedido la autorización, ejemplares de todos los resúmenes de las característi-

cas del producto de acuerdo con el artículo 5 *bis* de la Directiva 81/851/CEE que hayan aprobado los Estados miembros, y la lista de los países donde se haya presentado la solicitud.

B. RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL
PRODUCTO

El solicitante propondrá un resumen de las características del producto de conformidad con el artículo 5 de la Directiva 81/851/CEE.

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

C. INFORMES PERICIALES

De conformidad con el artículo 7 de la Directiva 81/851/CEE, la documentación relativa a los ensayos analíticos, las pruebas toxicofarmacológicas, los estudios de los residuos y las pruebas clínicas deberá contener sendos informes periciales.

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

⁽¹⁾ DO n° L 317 de 6. 11. 1981, p. 1.

⁽²⁾ DO n° L 358 de 18. 12. 1986, p. 1.

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

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

PARTE 2

ENSAYOS ANALÍTICOS (FISICOQUÍMICOS, BIOLÓGICOS O MICROBIOLÓGICOS) DE LOS MEDICAMENTOS VETERINARIOS QUE NO SEAN MEDICAMENTOS VETERINARIOS INMUNOLÓGICOS

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

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

A. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización de comercialización según lo dispuesto en el punto 3 del párrafo segundo del artículo 5 de la Directiva 81/851/CEE se presentarán con arreglo a las siguientes disposiciones.

1. Composición cualitativa

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

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

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

2. Sin perjuicio de lo dispuesto en el punto 3 del párrafo segundo del artículo 5 de la Directiva 81/851/CEE, se entenderá por «terminología usual» para la designación de los componentes de la especialidad farmacéutica:

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

3. Composición cuantitativa

3.1. Para proporcionar la «composición cuantitativa» de los principios activos del medicamento, será preciso, según la forma farmacéutica, especificar la masa o el número de unidades de actividad biológica, bien sea por dosis o por unidad de masa o de volumen, de cada principio activo.

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

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

Se expresará también, como información adicional:

- en el caso de inyectables, la masa o las unidades de actividad biológica de cada principio activo contenido en el recipiente unitario, teniendo en cuenta, en su caso, el volumen utilizable del producto tras la reconstitución;
- en el caso de medicamentos que se administren en forma de gotas, la masa o las unidades de actividad biológica de cada principio activo contenido en el número de gotas que corresponda a 1 ml o a 1 g de preparado;
- cuando se trate de jarabes, emulsiones, granulados o cualquier otra forma farmacéutica que se administre en cantidades medidas, la masa o las unidades de actividad biológica de cada principio activo por cantidad medida.

3.2. Los principios activos presentes en forma de compuestos o derivados se designarán cuantitativamente por su masa total y, si fuera necesario o procedente, por la masa de la fracción o fracciones activas de la molécula.

⁽¹⁾ DO n° L 11 de 14. 1. 1978, p. 18.

3.3. Si se trata de medicamentos que contienen un principio activo en relación con el cual se curse por primera vez, en cualquier Estado miembro, una solicitud de autorización de comercialización, la composición cuantitativa de un principio activo que sea una sal o un hidrato se expresará sistemáticamente en términos de masa de la fracción o fracciones activas de la molécula. En todos los casos de medicamentos autorizados posteriormente en los Estados miembros se indicará la composición cuantitativa del mismo modo para el mismo principio activo.

4. Desarrollo farmacéutico

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

B. DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO DE PREPARACIÓN

La descripción del método de preparación que, conforme a lo establecido en el punto 4 del párrafo segundo del artículo 5 de la Directiva 81/851/CEE, deberá acompañar a la solicitud de autorización de comercialización se redactará de forma que ofrezca una idea clara del carácter de las operaciones efectuadas.

Con este fin, dicha descripción deberá incluir como mínimo:

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

C. CONTROL DE LOS MATERIALES DE PARTIDA

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

En el caso de:

- un principio activo que no esté descrito en la *Farmacopea europea* ni en la farmacopea de algún Estado miembro, o de

- un principio activo descrito en la *Farmacopea europea* o en la farmacopea de un Estado miembro, si se prepara siguiendo un método que pueda dejar impurezas no mencionadas en la monografía de la farmacopea, y cuya calidad no pueda ser controlada convenientemente por esta monografía,

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

En los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización, en aplicación de los puntos 9 y 10 del párrafo segundo del artículo 5 de la Directiva 81/851/CEE, deberán figurar los resultados de las pruebas, incluidos los análisis de lotes, en particular en el caso de los principios activos, relacionadas con el control de calidad de todos los componentes utilizados. Estos datos y documentos se presentarán con arreglo a las prescripciones siguientes.

1.1. Materiales de partida inscritos en farmacopeas

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

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

A efectos del cumplimiento de lo dispuesto en el punto 9 del párrafo segundo del artículo 5 de la Directiva 81/851/CEE, será suficiente la conformidad de los componentes respecto a las prescripciones de la *Farmacopea europea* o de la farmacopea de uno de los Estados miembros. En estos casos, la descripción de los métodos de análisis podrá sustituirse por una referencia detallada a la farmacopea de que se trate.

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

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

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

En aquellos casos en que la especificación de una monografía de la *Farmacopea europea* o de la farmacopea nacional de un Estado miembro no sea suficiente para garantizar la calidad del

producto, las autoridades competentes podrán exigir especificaciones más apropiadas al responsable de la comercialización del producto.

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

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

1.2. Materiales de partida no inscritos en una farmacopea

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

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

1.3. Caracteres fisicoquímicos que pueden modificar la biodisponibilidad

Los datos que figuran a continuación, referentes a los principios activos inscritos o no en las farmacopeas, deberán proporcionarse, en tanto que elementos de la descripción general de los principios activos, cuando condicionen la biodisponibilidad del medicamento:

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

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

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

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

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

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

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

Entre los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización de comercialización en cumplimiento de lo dispuesto en los puntos 9 y 10 del párrafo segundo del artículo 5 de la Directiva 81/851/CEE, deberán incluirse aquellos que se refieran a los controles que hayan podido efectuarse con productos que se hallen en una fase intermedia del proceso de fabricación con objeto de garantizar la constancia de las características tecnológicas y del proceso de fabricación.

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

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

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

E. PRUEBAS DE CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO

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

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

Entre los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización de comercialización en cumplimiento de lo dispuesto en los puntos 9 y 10 del párrafo segundo del artículo 5 de la Directiva 81/851/CEE, deberán incluirse aquellos que se refieran a los controles efectuados en el producto acabado en el momento de la aprobación. Dichos controles se presentarán con arreglo a las siguientes prescripciones.

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

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

1.1. Caracteres generales del producto terminado

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

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

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

1.2. Identificación y determinación del principio o principios activos

La identificación y la determinación del principio o principios activos se efectuarán bien sobre una muestra representativa del

lote de fabricación, bien sobre un determinado número de dosis analizadas aisladamente.

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

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

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

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

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

1.3. Identificación y determinación de los componentes del excipiente

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

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

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

1.4. *Pruebas de inocuidad*

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

F. PRUEBAS DE ESTABILIDAD

Los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización de comercialización, de acuerdo con los puntos 6 y 9 del párrafo segundo del artículo 5 de la Directiva 81/851/CEE, se presentarán con arreglo a las indicaciones siguientes.

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

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

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

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

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

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

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

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

PARTE 3

ESTUDIO DE LA INOCUIDAD Y LOS RESIDUOS

Los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización de comercialización conforme a lo dispuesto en el punto 10 del párrafo segundo del artículo 5 de la Directiva 81/851/CEE se presentarán con arreglo a las siguientes indicaciones.

Los Estados miembros velarán por que las pruebas se realicen de conformidad con los principios de las prácticas correctas de laboratorio que establecen las Directivas 87/18/CEE⁽¹⁾ y 88/320/CEE⁽²⁾ del Consejo.

A. Pruebas de inocuidad

CAPÍTULO I

REALIZACIÓN DE LAS PRUEBAS

1. Introducción

La documentación relativa a la inocuidad deberá poner de manifiesto:

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

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

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

Un excipiente que se utilice por primera vez en el ámbito farmacéutico deberá considerarse como un principio activo.

2. Farmacología

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

Sin embargo, los estudios farmacológicos también pueden ser de utilidad para el análisis de los fenómenos toxicológicos. Además, si un medicamento provoca un efecto farma-

(1) DO n° L 15 de 17. 1. 1987, p. 29.

(2) DO n° L 145 de 11. 6. 1988, p. 35.

cológico exento de toxicidad o bien el efecto se logra con dosis inferiores a las necesarias para producir toxicidad, habrá que tener en cuenta dicho efecto farmacológico a la hora de evaluar la inocuidad del producto.

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

3. Toxicidad

3.1. Toxicidad por dosis única

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

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

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

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

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

3.2. Toxicidad por administración continuada

Las pruebas de toxicidad por administración continuada tendrán como objeto revelar las alteraciones fisiológicas o patológicas subsiguientes a la administración repetida del principio activo o de la asociación de principios activos que se estén estudiando, y establecer la relación de dichas alteraciones con la posología.

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

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

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

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

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

3.3. Tolerancia en el animal diana

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

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

3.4.1. Estudio de los efectos en la reproducción

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

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

La evaluación de los efectos sobre la función reproductora se basará en la fertilidad, la preñez y el comportamiento materno, en la lactancia, el crecimiento y el desarrollo de la

primera generación filial desde la concepción hasta la madurez, y en el desarrollo de la segunda generación filial hasta el destete.

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

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

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

3.5. Mutagenicidad

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

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

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

3.6. Carcinogenicidad

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

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

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

3.7. Excepciones

Se deberá estudiar la absorción sistémica de los medicamentos de uso tópico en la especie animal diana. Si se demuestra que dicha absorción es despreciable, se podrán omitir las

pruebas de toxicidad por administración continuada, el estudio de los efectos tóxicos en la función reproductora y el estudio de carcinogenicidad, a menos que:

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

4. Otros requisitos

4.1. Inmunotoxicidad

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

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

4.2. Propiedades microbiológicas de los residuos

4.2.1. Efectos potenciales sobre la flora intestinal humana

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

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

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

4.3. Observaciones sobre el uso terapéutico en seres humanos

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

5. Ecotoxicidad

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

- 5.2. La evaluación de la ecotoxicidad será obligatoria en toda solicitud de autorización de comercialización de un medicamento veterinario distinta de las solicitudes presentadas conforme al punto 10 del párrafo segundo del artículo 5 de la Directiva 81/851/CEE.
- 5.3. Por lo general, la evaluación se llevará a cabo en dos fases.
- En la primera fase, el investigador deberá evaluar las posibilidades de que el producto, los principios activos o los metabolitos entren en contacto con el medio ambiente. Tendrá en cuenta para ello:
- la especie diana y la pauta de uso propuesta (por ejemplo, medicación colectiva o individual),
 - el modo de administración y, en particular, el grado probable de incorporación directa del producto al ecosistema,
 - la posibilidad de que el producto, los principios activos o sus metabolitos pasen de los animales tratados al medio ambiente mediante excreción, y la persistencia de las excretas,
 - la eliminación de los desechos o del producto que no haya sido utilizado.
- 5.4. En la segunda fase, el investigador valorará la necesidad de estudiar más a fondo los efectos del producto en determinados ecosistemas, teniendo en cuenta el grado de exposición del producto al medio ambiente y la información sobre las propiedades fisicoquímicas, farmacológicas o toxicológicas del compuesto, obtenida mediante los demás ensayos y pruebas que establece la presente Directiva.
- 5.5. Cuando proceda, se requerirá una investigación complementaria sobre:
- el destino y el comportamiento en el suelo,
 - el destino y el comportamiento en el agua y en el aire,
 - los efectos en los organismos acuáticos,
 - los efectos en los organismos distintos del organismo diana.
- Estos estudios complementarios deberán realizarse de acuerdo con los tests de protocolos establecidos en el Anexo V de la Directiva 67/548/CEE del Consejo ⁽¹⁾, cuya última modificación la constituye la Directiva 91/632/CEE de la Comisión ⁽²⁾, o, donde un punto concreto no esté adecuadamente cubierto por estos protocolos, de acuerdo con otros internacionalmente reconocidos sobre el medicamento veterinario, los principios activos o los metabolitos excretados, según proceda. El número y el tipo de pruebas, así como los criterios de evaluación, dependerán del estado de los conocimientos científicos en el momento en que se efectúe la solicitud.
- a) una introducción en la que se defina el objeto, junto con los datos bibliográficos apropiados;
- b) la identificación detallada de la sustancia objeto de estudio, con inclusión de los datos siguientes:
- denominación común internacional (DCI),
 - nombre de la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (UIQPA),
 - números-CAS (*Chemical Abstract Service*),
 - clasificación terapéutica y farmacológica,
 - sinónimos y abreviaturas,
 - fórmula estructural,
 - fórmula molecular,
 - peso molecular,
 - grado de impurezas,
 - composición cualitativa y cuantitativa de las impurezas,
 - descripción de las propiedades físicas,
 - punto de fusión,
 - punto de ebullición,
 - presión de vapor,
 - solubilidad en el agua y en los solventes orgánicos expresada en g/l, con indicación de la temperatura,
 - densidad,
 - espectro de refracción, rotación, etc.;
- c) un plan experimental detallado que justifique la eventual ausencia de determinadas pruebas anteriormente citadas, una descripción de los métodos seguidos, de los aparatos y materiales utilizados, de la especie, raza o linaje de los animales, de su origen, de su número y de las condiciones de alojamiento y alimentación, precisando, entre otros datos, si están exentos de gérmenes patógenos específicos (SPF);
- d) todos los resultados obtenidos, ya sean favorables o desfavorables. Los datos originales deberán ser lo suficientemente detallados para permitir una evaluación crítica, al margen de la interpretación del autor. Se podrán añadir ilustraciones a los resultados, a título de explicación;
- e) un análisis estadístico de los resultados, cuando así lo exija la programación de las pruebas, y de la discrepancia entre los datos;
- f) una discusión objetiva de los resultados conseguidos que proporcione conclusiones sobre la inocuidad de la sustancia, sobre los márgenes de seguridad en el animal de experimentación y en el animal diana y los posibles efectos secundarios, sobre el campo de aplicación, sobre las dosis eficaces y las posibles incompatibilidades;
- g) una descripción pormenorizada y una minuciosa discusión de los resultados del estudio de la inocuidad de los residuos en los productos alimenticios y de su importancia en la evaluación de los riesgos potenciales que implican los residuos para el hombre. Se adjuntará a la discusión una serie de propuestas que garanticen que la aplicación de criterios internacionalmente reconocidos excluye cualquier peligro para el hombre [por ejemplo, dosis de efecto nulo en los animales, propuestas para la elección del factor de seguridad y la ingesta diaria aceptable (IDA)];
- h) una discusión detallada de todos los riesgos para las personas que preparen el medicamento o lo administren a los animales, acompañada de las medidas adecuadas para reducir dichos riesgos;

CAPÍTULO II

PRESENTACIÓN DE LOS DATOS Y DOCUMENTOS

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

⁽¹⁾ DO n° L 196 de 16. 8. 1967, p. 1.

⁽²⁾ DO n° L 338 de 10. 12. 1991, p. 23.

- i) una discusión detallada de los posibles riesgos para el medio ambiente debidos al uso del medicamento veterinario en las condiciones prácticas propuestas, acompañado de las sugerencias pertinentes para reducir dichos riesgos;
- j) toda la información necesaria para que el clínico conozca en la mayor medida posible la utilidad del producto de que se trate. Se añadirán las indicaciones referentes a los efectos secundarios y al posible tratamiento de las reacciones tóxicas agudas en el animal al que se ha de administrar el medicamento;
- k) un informe pericial que contenga un análisis crítico pormenorizado de la información anteriormente mencionada, realizado de acuerdo con el estado de los conocimientos científicos en el momento en que se efectúe la solicitud, junto con un resumen detallado de todos los resultados de las pruebas de inocuidad pertinentes y referencias bibliográficas precisas.

B. Estudio de los residuos

CAPÍTULO I

REALIZACIÓN DE LAS PRUEBAS

1. Introducción

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

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

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

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

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

2. Metabolismo y cinética de los residuos

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

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

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

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

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

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

2.2. Depleción de los residuos

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

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

3. Método de análisis sistemático de detección de residuos

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

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

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

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

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

CAPÍTULO II

PRESENTACIÓN DE LOS DATOS Y DOCUMENTOS

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

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

PARTE 4

ESTUDIOS PRECLÍNICOS Y CLÍNICOS

Los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización de comercialización, de conformidad con el punto 10 del párrafo segundo del artículo 5 de la Directiva 81/851/CEE, se presentarán con arreglo a lo dispuesto en los capítulos I, II y III siguientes.

CAPÍTULO I

REQUISITOS PRECLÍNICOS

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

A. Farmacología

A.1. Farmacodinamia

El estudio farmacodinámico deberá efectuarse siguiendo dos planteamientos distintos.

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

Por otra parte, el investigador proporcionará una valoración farmacológica global del principio activo, con especial referencia a la posibilidad de que existan efectos secundarios. Por lo general, deberán examinarse las principales funciones.

El investigador estudiará los efectos de la vía de administración, de la formulación, etc. sobre la actividad farmacológica del principio activo.

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

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

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

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

A.2. Farmacocinética

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

La farmacocinética tiene dos áreas principales:

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

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

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

A.2.1. Biodisponibilidad/Bioequivalencia

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

- para comparar la nueva formulación de un producto con la existente,
- para comparar un nuevo modo o vía de administración con uno ya establecido,
- en todos los casos mencionados en los incisos i), ii) y iii) del punto 10 del párrafo segundo del artículo 5 de la Directiva 81/851/CEE.

B. Tolerancia en la especie animal diana

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

El medicamento se administrará al menos por la vía recomendada.

C. Resistencia

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

CAPÍTULO II

REQUISITOS CLÍNICOS

1. Principios generales

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2. Realización de los ensayos

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

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

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

A menos que la prueba se realice según un método ciego, las disposiciones de los artículos 43 a 47 de la Directiva 81/851/CEE relativos al etiquetado de medicamentos veterinarios serán aplicables por analogía al etiquetado de las formulaciones que se vayan a utilizar en los ensayos clínicos veterinarios. En todos los casos, en el etiquetado deberá figurar de forma visible e indeleble «uso exclusivo en ensayos clínicos veterinarios».

CAPÍTULO III

DATOS Y DOCUMENTOS

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

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

1. Relación de las observaciones preclínicas

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

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

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

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

- un resumen;
- un plan experimental detallado con la descripción de los métodos, aparatos y material utilizados, la identificación

de los animales, su especie, su edad, peso, sexo, número y raza o linaje, la dosificación, vía y pauta de administración;

- una discusión objetiva de los resultados obtenidos, cuando proceda;
- una discusión objetiva de los resultados obtenidos que proporcione conclusiones sobre la inocuidad y la eficacia del producto.

Deberá explicarse la omisión total o parcial de estos datos.

2.1. Relación de las observaciones clínicas

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

Los datos se facilitarán de la siguiente manera:

- nombre, dirección, función y cualificación del investigador responsable;
- lugar y fecha en que se realiza el tratamiento; nombre y dirección del propietario de los animales;
- pormenores del protocolo de prueba que incluyan una descripción del método empleado, con los aspectos que garanticen el carácter aleatorio y ciego, la vía y pauta de administración, la dosificación, la identificación de los animales de experimentación, la especie, raza o linaje, la edad, el peso, el sexo y el estado fisiológico;
- método de cría y alimentación, con indicación de la composición de los alimentos y de la naturaleza y cantidad de todos los aditivos que contengan los alimentos;
- historia clínica (con toda la información posible), aparición y evolución de enfermedades intercurrentes;
- diagnóstico y métodos empleados;
- síntomas y gravedad de la enfermedad, de acuerdo con criterios convencionales, si ello fuera posible;
- identificación detallada de la formulación utilizada en el ensayo clínico;
- dosificación del medicamento, modo y vía de administración, posología y, en su caso, precauciones que se hayan tomado durante la administración (duración de la inyección, etc.);
- duración del tratamiento y período de observación posterior;
- todos los datos sobre los medicamentos que se hayan administrado durante el período de observación (además del medicamento objeto de estudio), bien previamente, bien simultáneamente al producto en estudio, en cuyo caso se detallarán las interacciones observadas;
- todos los resultados de los ensayos clínicos (incluyendo los resultados desfavorables o negativos) junto con una exposición de las observaciones clínicas y los resultados de las pruebas objetivas de actividad (análisis de laboratorio, pruebas funcionales) necesarios para evaluar la solicitud; se describirán las técnicas que se hayan empleado y se explicarán las variaciones de los resultados (por ejemplo, variantes metodológicas, diferencias individuales o influencia de la medicación); la comprobación del efecto farmacodinámico en el animal no bastará por sí sola para justificar conclusión sobre el efecto terapéutico;

- m) toda la información relativa a cualquier efecto involuntario observado, nocivo o no, así como las medidas consiguientes que se hayan adoptado; en la medida de lo posible, se investigará la relación causa-efecto;
- n) efectos en la producción de los animales (por ejemplo, puesta de huevos, producción de leche y función reproductora);
- o) la incidencia en la calidad de los productos alimenticios procedentes de animales tratados, en particular cuando se trate de medicamentos empleados para estimular la producción;
- p) una conclusión sobre cada caso individual, o colectivo cuando el tratamiento lo haya sido.

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

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

2.2. Resumen y conclusiones de las observaciones clínicas

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

- a) el número de testigos, el número de animales tratados, de forma individual o colectiva, y un desglose según la especie, raza o linaje, edad y sexo;
- b) el número de animales cuyo estudio haya sido interrumpido antes del final, y los motivos de dicha interrupción;
- c) para los animales testigo, la información siguiente:
 - si no han sido sometidos a tratamiento,
 - si han recibido un placebo,
 - si han recibido otro medicamento autorizado de efecto conocido,
 - si han recibido el principio activo objeto de estudio según otra formulación o por otra vía;

- d) la frecuencia de los efectos secundarios observados;
- e) observaciones relativas a la incidencia sobre la producción (por ejemplo, puesta de huevos, producción de leche, función reproductora y calidad del producto alimenticio);
- f) los datos sobre los animales de experimentación que presenten susceptibilidades particulares en razón de su edad, modo de cría, alimentación o destino, o cuyo estado fisiológico o patológico requiera una atención especial;
- g) un análisis estadístico de los resultados, cuando así lo exija la programación de los ensayos.

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

Cuando se trate de asociaciones fijas de medicamentos, el investigador deberá también sacar conclusiones relativas a la inocuidad y eficacia del producto en comparación con la administración de los distintos principios activos por separado.

3. Informe pericial final

El informe pericial final incluirá un análisis crítico pormenorizado de todos los datos preclínicos y clínicos a la luz del estado de los conocimientos científicos en el momento en que se efectúe la solicitud, junto con un resumen detallado de los resultados de las pruebas y ensayos presentados y referencias bibliográficas precisas.

TÍTULO II

REQUISITOS RELATIVOS A LOS MEDICAMENTOS VETERINARIOS INMUNOLÓGICOS

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

PARTE 5

RESUMEN DEL EXPEDIENTE

A. DATOS ADMINISTRATIVOS

El medicamento veterinario inmunológico objeto de la solicitud deberá identificarse por su nombre y el nombre de los principios

activos, junto con la potencia, la forma farmacéutica, el método y la vía de administración y la descripción de la presentación final de venta del producto.

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

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

Se adjuntará a los datos administrativos un documento que acredite que el fabricante está autorizado a fabricar medicamentos veterina-

rios inmunológicos, según la definición del artículo 24 de la Directiva 81/851/CEE (con una breve descripción de las instalaciones de producción y la indicación del personal más importante y sus cualificaciones). Por otra parte, se incluirá la relación de organismos manejados en las instalaciones de producción.

El solicitante presentará la relación de los países en los que se haya concedido autorización, copias de todos los resúmenes de características del producto de acuerdo con el artículo 5 bis de la Directiva 81/851/CEE, en la forma aprobada por los Estados miembros, y la lista de países en que se haya presentado la solicitud.

B. RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

El solicitante propondrá un resumen de las características del producto, de conformidad con el artículo 5 bis de la Directiva 81/851/CEE.

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

C. INFORMES PERICIALES

De conformidad con el artículo 7 de la Directiva 81/851/CEE, todos los aspectos de la documentación deberán ir provistos de informes periciales.

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

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

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

PARTE 6

ENSAYOS ANALÍTICOS (FISICOQUÍMICOS, BIOLÓGICOS O MICROBIOLÓGICOS) DE LOS MEDICAMENTOS VETERINARIOS INMUNOLÓGICOS

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

Todos los procedimientos analíticos deberán describirse de forma detallada, con objeto de que puedan reproducirse en las pruebas de control que se efectúen a solicitud de las autoridades competentes; deberá asimismo describirse con el necesario detalle todo aparato o equipo especial que pueda utilizarse, acompañando la descripción,

cuando sea posible, de esquemas. La fórmula de los reactivos deberá completarse, en su caso, con el método de preparación. En el caso de procedimientos analíticos incluidos en la *Farmacopea europea* o en la farmacopea de un Estado miembro, esta descripción podrá sustituirse por una referencia precisa a la farmacopea en cuestión.

A. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización de comercialización según lo dispuesto en el punto 3 del párrafo segundo del artículo 5 de la Directiva 81/851/CEE se presentarán con arreglo a las siguientes disposiciones.

1. Composición cualitativa

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

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

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

2. Sin perjuicio de lo dispuesto en el punto 3 del párrafo segundo del artículo 5 de la Directiva 81/851/CEE, se entenderá por «terminología usual» para la designación de los componentes de los medicamentos veterinarios inmunológicos:

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

3. Composición cualitativa

para proporcionar la composición cuantitativa de los principios activos de un medicamento veterinario inmunológico, será preciso especificar siempre que sea posible el número de microorganismos, el contenido proteínico específico, la masa, el número de UI o unidades de actividad biológica, bien por dosis o

por unidad de volumen, y, respecto al adyuvante y los componentes del excipiente, la masa o el volumen de cada uno de ellos, teniendo en cuenta debidamente lo especificado en la sección B a continuación.

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

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

4. Desarrollo farmacéutico

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

B. DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO DE PREPARACIÓN DEL PRODUCTO TERMINADO

La descripción del método de preparación que, conforme a lo establecido en el punto 4 del párrafo segundo del artículo 5 de la Directiva 81/851/CEE, deberá acompañar a la solicitud de autorización de comercialización se redactará de forma que proporcione una descripción adecuada de la naturaleza de las operaciones efectuadas.

Con este fin, dicha descripción deberá incluir como mínimo:

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

C. PRODUCCIÓN Y CONTROL DE LOS MATERIALES DE PARTIDA

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

En el caso de:

- un principio activo que no esté descrito en la *Farmacopea europea* ni en la farmacopea de algún Estado miembro, o de

- un principio activo descrito en la *Farmacopea europea* o en la farmacopea de un Estado miembro, si se prepara siguiendo un método que pueda dejar impurezas no mencionadas en la monografía de la farmacopea y cuya calidad no pueda ser controlada convenientemente por esta monografía,

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

En los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización de comercialización con arreglo a los puntos 9 y 10 del párrafo segundo del artículo 5 de la Directiva 81/851/CEE deberán figurar los resultados de las pruebas relativas al control de calidad de todos los componentes utilizados. Estos datos y documentos se presentarán con arreglo a las prescripciones siguientes.

1. Materiales de partida inscritos en las farmacopeas

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

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

A efectos del cumplimiento de lo dispuesto en el punto 9 del párrafo segundo del artículo 5 de la Directiva 81/851/CEE, será suficiente la conformidad de los componentes respecto a las prescripciones de la *Farmacopea europea* o de la farmacopea de uno de los Estados miembros. En estos casos, la descripción de los métodos de análisis podrán sustituirse por una referencia detallada a la farmacopea de que se trate.

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

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

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

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

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

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

2. Materiales de partida no inscritos en una farmacopea

2.1. Materiales de partida de origen biológico

La descripción se presentará en forma de monografía.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.2. Materiales de partida de origen no biológico

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

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

D. PRUEBAS DE CONTROL EFECTUADAS DURANTE LA PRODUCCIÓN

1. Los datos y documentos que se adjunten a una solicitud de autorización de comercialización, con arreglo a los puntos 9 y 10 del párrafo segundo del artículo 5 de la Directiva 81/851/CEE, incluirán en particular datos relativos a las pruebas de control que se realicen con los productos intermedios, a fin de comprobar la constancia del proceso de producción y del producto final.
2. En caso de vacunas inactivadas o destoxificadas, la inactivación o destoxificación se comprobarán durante cada tanda de producción inmediatamente después de realizar el proceso de inactivación o destoxificación.

E. PRUEBAS DE CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO

Los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización de comercialización en cumplimiento de lo dispuesto en los puntos 9 y 10 del párrafo segundo del artículo 5 de la Directiva 81/851/CEE, deberán incluir aquellos que se refieran a los controles efectuados con el producto terminado. Cuando haya monografías adecuadas, si se utilizan métodos de prueba y límites distintos de los mencionados en las monografías de la *Farmacopea europea* o, en su defecto, de la farmacopea nacional de un Estado miembro, deberá demostrarse que el producto terminado, si se sometiera a prueba con arreglo a estas monografías, cumpliría los requisitos de calidad establecidos en dicha farmacopea para la forma

farmacéutica correspondiente. La solicitud de autorización de comercialización presentará una relación de estas pruebas que se realizarán con muestras representativas de cada lote del producto terminado. Se indicará la frecuencia de las pruebas que no se realicen con cada lote. Se indicarán también límites para la aprobación.

1. Características generales del producto terminado

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

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

2. Identificación y determinación del principio o principios activos

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

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

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

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

3. Identificación y determinación de los adyuvantes

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

4. Identificación y determinación de los componentes del excipiente

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

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

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

5. Pruebas de inocuidad

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

6. Pruebas de esterilidad y pureza

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

7. Inactivación

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

8. Humedad residual

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

9. Constancia entre lotes

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

F. PRUEBAS DE ESTABILIDAD

Los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización de comercialización, de acuerdo con los puntos 6 y 9 del párrafo segundo del artículo 5 de la Directiva 81/851/CEE, se presentarán con arreglo a las indicaciones siguientes.

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

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

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

Si un producto terminado tiene que reconstituirse previamente a su administración, deberán indicarse los pormenores relativos a los períodos de validez propuestos para el producto reconstituido según

las instrucciones de uso. Deberán presentarse datos que justifiquen el período de validez propuesto para el producto reconstituido.

PARTE 7

ESTUDIO DE LA INOCUIDAD

A. INTRODUCCIÓN

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

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

2. Los datos y documentos que acompañen a la solicitud de autorización de comercialización con arreglo al punto 10 del párrafo segundo del artículo 5 de la Directiva 81/851/CEE se presentarán de acuerdo con los requisitos de la siguiente sección B.
3. Los Estados miembros se encargarán de que las pruebas de laboratorio se realicen de acuerdo con los principios de buenas prácticas de laboratorio establecidas en las Directivas 87/18/CEE y 88/320/CEE.

B. REQUISITOS GENERALES

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

C. PRUEBAS DE LABORATORIO

1. Inocuidad de la administración de una sola dosis

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

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

2. Inocuidad de una sola administración de una sobredosis

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

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

3. Inocuidad de la administración repetida de una sola dosis

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

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

4. Examen de la función reproductora

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

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

5. Examen de las funciones inmunológicas

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

6. Requisitos especiales para las vacunas vivas

6.1. Transmisión de la cepa de la vacuna

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

6.2. Distribución en el animal vacunado

Se investigará la presencia del microorganismo en las heces, orina, leche, huevos y secreciones orales, nasales y de otro tipo. Además, podrá ser necesario realizar estudios sobre la distribución de la cepa de la vacuna en el cuerpo, prestando especial atención a los lugares favoritos de replicación de microorga-

nismo. En caso de vacunas vivas de enfermedades zoonóticas bien conocidas, destinadas a animales productores de alimentos, será obligatorio realizar estos estudios.

6.3. *Reversión a la virulencia de vacunas atenuadas*

La reversión a la virulencia se investigará con material procedente del pase que esté menos atenuado entre el inóculo original y el producto final. La vacunación inicial se realizará siguiendo la vía de administración recomendada que pueda producir con mayor probabilidad la reversión a la virulencia. Se llevarán a cabo al menos cinco pases seriados por animales de la especie diana. Si esto no es posible técnicamente porque el microorganismo no se replique adecuadamente, se llevarán a cabo tantos pases como sea posible en la especie diana. En caso necesario, podrá llevarse a cabo la propagación *in vitro* del microorganismo entre pases *in vivo*. Los pases se realizarán por la vía de administración que pueda producir con mayor probabilidad la reversión a la virulencia.

6.4. *Propiedades biológicas de la cepa de la vacuna*

Puede ser necesario hacer otras pruebas para determinar con la mayor precisión posible las propiedades biológicas intrínsecas de la cepa de la vacuna (por ejemplo, neurotropismo).

6.5. *Recombinación o redistribución genómica de las cepas*

Se discutirá la probabilidad de recombinación o redistribución genómica con cepas silvestres o de otro tipo.

7. **Estudio de los residuos**

En el caso de medicamentos veterinarios inmunológicos, normalmente no será necesario realizar un estudio de residuos. Sin embargo, cuando se utilicen adyuvantes o conservantes en la fabricación de medicamentos veterinarios inmunológicos, habrá que considerar la posibilidad de que quede algún residuo en los alimentos. En caso necesario, habrá que investigar los efectos de tales residuos. Asimismo, en caso de vacunas vivas de enfermedades zoonóticas, podrá ser necesario determinar los residuos en el lugar de la inyección, además de los estudios descritos en el punto 6.2 anterior.

Se presentará una propuesta de período de supresión y se discutirá su validez en relación con los estudios de residuos que se hayan realizado.

8. **Interacciones**

Se indicará cualquier interacción conocida con otros productos.

D. ESTUDIOS DE CAMPO

Salvo casos debidamente justificados, los resultados procedentes de estudios de laboratorio deberán cumplimentarse con datos que los apoyen procedentes de estudios de campo.

E. ECOTOXICIDAD

El objetivo del estudio de la ecotoxicidad de un medicamento veterinario inmunológico consiste en evaluar los efectos nocivos que

pueda ocasionar al medio ambiente el uso del producto, así como señalar las medidas de precaución que puedan ser necesarias para reducir tales riesgos.

Será obligatorio realizar una evaluación de la ecotoxicidad en el caso de cualquier solicitud de autorización de comercialización de un medicamento veterinario inmunológico, salvo cuando se trate de solicitudes presentadas con arreglo al punto 10 del párrafo segundo del artículo 5 de la Directiva 81/851/CEE.

Esta evaluación deberá realizarse normalmente en dos fases.

La primera fase de la evaluación se realizará en todos los casos; el investigador evaluará la posible amplitud de la exposición del medio ambiente al producto o a sus principios activos o metabolitos importantes, teniendo en cuenta:

- la especie diana y el tipo de uso recomendado (por ejemplo, medicación colectiva o medicación a animales concretos),
- el método de administración, especialmente la medida en que sea probable que el producto pase directamente al medio ambiente,
- la posible excreción del producto o de sus principios activos o metabolitos importantes al medio ambiente por los animales tratados; persistencia en dichas excretas,
- la eliminación de productos residuales o no utilizados.

Cuando las conclusiones de la primera fase indiquen la posible exposición del medio ambiente al producto, el solicitante pasará a la segunda fase y evaluará la posible ecotoxicidad del producto. Con este objetivo, se tendrá en cuenta la amplitud y duración de la exposición del medio ambiente al producto y la información sobre las propiedades fisicoquímicas, farmacológicas o toxicológicas del compuesto que se haya obtenido durante la realización de las demás pruebas exigidas en virtud de la presente Directiva. Cuando sea necesario, se realizarán estudios complementarios sobre el impacto del producto (suelo, agua, aire, sistemas acuáticos, organismos no diana).

Estos estudios complementarios se realizarán de acuerdo con los tests de protocolos establecidos en el Anexo V de la Directiva 67/548/CEE del Consejo, de 27 de junio de 1967, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas en materia de clasificación, embalaje y etiquetado de las sustancias peligrosas ⁽¹⁾, cuya última modificación la constituye la Directiva 91/632/CEE de la Comisión ⁽²⁾, o, donde un punto concreto no esté adecuadamente cubierto por estos protocolos, de acuerdo con otros internacionalmente reconocidos sobre el medicamento veterinario inmunológico, los principios activos o los metabolitos excretados, según corresponda. El número y el tipo de las pruebas y los criterios para evaluarlas dependerán del estado de la ciencia en el momento en que se presente la solicitud.

PARTE 8

PRUEBAS DE LA EFICACIA

A. INTRODUCCIÓN

1. El objetivo de las pruebas descritas en esta parte consiste en demostrar o confirmar la eficacia del medicamento veterinario inmunológico. Todas las declaraciones realizadas por el solicitante en relación con las propiedades, efectos y utilización del

⁽¹⁾ DO n° 196 de 16. 8. 1967, p. 1.

⁽²⁾ DO n° L 338 de 10. 12. 1991, p. 23.

producto deberán estar plenamente justificadas por los resultados de pruebas específicas incluidos en la solicitud de autorización de comercialización.

2. Los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización de comercialización con arreglo a lo dispuesto en el punto 10 del párrafo segundo del artículo 5 de la Directiva 81/851/CEE deberán ajustarse a las siguientes disposiciones.
3. Todos los ensayos clínicos veterinarios se realizarán con arreglo a un protocolo de prueba pormenorizado que deberá consignarse por escrito antes de iniciar el ensayo. Durante la elaboración de todo protocolo de prueba y a lo largo de la realización de ésta, se tendrá en cuenta en todo momento el bienestar de los animales de experimentación, aspecto que será objeto de supervisión veterinaria.

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

4. Antes de empezar cualquier ensayo, será necesario obtener y acreditar documentalmente el consentimiento con conocimiento de causa del propietario de los animales que se vayan a utilizar en el ensayo. En particular, se informará por escrito al propietario de los animales acerca de las consecuencias de la participación en el ensayo por lo que se refiere al destino posterior de los animales tratados o a la obtención de productos alimenticios a partir de los mismos. En la documentación del ensayo se incluirá una copia de dicha notificación, fechada y refrendada por el propietario del animal.
5. A menos que la prueba se realice según un método ciego, las disposiciones de los artículos 43 a 47 de la Directiva 81/851/CEE serán aplicables por analogía al etiquetado de las formulaciones que se vayan a utilizar en los ensayos clínicos veterinarios. En todos los casos, en el etiquetado deberá figurar de forma visible e indeleble «uso exclusivo en ensayos clínicos veterinarios».

B. REQUISITOS GENERALES

1. La selección de las cepas de la vacuna deberá basarse en datos epizooticos.
2. Las pruebas de eficacia realizadas en el laboratorio deberán ser pruebas controladas, con animales testigo no tratados.

En general, estas pruebas deberán ir acompañadas por pruebas realizadas en condiciones de campo, con animales testigo no tratados.

Todas las pruebas deberán describirse con el suficiente detalle para que puedan reproducirse en pruebas de control, realizadas a instancia de las autoridades competentes. El investigador deberá demostrar la validez de todas las técnicas utilizadas. Todos los resultados se presentarán con la mayor precisión posible.

Se indicarán todos los resultados obtenidos, tanto si son favorables como si no.

3. La eficacia de un medicamento veterinario inmunológico deberá demostrarse en relación con cada categoría de cada especie diana cuya vacunación se recomiende, utilizando cada una de las vías de administración recomendadas y siguiendo la posología propuesta. Deberá evaluarse adecuadamente la influencia que tengan sobre la eficacia de una vacuna los anticuerpos adquiridos pasivamente y los procedentes de la madre. Cualquier declaración relativa a la aparición y duración de la protección deberá basarse en datos procedentes de estas pruebas.

4. Deberá demostrarse la eficacia de cada uno de los componentes de los medicamentos veterinarios inmunológicos que sean multivalentes o asociados. Si se recomienda que el producto se administre en asociación con otro medicamento veterinario o al mismo tiempo que éste, será necesario demostrar su compatibilidad.
5. Siempre que un producto forme parte de un esquema de vacunación recomendado por el solicitante, deberá demostrarse el efecto inductor o de recuerdo o la aportación del producto a la eficacia del conjunto del esquema.
6. La dosis que deberá utilizarse será aquella cantidad de producto cuya utilización se recomiende y que contenga la actividad o concentración mínima para la que se presente la solicitud.
7. Las muestras utilizadas en las pruebas de la eficacia se tomarán de un lote o lotes producidos con arreglo al proceso de fabricación descrito en la solicitud de autorización de comercialización.
8. Si se trata de medicamentos veterinarios inmunológicos de diagnóstico aplicados a los animales, el solicitante deberá indicar cómo hay que interpretar las reacciones causadas por el producto.

C. PRUEBAS DE LABORATORIO

1. En principio, la demostración de la eficacia deberá realizarse en condiciones de laboratorio perfectamente controladas mediante una prueba de provocación tras la administración del medicamento veterinario inmunológico al animal diana en las condiciones de uso recomendadas. En la medida de lo posible, las condiciones en que se realizará la prueba de provocación deben ser similares a las condiciones naturales de la infección, por ejemplo respecto a la cantidad de microorganismos de provocación y la vía de administración.
2. A ser posible, deberá especificarse y documentarse el mecanismo inmunológico (humoral/mediado por células, inmunoglobulinas generales/locales) que se desencadene tras la administración del medicamento veterinario inmunológico a los animales diana siguiendo la vía de administración recomendada.

D. PRUEBAS DE CAMPO

1. Salvo casos justificados, los resultados de las pruebas de laboratorio deberán complementarse con datos procedentes de pruebas de campo.
2. Si las pruebas de laboratorio no pueden demostrar la eficacia, podrá aceptarse la realización exclusiva de pruebas de campo.

PARTE 9

DATOS Y DOCUMENTOS RELATIVOS A LAS PRUEBAS DE INOCUIDAD Y A LA EFICACIA DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS INMUNOLÓGICOS

A. INTRODUCCIÓN

Como en cualquier trabajo científico, el expediente de los estudios de inocuidad y eficacia incluirá una introducción en la que se definirá el objeto y se indicarán las pruebas que se hayan realizado de acuerdo con las partes 7 y 8, así como un resumen con referencias bibliográficas.

ficas. Deberá indicarse y discutirse la omisión de cualquier prueba o ensayo recogido en las partes 7 y 8.

B. ESTUDIOS DE LABORATORIO

Deberán presentarse los siguientes datos y documentos de cada estudio:

- 1) resumen;
- 2) denominación del organismo que ha realizado los estudios;
- 3) protocolo experimental detallado con una descripción de los métodos, equipo y materiales utilizados, datos como la especie, raza o linaje de los animales, categorías de los animales, su procedencia, identificación y número, condiciones de alojamiento y alimentación (especificando aspectos como si estaban exentos de patógenos específicos o de anticuerpos específicos, o la naturaleza y cantidad de los eventuales aditivos presentes en la alimentación), dosis, vía, plan y fechas de administración, descripción de los métodos estadísticos utilizados;
- 4) en el caso de los animales testigo, si han recibido un placebo o si no han recibido ningún tratamiento;
- 5) todas las observaciones generales e individuales y los resultados obtenidos (con medias y desviaciones típicas), tanto si son favorables como desfavorables. Los datos deben describirse con el suficiente detalle como para permitir la evaluación crítica de los resultados, independientemente de la interpretación que haya realizado el autor. Los datos primarios se presentarán en forma de cuadros. A guisa de explicación e ilustración, los resultados podrán ir acompañados por reproducciones de registros, fotomicrografías, etc.;
- 6) la naturaleza, frecuencia y duración de los efectos secundarios observados;
- 7) el número de animales retirados de los estudios antes de la terminación de éstos; causas de dicha retirada;
- 8) análisis estadístico de los resultados, cuando lo exija el programa de la prueba, y diferencias entre los datos;
- 9) aparición y curso de cualquier enfermedad intercurrente;
- 10) todos los detalles relativos a los medicamentos (distintos del producto de ensayo) cuya administración haya sido necesaria durante el estudio;
- 11) discusión objetiva de los resultados obtenidos, de la que se deduzcan conclusiones sobre la inocuidad y eficacia del producto.

C. ESTUDIOS DE CAMPO

Los datos relativos a los estudios de campo deberán ser lo suficientemente detallados como para permitir la formulación de un juicio objetivo. Incluirán los siguientes aspectos:

- 1) resumen;
- 2) nombre, dirección, función y calificación del investigador encargado;
- 3) lugar y fecha de administración, nombre y dirección del propietario del animal o animales;

- 4) datos del protocolo de ensayo, con una descripción de los métodos, equipos y materiales utilizados, con aspectos como la vía de administración, el programa de administración, la dosis, las categorías de animales, la duración de la observación, la respuesta serológica y otras investigaciones realizadas con los animales tras la administración;
- 5) en caso de animales testigo, si estos han recibido un placebo o no han recibido ningún tratamiento;
- 6) identificación de los animales tratados y testigo (colectiva o individual, según convenga) como especie, raza o linaje, edad, peso, sexo y estado fisiológico;
- 7) breve descripción del método de cría y alimentación, especificando la naturaleza y cantidad de los eventuales aditivos incluidos en la alimentación;
- 8) todos los datos relativos a las observaciones, producción de los animales y resultados (con medias y desviación típica); se indicarán los datos individuales cuando se hayan realizado pruebas y medidas con distintos individuos;
- 9) todas las observaciones y resultados de los estudios, tanto si han sido favorables como desfavorables, con una declaración completa de las observaciones y resultados de las pruebas objetivas de actividad requeridas para evaluar el producto; habrá que especificar las técnicas utilizadas y explicar la significación de cualquier variación en los resultados;
- 10) efecto en la producción de los animales (por ejemplo, puesta de huevos, producción de leche, función reproductora);
- 11) número de animales retirados de los estudios antes de la terminación de éstos y causa de dicha retirada;
- 12) naturaleza, frecuencia y duración de los efectos secundarios observados;
- 13) aparición y curso de cualquier enfermedad intercurrente;
- 14) todos los datos relativos a los medicamentos (distintos del producto en estudio) que se han administrado antes o a la vez que el producto problema o durante el período de observación; datos de las posibles interacciones observadas;
- 15) discusión objetiva de los resultados obtenidos, de la que se deduzcan conclusiones sobre la inocuidad y eficacia del producto.

D. CONCLUSIONES GENERALES

Se indicarán las conclusiones generales sobre todos los resultados de las pruebas y ensayos realizados con arreglo a las partes 7 y 8. Dichas conclusiones contendrán una discusión objetiva de todos los resultados obtenidos y llevarán a una conclusión sobre la inocuidad y eficacia del medicamento veterinario inmunológico.

E. BIBLIOGRAFÍA

Se presentará una relación detallada de las citas bibliográficas incluidas en el resumen mencionado en la sección A.