

REGLAMENTO DELEGADO (UE) 2021/805 DE LA COMISIÓN
de 8 de marzo de 2021
por el que se modifica el anexo II del Reglamento (UE) 2019/6 del Parlamento Europeo y del Consejo
(Texto pertinente a efectos del EEE)

LA COMISIÓN EUROPEA,

Visto el Tratado de Funcionamiento de la Unión Europea,

Visto el Reglamento (UE) 2019/6 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 11 de diciembre de 2018, sobre medicamentos veterinarios y por el que se deroga la Directiva 2001/82/CE ⁽¹⁾, y en particular su artículo 146, apartado 2,

Considerando lo siguiente:

- (1) Procede actualizar sustancialmente los requisitos establecidos en el anexo II del Reglamento (UE) 2019/6, en el que se retomaron los requisitos aplicables a los expedientes establecidos en el anexo I de la Directiva 2001/82/CE del Parlamento Europeo y del Consejo ⁽²⁾, ya que dicho Reglamento no actualizó tales requisitos al derogar la Directiva. Los requisitos aplicables a los expedientes establecidos en el anexo I de la Directiva 2001/82/CE se actualizaron por última vez en 2009. Por consiguiente, procede modificar el anexo II para tener en cuenta el progreso y los avances científicos desde 2009, como las directrices internacionales de la Conferencia Internacional sobre Armonización de los Requisitos Técnicos para el Registro de los Medicamentos de Uso Veterinario (VICH), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y las normas de la Organización de Cooperación y Desarrollo Económicos (OCDE).
- (2) También procede establecer requisitos para los medicamentos veterinarios biológicos y los medicamentos veterinarios para nuevas terapias introducidos como categorías nuevas de medicamentos veterinarios por el Reglamento (UE) 2019/6. Es preciso definir para estos productos los requisitos técnicos específicos que deben cumplirse al solicitar una autorización de comercialización.
- (3) Reconociendo que la resistencia a los antimicrobianos provocada por los medicamentos es un problema de salud creciente en la Unión y en todo el mundo, el Reglamento (UE) 2019/6 introdujo disposiciones jurídicas específicas destinadas a limitar el riesgo de desarrollo de resistencia a los antimicrobianos. Por tanto, procede introducir requisitos técnicos específicos para los medicamentos veterinarios antimicrobianos.
- (4) El presente Reglamento debe aplicarse a partir del 28 de enero de 2022, de conformidad con el artículo 153, apartado 3, del Reglamento (UE) 2019/6.
- (5) Procede, por tanto, modificar el Reglamento (UE) 2019/6 en consecuencia.

HA ADOPTADO EL PRESENTE REGLAMENTO:

Artículo 1

El anexo II del Reglamento (UE) 2019/6 se sustituye por el texto que figura en el anexo del presente Reglamento.

Artículo 2

El presente Reglamento entrará en vigor a los veinte días de su publicación en el *Diario Oficial de la Unión Europea*.

Será aplicable a partir del 28 de enero de 2022.

⁽¹⁾ DO L 4 de 7.1.2019, p. 43.

⁽²⁾ Directiva 2001/82/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos veterinarios (DO L 311 de 28.11.2001, p. 1).

El presente Reglamento será obligatorio en todos sus elementos y directamente aplicable en cada Estado miembro.

Hecho en Bruselas, el 8 de marzo de 2021.

Por la Comisión
La Presidenta
Ursula VON DER LEYEN

ANEXO

«ANEXO II

REQUISITOS CONTEMPLADOS EN EL ARTÍCULO 8, APARTADO 1, LETRA B)**Índice**

SECCIÓN I	PRINCIPIOS Y REQUISITOS GENERALES	11
I.1.	Principios generales	11
I.2.	Requisitos aplicables a la composición de los expedientes	11
I.2.1.	Parte 1: Resumen del expediente	11
I.2.2.	Parte 2: Documentación sobre calidad (información fisicoquímica, biológica o microbiológica)	12
I.2.3.	Parte 3: Documentación relativa a la seguridad (pruebas de seguridad y de residuos)	13
I.2.4.	Parte 4: Documentación sobre la eficacia (estudios preclínicos y ensayos clínicos)	13
I.2.5.	Requisitos detallados para distintos tipos de medicamentos veterinarios o de expedientes de solicitud de autorización de comercialización	14
SECCIÓN II	REQUISITOS RELATIVOS A LOS MEDICAMENTOS VETERINARIOS NO BIOLÓGICOS	14
II.1.	PARTE 1: Resumen del expediente	14
II.2.	PARTE 2: Documentación sobre calidad (información fisicoquímica, biológica o microbiológica)	14
II.2A.	Descripción del producto	14
II.2A1.	Composición cualitativa y cuantitativa	14
II.2A2.	Desarrollo farmacéutico	16
II.2B.	Descripción del método de fabricación	16
II.2C.	Producción y control de los materiales de partida	16
II.2C1.	Principios activos	17
II.2C1.1.	Principios activos descritos en las farmacopeas	18
II.2C1.2.	Principios activos no descritos en una farmacopea	18
II.2C1.3.	Características fisicoquímicas que pueden modificar la biodisponibilidad	18
II.2C2.	Excipientes	19
II.2C3.	Envases (recipientes y sistemas de cierre)	19
II.2C3.1.	Principio activo	19
II.2C3.2.	Producto terminado	19
II.2C4.	Sustancias de origen biológico	20
II.2D.	Pruebas de control efectuadas en sustancias intermedias aisladas durante el proceso de fabricación	20
II.2E.	Pruebas de control del producto terminado	20
II.2E1.	Características generales del producto terminado	21
II.2E2.	Identificación y determinación de los principios activos	21
II.2E3.	Identificación y determinación de los excipientes	21
II.2E4.	Controles microbiológicos	21
II.2E5.	Constancia entre lotes	21
II.2E6.	Otros controles	22

II.2F. Estudio de estabilidad	22
II.2F1. Principios activos	22
II.2F2. Producto terminado	22
II.2G. Otra información	23
II.3 PARTE 3: Documentación relativa a la seguridad (pruebas de seguridad y de residuos)	23
II.3A. Pruebas de seguridad	23
II.3A1. Identificación exacta del medicamento y sus principios activos	24
II.3A2. Farmacología	24
II.3A2.1. Farmacodinamia	24
II.3A2.2. Farmacocinética	25
II.3A3. Toxicología	25
II.3A4. Otros requisitos	26
II.3A.4.1. Estudios especiales	26
II.3A.4.2. Observaciones sobre el uso terapéutico en personas	26
II.3A.4.3. Aparición de resistencia y riesgo para las personas	27
II.3A5. Seguridad para el usuario	27
II.3A6. Evaluación del riesgo medioambiental	27
II.3B. Estudio de los residuos	28
II.3B1. Identificación del medicamento	28
II.3B2. Eliminación de los residuos (metabolismo y cinética de los residuos)	28
II.3B3. Método de análisis de residuos	29
II.4. PARTE 4: Documentación sobre la eficacia (estudios preclínicos y ensayos clínicos)	29
II.4A. Estudios preclínicos	29
II.4A1. Farmacología	29
II.4A.1.1. Farmacodinamia	29
II.4A.1.2. Farmacocinética	29
II.4A2. Aparición de resistencia y riesgo para los animales	30
II.4A3. Determinación y confirmación de la dosis	30
II.4A4. Tolerancia en la especie animal de destino	30
II.4B. Ensayos clínicos	31
II.4B1. Principios generales	31
II.4B2. Documentación	31
II.4AB2.1. Resultado de los estudios preclínicos	31
II.4AB2.2. Resultado de los ensayos clínicos	32

SECCIÓN III REQUISITOS RELATIVOS A LOS MEDICAMENTOS VETERINARIOS BIOLÓGICOS	32
SECCIÓN IIIa REQUISITOS RELATIVOS A LOS MEDICAMENTOS VETERINARIOS BIOLÓGICOS NO INMUNOLÓGICOS	33
IIIa.1. PARTE 1: Resumen del expediente	33
IIIa.2. PARTE 2: Documentación sobre calidad (información físicoquímica, biológica o microbiológica)	33
IIIa.2A. Descripción del producto	33
IIIa.2A1. Composición cualitativa y cuantitativa	33
IIIa.2A2. Desarrollo farmacéutico	34
IIIa.2A3. Caracterización	34
IIIa.2A3.1. Elucidación de la estructura y otras características	34
IIIa.2A3.2. Impurezas	35
IIIa.2B. Descripción del método de fabricación	35
IIIa.2C. Producción y control de los materiales de partida	35
IIIa.2C1. Materiales de partida descritos en las farmacopeas	36
IIIa.2C2. Materiales de partida no descritos en una farmacopea	36
IIIa.2C2.1. Materiales de partida de origen biológico	36
IIIa.2C2.2. Materiales de partida de origen no biológico	37
IIIa.2D. Pruebas de control efectuadas durante el proceso de fabricación	37
IIIa.2E. Pruebas de control del producto terminado	38
IIIa.2E1. Especificaciones del producto terminado	38
IIIa.2E2. Descripciones del método y validación de pruebas de liberación	38
IIIa.2E3. Normas o materiales de referencia	39
IIIa.2F. Constancia entre lotes	39
IIIa.2F1. Principio activo	39
IIIa.2F2. Producto terminado	39
IIIa.2G. Estudios de estabilidad	39
IIIa.2H. Otra información	40
IIIa.3. PARTE 3: Documentación relativa a la seguridad (pruebas de seguridad y de residuos)	40
IIIa.3A. Pruebas de seguridad	41
IIIa.3A1. Identificación exacta del medicamento y sus principios activos	41
IIIa.3A2. Farmacología	41
IIIa.3A2.1. Farmacodinamia	42
IIIa.3A2.2. Farmacocinética	42
IIIa.3A3. Toxicología	42
IIIa.3A3.1. Toxicidad por dosis única	42
IIIa.3A3.2. Toxicidad por administración repetida	42

IIIa.3A3.3. Tolerancia en la especie de destino	43
IIIa.3A3.4. Efectos tóxicos en la función reproductora, incluida la teratogenicidad	43
IIIa.3A3.5. Genotoxicidad	43
IIIa.3A3.6. Carcinogenicidad	43
IIIa.3A3.7. Excepciones	43
IIIa.3A4. Otros requisitos	44
IIIa.3A4.1. Estudios especiales	44
IIIa.3A4.2. Observaciones sobre el uso terapéutico en personas	44
IIIa.3A4.3. Aparición de resistencia y riesgo para las personas	44
IIIa.3A5. Seguridad para el usuario	45
IIIa.3A6. Evaluación del riesgo medioambiental	45
IIIa.3A6.1. Evaluación del riesgo medioambiental de medicamentos veterinarios que no contienen o no consisten en organismos modificados genéticamente	45
IIIa.3A6.2. Evaluación del riesgo medioambiental de medicamentos veterinarios que contienen o consisten en organismos modificados genéticamente	45
IIIa.3B. Evaluación del riesgo medioambiental de medicamentos veterinarios que contienen o consisten en organismos modificados genéticamente Pruebas de residuos	46
IIIa.3B1. Identificación del medicamento	46
IIIa.3B2. Eliminación de los residuos	46
IIIa.3B3. Método de análisis de residuos	46
IIIa.4. PARTE 4: Documentación sobre la eficacia (estudios preclínicos y ensayos clínicos)	47
IIIa.4A. Estudios preclínicos	47
IIIa.4A1. Farmacología	47
IIIa.4A1.1. Farmacodinamia	47
IIIa.4A1.2. Farmacocinética	47
IIIa.4A2. Aparición de resistencia y riesgo para los animales	48
IIIa.4A3. Determinación y confirmación de la dosis	48
IIIa.4A4. Tolerancia en la especie animal de destino	48
IIIa.4B. Ensayos clínicos	48
IIIa.4B1. Principios generales	48
IIIa.4B2. Documentación	49
IIIa.4B2.1. Resultado de los estudios preclínicos	49
IIIa.4B2.2. Resultado de los ensayos clínicos	49

SECCIÓN IIIb REQUISITOS RELATIVOS A LOS MEDICAMENTOS VETERINARIOS INMUNOLÓGICOS	50
IIIb.1. PARTE 1: Resumen del expediente	50
IIIb.2. PARTE 2: Documentación sobre calidad (información fisicoquímica, biológica y microbiológica)	50
IIIb.2.A. Descripción del producto	50
IIIb.2.A1. Composición cualitativa y cuantitativa	50
IIIb.2.A2. Desarrollo farmacéutico	51
IIIb.2.B. Descripción del método de fabricación	52
IIIb.2.C. Producción y control de los materiales de partida	52
IIIb.2.C1. Materiales de partida descritos en las farmacopeas	53
IIIb.2.C2. Materiales de partida no descritos en una farmacopea	53
IIIb.2.C2.1. Materiales de partida de origen biológico	53
IIIb.2.C2.2. Materiales de partida de origen no biológico	54
IIIb.2.D. Pruebas de control efectuadas durante el proceso de fabricación	54
IIIb.2.E. Pruebas de control del producto terminado	55
IIIb.2.F. Constancia entre lotes	56
IIIb.2.G. Estudios de estabilidad	56
IIIb.2.H. Otra información	57
IIIb.3. PARTE 3: Documentación relativa a la seguridad (pruebas de seguridad y de residuos)	57
IIIb.3.A. Requisitos generales	57
IIIb.3.B. Estudios preclínicos	58
IIIb.3.C. Ensayos clínicos	60
IIIb.3.D. Evaluación del riesgo medioambiental	60
IIIb.3.E. Evaluación de los medicamentos veterinarios que contienen o consisten en organismos modificados genéticamente	61
IIIb.3.F. Pruebas de residuos que deben incluirse en los estudios preclínicos	61
IIIb.4. PARTE 4: Documentación sobre la eficacia (estudios preclínicos y ensayos clínicos)	61
IIIb.4.A. Requisitos generales	61
IIIb.4.B. Estudios preclínicos	62
IIIb.4.C. Ensayos clínicos	63
SECCIÓN IV REQUISITOS RELATIVOS A SOLICITUDES ESPECÍFICAS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN	64
IV.1. Solicitudes para medicamentos veterinarios genéricos	64
IV.2. Solicitudes para medicamentos veterinarios híbridos	65
IV.3. Solicitudes para medicamentos veterinarios basados en la combinación de principios activos	66
IV.4. Solicitudes basadas en el consentimiento informado	66
IV.5. Solicitudes basadas en datos bibliográficos	66
IV.6. Solicitudes para mercados limitados	68
IV.7. Solicitudes en circunstancias excepcionales	68

SECCIÓN V REQUISITOS RELATIVOS A SOLICITUDES DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN DE DETERMINADOS MEDICAMENTOS VETERINARIOS	68
V.1. Medicamentos veterinarios para nuevas terapias	68
V.1.1. Requisitos generales	68
V.1.2. Requisitos de calidad	69
V.1.3. Requisitos de seguridad	70
V.1.4. Requisitos de eficacia	70
V.1.5. Requisitos de datos específicos aplicables a determinados tipos de medicamentos para nuevas terapias ..	70
V.1.5.1. Principios	70
V.1.5.2. Medicamentos veterinarios para terapia génica	70
V.1.5.3. Medicamentos veterinarios de medicina regenerativa, ingeniería tisular y terapia celular	71
V.1.5.4. Medicamentos veterinarios diseñados específicamente para terapia de fagos	72
V.1.5.5. Medicamentos veterinarios generados a partir de nanotecnologías	72
V.1.5.6. Medicamentos de terapia de ARN de antisentido y de terapia de interferencia por ARN	73
V.2. Archivo maestro de antígenos vacunales	74
V.3. Expediente multicepas	75
V.4. Tecnología de plataforma vacunal	75
V.5. Medicamentos veterinarios homeopáticos autorizados	76

SECCIÓN I

PRINCIPIOS Y REQUISITOS GENERALES

I.1. **Principios generales**

- I.1.1. La documentación que acompañe a una solicitud de autorización de comercialización con arreglo a los artículos 8 y 18 a 25 se presentará de conformidad con los requisitos establecidos en el presente anexo y tendrá en cuenta los documentos de orientación publicados por la Comisión y los requisitos relativos al modelo de presentación por vía electrónica publicados por la Agencia.
- I.1.2. Al constituir el expediente de solicitud de autorización de comercialización, los solicitantes deberán tener asimismo en cuenta los conocimientos veterinarios más actualizados y las directrices científicas sobre la calidad, la seguridad y la eficacia de los medicamentos veterinarios publicadas por la Agencia.
- I.1.3. A las partes correspondientes de los expedientes de los medicamentos veterinarios se aplican todas las monografías pertinentes de la Farmacopea Europea, incluidas las monografías generales y los capítulos generales.
- I.1.4. Los procesos de fabricación de los principios activos y los productos terminados deberán cumplir las prácticas correctas de fabricación.
- I.1.5. En la solicitud deberá incluirse toda la información útil para la evaluación del medicamento veterinario en cuestión, tanto si resulta favorable para el producto como si no. En particular, se proporcionarán todos los detalles pertinentes sobre todo ensayo o estudio incompleto o abandonado en relación con el medicamento veterinario.
- I.1.6. Se llevarán a cabo estudios farmacológicos, toxicológicos, de residuos y preclínicos de conformidad con las disposiciones sobre buenas prácticas de laboratorio establecidas en las Directivas 2004/10/CE ⁽¹⁾ y 2004/9/CE ⁽²⁾ del Parlamento Europeo y del Consejo.
- I.1.7. Todos los experimentos con animales deberán llevarse a cabo teniendo en consideración los principios establecidos en la Directiva 2010/63/UE, independientemente del lugar donde se efectúen.
- I.1.8. El expediente incluirá un documento separado con la evaluación del riesgo medioambiental relacionado con la aprobación de medicamentos veterinarios que contengan o consistan en organismos modificados genéticamente en el sentido del artículo 2 de la Directiva 2001/18/CE. La información se presentará de conformidad con las disposiciones de la Directiva 2001/18/CE, teniendo en cuenta los documentos de orientación publicados por la Comisión.
- I.1.9. En la parte 1 del expediente de una solicitud de autorización de comercialización, el solicitante confirmará que ninguno de los datos presentados relativos a la calidad, la seguridad y la eficacia del medicamento veterinario, incluidos los que estén a disposición pública, está sujeto a protección de la documentación técnica.

I.2. **Requisitos aplicables a la composición de los expedientes**

Todo expediente relativo a una solicitud de autorización de comercialización de un medicamento veterinario constará de las partes siguientes:

I.2.1. **Parte 1: Resumen del expediente**

La parte 1 incluirá la información administrativa indicada en el anexo I, a saber:

- a) parte 1A: los puntos 1 a 4, y 6.1 a 6.4;
- b) parte 1B: el punto 5;
- c) parte 1C: el punto 6.5.

⁽¹⁾ Directiva 2004/10/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 11 de febrero de 2004, sobre la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas relativas a la aplicación de los principios de buenas prácticas de laboratorio y al control de su aplicación para las pruebas sobre las sustancias químicas (DO L 50 de 20.2.2004, p. 44).

⁽²⁾ Directiva 2004/9/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 11 de febrero de 2004, relativa a la inspección y verificación de las buenas prácticas de laboratorio (BPL) (DO L 50 de 20.2.2004, p. 28).

Por lo que respecta a la parte 1B, punto 5.1, en conexión con el artículo 35, apartado 1, letra l), una solicitud en la que se proponga la clasificación de un medicamento veterinario como «no sujeto a prescripción veterinaria» incluirá una revisión crítica de las características del medicamento para justificar la adecuación de esa clasificación teniendo en cuenta la seguridad para la especie animal de destino y otras que no sean de destino, la salud pública y la seguridad medioambiental, como se indica en los criterios que figuran en el artículo 34, apartado 3, letras a) a g).

Cada informe pericial crítico se elaborará teniendo en cuenta el estado del conocimiento científico en el momento de la presentación de la solicitud. Contendrá una evaluación de los diversos ensayos y pruebas que constituyen el expediente de solicitud de autorización de comercialización, y abordará todos los aspectos pertinentes para evaluar la calidad, la seguridad y la eficacia del medicamento veterinario. Dará resultados detallados de las pruebas y de los ensayos realizados y referencias bibliográficas exactas. Se proporcionarán copias de las referencias bibliográficas citadas.

Los informes periciales críticos irán firmados y fechados por su autor correspondiente y contendrán información sobre la educación, la formación académica y la experiencia profesional de esa persona. Se hará constar la relación profesional del autor con el solicitante.

Estos informes periciales críticos y sus apéndices remitirán con precisión y claridad a la información contenida en la documentación técnica.

Cuando la parte 2 se presente con el formato de documento técnico común (DTC), el resumen global de la calidad se usará para el informe pericial crítico sobre calidad.

En el caso de las partes 3 y 4, el informe pericial crítico incluirá también un resumen tabulado de toda la documentación técnica y todos los datos pertinentes que se hayan presentado.

I.2.2. *Parte 2: Documentación sobre calidad (información fisicoquímica, biológica o microbiológica)*

- 1) Figurarán como información farmacéutica sobre calidad (fisicoquímica, biológica o microbiológica) del principio activo y del medicamento veterinario terminado datos del proceso de fabricación, la caracterización y las propiedades, los procedimientos y requisitos de control de calidad, la estabilidad, así como una descripción de la composición, el desarrollo y la presentación del medicamento veterinario.
- 2) Serán aplicables todas las monografías, incluidas las específicas, las generales y los capítulos generales de la Farmacopea Europea. En el caso de los medicamentos veterinarios inmunológicos, serán aplicables todas las monografías, incluidas las específicas, las generales y los capítulos generales de la Farmacopea Europea, salvo justificación. Cuando no exista ninguna monografía de la Farmacopea Europea, podrá aplicarse la monografía de la farmacopea de un Estado miembro. Cuando una sustancia no esté descrita 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, si queda demostrado que es adecuada; en estos casos, el solicitante presentará un ejemplar de la monografía acompañada, cuando sea necesario, de una traducción. Se presentarán los datos probatorios de que la monografía permite controlar adecuadamente la calidad de la sustancia.
- 3) Si se utilizan pruebas distintas de las mencionadas en la farmacopea, dicha utilización se justificará demostrando que los materiales, en caso de someterlos a prueba conforme a la farmacopea, cumplirían los requisitos de calidad establecidos en la monografía de la farmacopea en cuestión.
- 4) Todos los procedimientos para el análisis y el control de la calidad tendrán en cuenta las directrices y los requisitos establecidos. Se proporcionarán los resultados de los estudios de validación. Todos los procedimientos analíticos deberán describirse de forma suficientemente detallada, con objeto de que puedan reproducirse en las pruebas de control que se efectúen a solicitud de las autoridades competentes, para que estas puedan evaluarlos adecuadamente. Deberá asimismo describirse de manera adecuada todo instrumento o equipo especial que pueda utilizarse, incluyendo esquemas, si resulta pertinente. La composición de los reactivos de laboratorio deberá completarse, en su caso, con el método de preparación. En el caso de procedimientos analíticos incluidos en la Farmacopea Europea o en la farmacopea de un Estado miembro, esta descripción podrá sustituirse por una referencia precisa a la farmacopea en cuestión.

- 5) Cuando exista, se utilizará material de referencia químico y biológico de la Farmacopea Europea. Si se utilizan otras preparaciones y normas de referencia, se identificarán y se describirán detalladamente.
- 6) La información farmacéutica sobre calidad (físicoquímica, biológica o microbiológica) del principio activo o del medicamento terminado podrá incluirse en el expediente en formato de documento técnico común (DTC).
- 7) En el caso de los medicamentos veterinarios biológicos, entre ellos los inmunológicos, se incluirá en el expediente la información sobre los disolventes necesarios para hacer la preparación final. Un medicamento veterinario biológico se considerará como un solo producto aunque necesite más de un disolvente, de modo que puedan obtenerse diversas preparaciones del producto final, que podrá administrarse por diversas vías o mediante métodos diferentes. Los disolventes suministrados con medicamentos veterinarios biológicos podrán envasarse junto con los viales del principio activo o por separado.
- 8) De conformidad con la Directiva 2010/63/UE y con el Convenio Europeo sobre Protección de los Animales Vertebrados Utilizados con Fines Experimentales y Otros Fines Científicos, las pruebas se realizarán de forma que se utilice el menor número de animales y se cause el menor dolor, sufrimiento, angustia o daño duradero. Se utilizarán pruebas alternativas *in vitro*, si las hay, cuando puedan sustituir o disminuir el uso de animales o reducir su sufrimiento.

I.2.3. **Parte 3: Documentación relativa a la seguridad (pruebas de seguridad y de residuos)**

- 1) El expediente sobre los estudios de seguridad incluirá:
 - a) un resumen de las pruebas que se han realizado de conformidad con la presente parte, con referencias detalladas a la bibliografía existente, que ofrezca una presentación objetiva de todos los resultados obtenidos. Deberá indicarse y justificarse la omisión de cualquiera de esos ensayos o pruebas y la inclusión de un tipo de estudio alternativo;
 - b) para los estudios preclínicos, una declaración de que cumplen las buenas prácticas de laboratorio, en su caso, junto con una explicación de lo que puede aportar a la evaluación global del riesgo cualquier estudio que no cumpla esas prácticas y una justificación de por qué no las cumple.
- 2) El expediente incluirá:
 - a) un índice de todos los estudios y ensayos que contenga;
 - b) la justificación de la omisión de cualquier tipo de estudio o ensayo;
 - c) una explicación de la inclusión de un tipo alternativo de estudio o ensayo;
 - d) una explicación de lo que puede aportar a la evaluación global del riesgo cualquier estudio o ensayo que no cumpla las buenas prácticas de laboratorio y una justificación de por qué no las cumple.

I.2.4. **Parte 4: Documentación sobre la eficacia (estudios preclínicos y ensayos clínicos)**

- 1) En el expediente sobre la eficacia figurará toda la documentación preclínica y clínica, ya sea favorable o desfavorable para el medicamento veterinario, que permita una evaluación general objetiva de la relación beneficio-riesgo del medicamento.
- 2) El expediente sobre los estudios de eficacia incluirá:
 - a) un resumen de las pruebas que se han realizado de conformidad con la presente parte, con referencias detalladas a la bibliografía existente, que ofrezca una presentación objetiva de todos los resultados obtenidos. Deberá indicarse y justificarse la omisión de cualquiera de esos ensayos y pruebas y la inclusión de un tipo de estudio alternativo;
 - b) para los estudios preclínicos, una declaración de que cumplen las buenas prácticas de laboratorio, en su caso, junto con una explicación de lo que puede aportar a la evaluación global del riesgo cualquier estudio que no cumpla esas prácticas y una justificación de por qué no las cumple.
- 3) El expediente incluirá:
 - a) un índice de todos los estudios que contenga;
 - b) la justificación de la omisión de cualquier tipo de estudio;
 - c) una explicación de la inclusión de un tipo alternativo de estudio.

- 4) El objetivo de los ensayos descritos en esta parte es demostrar la eficacia del medicamento veterinario. Todas las declaraciones realizadas por el solicitante en relación con las propiedades, los efectos y la utilización del medicamento deberán estar plenamente justificadas por los resultados de ensayos específicos incluidos en la solicitud de autorización de comercialización.
- 5) Todos los ensayos de eficacia se realizarán con arreglo a un protocolo pormenorizado que deberá consignarse por escrito antes de iniciar el ensayo. Durante la elaboración de todo protocolo de ensayo y a lo largo de la realización de este, se tendrá en cuenta en todo momento el bienestar de los animales de experimentación, aspecto que será objeto de supervisión veterinaria.
- 6) Salvo debida justificación, los ensayos clínicos (ensayos de campo) se llevarán a cabo de conformidad con los principios establecidos de buenas prácticas clínicas.
- 7) Antes de empezar cualquier ensayo de campo, será necesario obtener y acreditar documentalmente el consentimiento informado 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 estos.

I.2.5. Requisitos detallados para distintos tipos de medicamentos veterinarios o de expedientes de solicitud de autorización de comercialización

- 1) En las secciones siguientes del presente anexo se indican los requisitos detallados para distintos tipos de medicamentos veterinarios o para tipos específicos de expedientes de solicitud de autorización de comercialización:
 - a) en la sección II se presentan los requisitos estándar para solicitudes relativas a medicamentos veterinarios no biológicos;
 - b) en la sección III se presentan los requisitos estándar para solicitudes relativas a medicamentos veterinarios biológicos:
 - i) en la sección IIIa se presentan los requisitos estándar para solicitudes relativas a medicamentos veterinarios biológicos no inmunológicos;
 - ii) en la sección IIIb se presentan los requisitos estándar para solicitudes relativas a medicamentos veterinarios inmunológicos;
 - c) en la sección IV se presentan los requisitos para tipos específicos de expedientes de solicitud de autorización de comercialización;
 - d) en la sección V se presentan los requisitos para los expedientes de determinados tipos de medicamentos veterinarios.

SECCIÓN II

REQUISITOS RELATIVOS A LOS MEDICAMENTOS VETERINARIOS NO BIOLÓGICOS

Los siguientes requisitos detallados se aplicarán a los medicamentos veterinarios no biológicos, salvo indicación contraria en la sección IV.

II.1. Parte 1: Resumen del expediente

Véase la sección I.

II.2. Parte 2: Documentación sobre calidad (información fisicoquímica, biológica o microbiológica)

II.2A. Descripción del producto

II.2A1. Composición cualitativa y cuantitativa

- 1) Se entenderá por «composición cualitativa» de todos los componentes del medicamento la designación o descripción de:
 - a) sus principios activos;

- b) los excipientes, los componentes de los excipientes, independientemente de su naturaleza o cantidad, incluidos colorantes, conservantes, adyuvantes, estabilizantes, espesantes, emulgentes, correctores del sabor y agentes aromáticos;
 - c) otros componentes de la cobertura exterior de los medicamentos (por ejemplo, cápsulas, cápsulas de gelatina o dispositivos intrarruminales) que vayan a ser ingeridos o administrados a los animales de otra forma;
 - d) toda información útil sobre el acondicionamiento primario y, si procede, sobre el embalaje exterior y, en su caso, el tipo de cierre, junto con detalles sobre los dispositivos que se empleen para utilizar o administrar el medicamento veterinario y que se suministren con él.
- 2) Sin perjuicio de lo dispuesto en el artículo 8, se entenderá por «terminología usual» para la designación de los componentes de los medicamentos veterinarios:
- a) cuando se trate de sustancias 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;
 - b) cuando se trate de otras sustancias, la denominación común internacional (DCI) recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), que podrá ir acompañada por otra denominación común o, en su defecto, la denominación científica exacta;
 - c) los componentes que carezcan de DCI o de denominación científica exacta se designarán mediante referencia a su origen y modo de obtención, completándose estos datos con cualquier otra observación de utilidad, en caso necesario;
 - d) para las materias colorantes, la designación por el indicativo «E» que les atribuya la Directiva 2009/35/CE del Parlamento Europeo y del Consejo.
- 3) Para proporcionar la composición cuantitativa de todos los principios activos y excipientes del medicamento veterinario, 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 y excipiente.
- 4) Las unidades de actividad biológica se emplearán en las sustancias que no pueden definirse en términos químicos. Cuando se haya definido una unidad internacional de actividad biológica, se utilizará. En los casos en los que no se haya definido una unidad internacional, las unidades de actividad biológica se expresarán de forma que proporcionen información inequívoca sobre la actividad de la sustancia, utilizando, cuando proceda, las unidades de la Farmacopea Europea.
- 5) La composición cuantitativa se completará con lo siguiente:
- a) en el caso de monodosis: la masa o las unidades de actividad biológica de cada principio activo contenido en el envase unitario, teniendo en cuenta, en su caso, el volumen utilizable del producto tras la reconstitución;
 - b) en el caso de medicamentos veterinarios que se administren en forma de gotas: la masa o las unidades de actividad biológica de cada principio activo contenidas por gota o en el número de gotas que corresponda a 1 ml o a 1 g de preparado;
 - c) en el caso de formas farmacéutica que se administren en cantidades medidas: la masa o las unidades de actividad biológica de cada principio activo por cantidad medida.
- 6) Los principios activos presentes en forma de compuestos o derivados se designarán cuantitativamente por su masa total y, si es necesario o procedente, por la masa de las fracciones activas de la molécula.
- 7) En el caso de los medicamentos veterinarios que contengan un principio activo cuya autorización de comercialización se haya solicitado en la Unión por primera vez, la declaración cuantitativa de un principio activo que sea una sal o un hidrato se expresará sistemáticamente en términos de masa de las fracciones activas de la molécula. La composición cuantitativa se expresará de la misma manera para el mismo principio activo en todas las autorizaciones ulteriores de medicamentos veterinarios que se concedan en los Estados miembros.

II.2A2. Desarrollo farmacéutico

- 1) Se explicará la elección de la composición, los componentes, el acondicionamiento, el embalaje, la función prevista de los excipientes en el producto terminado y el método de fabricación, con una justificación de la selección de dicho método y detalles de los procesos de esterilización o asépticos utilizados en el producto terminado. Esta explicación se justificará con datos científicos sobre el desarrollo farmacéutico. Deberá indicarse y justificarse toda posible sobredosis. Las características microbiológicas (pureza microbiológica y actividad antimicrobiana) y las instrucciones de uso tendrán que ser adecuadas al uso previsto del medicamento veterinario según lo especificado en el expediente de solicitud de autorización de comercialización.
- 2) Se presentará un estudio sobre la interacción del medicamento terminado y el acondicionamiento primario en los casos en que el riesgo de dicha interacción se considere posible, especialmente cuando se trate de preparados inyectables.
- 3) Los tamaños propuestos para el envase se justificarán en relación con la vía de administración, la posología y las especies de destino propuestas, en particular para las sustancias o los principios activos antimicrobianos.
- 4) Cuando el producto terminado se suministre con un dispositivo para su dosificación, se demostrará la exactitud de las dosis.
- 5) Cuando se recomiende utilizar una prueba junto con el producto terminado (por ejemplo, un estudio de diagnóstico), se proporcionará la información pertinente sobre dicha prueba.
- 6) En el caso de medicamentos veterinarios que se incorporarán en piensos, se dará información sobre tasas de incorporación, instrucciones de incorporación, homogeneidad en el pienso y compatibilidad o adecuación de los piensos.

II.2B. Descripción del método de fabricación

- 1) La descripción del método de fabricación que, conforme a lo establecido en el artículo 8, debe acompañar a la solicitud de autorización de comercialización se redactará de forma que ofrezca una idea clara del carácter de las operaciones efectuadas.
- 2) Con este fin, deberá incluir, como mínimo:
 - a) la fórmula real de fabricación para los tamaños propuestos de lotes comerciales, con indicación cuantitativa de todas las sustancias utilizadas. Se hará mención de las sustancias que puedan desaparecer en el transcurso del proceso de fabricación; deberá indicarse toda sobredosis;
 - b) una descripción narrativa de las diferentes fases del proceso de fabricación, con información sobre las condiciones de funcionamiento del proceso, acompañada de un diagrama de flujo del proceso;
 - c) en caso de fabricación continua, información completa sobre las precauciones tomadas para garantizar la homogeneidad del producto terminado. Se facilitará información sobre cómo se define un lote (por ejemplo, si se expresa por período de tiempo o por cantidad de producto, y podrá especificarse por rangos);
 - d) una lista de las pruebas de control que se efectúen durante el proceso, con indicación de la etapa de fabricación durante la cual se realicen y los criterios de aceptación;
 - e) estudios experimentales que validen el proceso de fabricación y, en su caso, un sistema de validación de proceso para lotes de escala de producción;
 - f) para los productos esterilizados en condiciones que no respondan a las de la farmacopea, detalles de los procesos de esterilización o asépticos utilizados.

II.2C. Producción y control de los materiales de partida

- 1) A los efectos del presente punto, se entenderá por «materiales de partida» los principios activos, los excipientes y el envase (el acondicionamiento primario con su sistema de cierre y, si procede, el embalaje exterior, junto con cualquier dispositivo para su dosificación suministrado con el medicamento veterinario).
- 2) En el expediente figurará información técnica detallada sobre las pruebas que se llevarán a cabo para el control de calidad de todos los lotes de materiales de partida.
- 3) Las pruebas sistemáticas que se realicen en los materiales de partida deberán llevarse a cabo tal como estén descritas en el expediente.

- 4) Cuando la Dirección Europea de Calidad del Medicamento y la Asistencia Sanitaria haya emitido un certificado de conformidad de un material de partida, un principio activo o un excipiente, dicho certificado constituirá la referencia a la correspondiente monografía de la Farmacopea Europea.
- 5) Cuando se haga referencia a un certificado de conformidad, el fabricante dará por escrito al solicitante garantías de que el proceso de fabricación no se ha modificado desde la emisión del certificado de conformidad por la Dirección Europea de Calidad del Medicamento y la Asistencia Sanitaria. Cuando el recuadro sobre «declaración de acceso» del certificado esté cumplimentado y firmado, ese requisito se considerará cumplido y no será preciso dar garantías adicionales.
- 6) Se presentarán certificados de análisis de los materiales de partida para demostrar el cumplimiento de las características técnicas definidas.

II.2C1. Principios activos

- 1) Los datos necesarios se presentarán en una de las tres formas descritas en los puntos 2 a 4 siguientes.
- 2) Se presentará la información siguiente:
 - a) la información sobre la identidad, la estructura y una lista de propiedades pertinentes del principio activo, fisicoquímicas y de otros tipos, en particular las propiedades fisicoquímicas que puedan afectar la seguridad y la eficacia del principio activo. Cuando proceda, entre los datos probatorios de la estructura molecular figurarán la secuencia esquemática de los aminoácidos y la masa molecular relativa;
 - b) la información sobre el proceso de fabricación incluirá una descripción del proceso de fabricación del principio activo que represente el compromiso del solicitante con respecto a la fabricación del principio activo. Se presentará una relación de todos los materiales necesarios para fabricar los principios activos, especificando en qué parte del proceso se utiliza cada material. Se facilitará información sobre la calidad y el control de dichos materiales. También se ofrecerá información para demostrar que los materiales cumplen las normas pertinentes para su utilización prevista;
 - c) en la información sobre el control de calidad figurarán las pruebas (incluidos los criterios de aceptación) realizadas en cada paso crítico, e información sobre la calidad y el control de los pasos intermedios y estudios de validación o evaluación de procesos, según el caso. También figurarán datos de validación de los métodos analíticos aplicados al principio activo, cuando proceda;
 - d) en la información sobre impurezas se indicarán las impurezas previsibles y la composición cuantitativa y cualitativa de las impurezas observadas. También se indicará, en su caso, la inocuidad de dichas impurezas.
- 3) Archivo maestro del principio activo

En el caso de un principio activo no biológico, el solicitante puede concertar la presentación directa por el fabricante a las autoridades competentes de la información sobre dicho principio activo indicada en el punto 2 anterior en forma de archivo maestro del principio activo. En este caso, el fabricante del principio activo proporcionará al solicitante todos los datos (la parte del archivo maestro del principio activo correspondiente al solicitante) que sean necesarios para que este último pueda asumir la responsabilidad del medicamento veterinario. En el expediente del medicamento se incluirá una copia de los datos proporcionados por el fabricante del principio activo al solicitante. El fabricante del principio activo 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.
- 4) Certificado de conformidad emitido por la Dirección Europea de Calidad del Medicamento y la Asistencia Sanitaria

Se proporcionará el certificado de conformidad junto con cualquier dato adicional relacionado con la presentación que no figure en este.

II.2C1.1. Principios activos descritos en las farmacopeas

- 1) A efectos del cumplimiento de lo dispuesto en el artículo 8 será suficiente la conformidad de los principios activos respecto a las prescripciones de la Farmacopea Europea o, cuando no exista ninguna monografía de la Farmacopea Europea, de la farmacopea de uno de los Estados miembros. En este caso, la descripción de los métodos y procesos analíticos será reemplazada en cada sección pertinente por la correspondiente referencia a la farmacopea en cuestión.
- 2) Cuando 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 de la sustancia, las autoridades competentes podrán exigir especificaciones más apropiadas al solicitante, incluidos criterios de aceptación de impurezas específicas con procedimientos analíticos validados.
- 3) Las autoridades competentes informarán de ello a las autoridades responsables de la farmacopea de que se trate. El titular de la autorización de comercialización comunicará a las autoridades responsables de dicha farmacopea los pormenores de la pretendida insuficiencia y las especificaciones adicionales que se hayan aportado.

II.2C1.2. Principios activos no descritos en una farmacopea

- 1) Los principios activos que no estén descritos en ninguna farmacopea serán objeto de una monografía que haga referencia a cada uno de los puntos siguientes:
 - a) la denominación del componente, que cumplirá los requisitos de la parte II.2A1, punto 2, se completará con sinónimos comerciales o científicos;
 - b) la definición de la sustancia, redactada de forma similar a la que se emplea en la Farmacopea Europea, se acompañará de todas las explicaciones necesarias, en particular por lo que respecta a la estructura molecular. Cuando las sustancias no puedan definirse más que por su método de fabricación, este deberá detallarse lo suficiente como para caracterizar una sustancia constante en cuanto a su composición y a sus efectos;
 - c) los medios de identificación, que podrán describirse en forma de las técnicas completas que se siguen para la obtención de la sustancia, y en forma de los controles que deben efectuarse sistemáticamente;
 - d) los controles de pureza se describirán en función de cada una de las impurezas previsibles, especialmente de las que puedan producir efectos nocivos y, de ser necesario, de aquellas que, teniendo en cuenta la asociación de sustancias que sean objeto de la solicitud, puedan influir negativamente en la estabilidad del medicamento o alterar los resultados analíticos;
 - e) se describirán los ensayos y los criterios de aceptación para controlar los parámetros pertinentes del producto terminado, tales como la esterilidad, y se validarán los métodos si procede;
 - f) en lo que atañe a las sustancias complejas de origen vegetal o animal, se distinguirá el caso en que la multiplicidad de acciones farmacológicas exija un control químico, físico o biológico de los principales componentes y aquel otro caso de sustancias que contengan uno o varios grupos de principios de actividad análoga para los que pueda admitirse un método global de dosificación.
- 2) Esos datos demostrarán que el conjunto propuesto de procedimientos analíticos es suficiente para verificar la calidad del principio activo de la fuente definida.

II.2C1.3. Características fisicoquímicas que pueden modificar la biodisponibilidad

Deberán proporcionarse los datos que figuran a continuación como elementos de la descripción general de los principios activos cuando condicionen la biodisponibilidad del medicamento veterinario:

- a) forma cristalina y solubilidad;
- b) tamaño de partículas;
- c) estado de hidratación;

- d) coeficiente de reparto aceite/agua;
- e) valores de pK/pH.

Las letras a) a c) no se aplicarán a las sustancias que se utilicen únicamente en solución.

II.2C2. **Excipientes**

- 1) A efectos del cumplimiento de lo dispuesto en el artículo 8, será suficiente la conformidad de los excipientes respecto a las prescripciones de la Farmacopea Europea o, cuando no exista ninguna monografía de la Farmacopea Europea, de la farmacopea de uno de los Estados miembros. En ese caso, la descripción de los métodos y procesos analíticos será reemplazada en cada sección pertinente por la correspondiente referencia a la farmacopea en cuestión. En su caso, los requisitos de la monografía se completarán con pruebas adicionales para controlar parámetros tales como el tamaño de las partículas, la esterilidad o los disolventes residuales.
- 2) Cuando no exista una monografía de una farmacopea, se propondrá y justificará una especificación. Se seguirán los requisitos establecidos para los principios activos en la parte II.2C1.2., punto 1, letras a) a e). Se presentarán los métodos propuestos y los datos de validación que los apoyan.
- 3) Se presentará una declaración en la que se confirme que los colorantes que vayan a formar parte de medicamentos veterinarios cumplen los requisitos de la Directiva 2009/35/CE del Parlamento Europeo y del Consejo ⁽³⁾, salvo si la solicitud de autorización de comercialización se refiere a determinados medicamentos veterinarios de uso tópico, como collares medicinales y marcas crotales.
- 4) Se presentará una declaración en la que se confirme que los colorantes utilizados cumplen los criterios de pureza establecidos en el Reglamento (UE) n.º 231/2012 de la Comisión ⁽⁴⁾.
- 5) En el caso de excipientes nuevos, es decir, que se usan por primera vez en la Unión en un medicamento veterinario o por una nueva vía de administración, se darán los detalles de fabricación, caracterización y controles, con referencias en apoyo de los datos de seguridad tanto clínicos como no clínicos. En el caso de los colorantes, se considerarán suficientes las declaraciones de cumplimiento indicadas en los puntos 3 y 4 anteriores.

II.2C3. **Envases (recipientes y sistemas de cierre)**

II.2C3.1. **Principio activo**

- 1) Se dará información sobre el recipiente y su sistema de cierre para el principio activo, que incluirá la identidad del material del acondicionamiento primario y sus especificaciones. El grado de información requerido vendrá determinado por el estado físico (sólido o líquido) del principio activo.
- 2) Cuando se presente un certificado de conformidad del principio activo de la fuente propuesta en el que se especifique un recipiente y su sistema de cierre, podrá sustituirse la información detallada sobre ambos para el principio activo de esa fuente por una referencia al certificado de conformidad válido.
- 3) Cuando se presente un archivo maestro del principio activo de la fuente propuesta en el que se especifique un recipiente y su sistema de cierre, podrá sustituirse la información detallada sobre ambos para el principio activo de esa fuente por una referencia al archivo maestro del principio activo.

II.2C3.2. **Producto terminado**

- 1) Se dará información sobre el recipiente y su sistema de cierre y cualquier dispositivo del producto terminado, que incluirá la identidad del material del acondicionamiento primario y sus especificaciones. El grado de información requerido vendrá determinado por la vía de administración del medicamento veterinario y el estado físico (sólido o líquido) de la presentación.

⁽³⁾ Directiva 2009/35/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 23 de abril de 2009, relativa a las materias que pueden añadirse a los medicamentos para su coloración (DO L 109 de 30.4.2009, p. 10).

⁽⁴⁾ Reglamento (UE) n.º 231/2012 de la Comisión, de 9 de marzo de 2012, por el que se establecen especificaciones para los aditivos alimentarios que figuran en los anexos II y III del Reglamento (CE) n.º 1333/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo (DO L 83 de 22.3.2012, p. 1).

- 2) Cuando no exista una monografía de una farmacopea, se propondrá y justificará una especificación del material de envasado.
- 3) Se presentará información sobre la composición, fabricación y seguridad de los materiales de envasado que se usen por primera vez en la Unión y que estén en contacto con el medicamento.

II.2C4. **Sustancias de origen biológico**

- 1) Se proporcionará información sobre la fuente, el procesamiento, la caracterización y el control de todos los materiales de origen biológico (humano, animal, vegetal o de microorganismos) utilizados en la fabricación de los medicamentos veterinarios, incluidos los datos sobre seguridad vírica, de conformidad con las directrices pertinentes.
- 2) Se suministrará documentación para demostrar que los materiales procedentes de especies animales por las que puedan transmitirse las encefalopatías espongiformes transmisibles (EET) se ajustan a la Nota explicativa sobre cómo minimizar los riesgos de transmisión de los agentes de las encefalopatías espongiformes animales a través de los medicamentos humanos y veterinarios, así como a la correspondiente monografía de la Farmacopea Europea. Como justificante de cumplimiento podrán utilizarse los certificados de conformidad emitidos por la Dirección Europea de Calidad del Medicamento y la Asistencia Sanitaria, con referencia a la correspondiente monografía de la Farmacopea Europea.

II.2D. **Pruebas de control efectuadas en sustancias intermedias aisladas durante el proceso de fabricación**

- 1) A los efectos de la presente sección, se entenderá por «sustancia intermedia aislada» un material procesado parcialmente que puede ser almacenado durante un período de tiempo definido y que se someterá a nuevas fases de procesamiento antes de convertirse en un producto terminado.
- 2) Se establecerá una especificación para cada sustancia intermedia y se describirán y validarán los métodos analíticos, si procede.
- 3) Se proporcionará la información impresa en el acondicionamiento primario de la sustancia intermedia si difiere de la relativa al producto terminado.
- 4) El período de validez y las condiciones de almacenamiento para la sustancia intermedia se definirán con arreglo a los datos obtenidos de los estudios de estabilidad.

II.2E. **Pruebas de control del producto terminado**

- 1) A efectos de control del producto terminado, se entenderá por «lote» de un producto terminado el conjunto de unidades de una forma farmacéutica que provengan de una misma cantidad inicial de material y hayan sido sometidas a la misma serie de operaciones de fabricación o esterilización. En caso de un proceso de fabricación continua, el tamaño del lote podrá expresarse por período de tiempo o por cantidad de producto, y especificarse por rangos.
- 2) Figurará una lista de las pruebas que se realicen en el producto terminado. Se justificará la especificación propuesta. Se hará constar y se justificará la frecuencia de las pruebas que no se lleven a cabo de forma sistemática. Se indicarán también los criterios de aceptación para la aprobación.
- 3) Se adjuntarán al expediente datos sobre las pruebas de control realizadas en el producto terminado en el momento de la aprobación y sobre la validación de esas pruebas. Dichos controles se presentarán con arreglo a los requisitos siguientes.
- 4) Si se emplean procedimientos analíticos y criterios de aceptación distintos de los mencionados en las monografías correspondientes y en los capítulos generales de la Farmacopea Europea o, en su defecto, de la farmacopea de un Estado miembro, se justificarán demostrando que el producto terminado, en caso de someterlo a prueba conforme a esas monografías, cumpliría los requisitos cualitativos de esa farmacopea aplicables a la forma farmacéutica de que se trate.

II.2E1. Características generales del producto terminado

- 1) Entre los controles de un producto terminado figurarán siempre determinados controles de sus características generales. Estas pruebas de control se referirán, siempre que sea procedente, a la determinación de las masas o los volúmenes medios y las desviaciones máximas, estudios mecánicos o físicos, la apariencia visual, características físicas como el pH o el tamaño de las partículas. El solicitante deberá definir, para cada una de estas características, las normas y los criterios de aceptación.
- 2) Las condiciones de los ensayos y, en su caso, el aparato o equipo utilizado y las normas se describirán con suficientes detalles cuando no figuren en la Farmacopea Europea o las farmacopeas de los Estados miembros, o cuando no sean aplicables los métodos prescritos por dichas farmacopeas.

II.2E2. Identificación y determinación de los principios activos

- 1) La identificación y la determinación de los principios activos se efectuarán bien con una muestra representativa del lote de fabricación, bien con un determinado número de dosis analizadas aisladamente.
- 2) Salvo debida justificación, la desviación máxima tolerable del contenido del principio activo en el producto terminado no podrá ser superior a $\pm 5\%$ en el momento de la fabricación.
- 3) En ciertos casos excepcionales de mezclas particularmente complejas, en las que la determinación de los principios activos, muy numerosos o presentes solo en pequeñas proporciones, requiera investigaciones complejas y difícilmente aplicables a cada lote de fabricación, podrá omitirse la determinación de uno o varios principios activos en el producto terminado, con la condición expresa de que estas determinaciones se efectúen en fases intermedias del proceso de producción. Esta técnica simplificada no podrá extenderse a la caracterización de las sustancias afectadas y deberá completarse con un método de evaluación cuantitativa que permita a las autoridades competentes verificar la conformidad del medicamento con sus características técnicas después de su comercialización.
- 4) Si los métodos fisicoquímicos no bastan para proporcionar suficiente información sobre la calidad del producto, será obligatorio un bioanálisis *in vivo* o *in vitro*. Siempre que sea posible, en este bioanálisis deberán emplearse materiales de referencia y un análisis estadístico que permitan calcular los límites de confianza. Cuando esos controles no puedan realizarse en el producto terminado, será admisible que se lleven a cabo en una fase intermedia, lo más cerca posible del fin del proceso de fabricación.
- 5) Deberán indicarse los niveles máximos aceptables, individuales y totales, de los productos de degradación inmediatamente después de la fabricación. Se justificará la inclusión o exclusión de los productos de degradación en la especificación.

II.2E3. Identificación y determinación de los excipientes

Se presentará obligatoriamente una prueba de identificación y una prueba de límite superior e inferior de cada conservante antimicrobiano y cada excipiente que pueda afectar a la biodisponibilidad del principio activo, a menos que esta quede garantizada por otras pruebas apropiadas. Se establecerá obligatoriamente en el momento de la aprobación una prueba de identificación y una prueba de límite superior de cualquier antioxidante o excipiente que pueda afectar adversamente a las funciones fisiológicas, y también una prueba de límite inferior de los antioxidantes.

II.2E4. Controles microbiológicos

Deberán figurar en el expediente analítico los pormenores de las pruebas microbiológicas, como las de esterilidad y de endotoxinas bacterianas, cuando deban efectuarse sistemáticamente para comprobar la calidad del producto.

II.2E5. Constancia entre lotes

Con el fin de garantizar que la calidad del medicamento es constante entre lotes y demostrar su conformidad con las especificaciones, se presentarán datos por lotes con los resultados de todas las pruebas realizadas en general sobre [tres] lotes fabricados en los lugares de fabricación propuestos según el proceso de producción descrito.

II.2E6. Otros controles

Se someterá a control cualquier otra prueba que se considere necesaria para confirmar la calidad del medicamento.

II.2F. Estudio de estabilidad**II.2F1. Principios activos**

- 1) Se especificarán las condiciones de almacenamiento y el período de reanálisis del principio activo, excepto cuando el fabricante del producto terminado someta el principio activo a una nueva prueba completa inmediatamente antes de usarlo para la fabricación del producto terminado.
- 2) Se presentarán datos de estabilidad para aportar pruebas sobre la variación de la calidad de un principio activo en el tiempo por la influencia de diversos factores medioambientales y en apoyo del período de reanálisis y de las condiciones de almacenamiento definidos, si procede. Se describirá el tipo de estudios de estabilidad realizados, los protocolos y procedimientos analíticos utilizados y su validación, junto con sus resultados detallados.
- 3) Cuando exista un certificado de conformidad del principio activo de la fuente propuesta que especifique las condiciones de almacenamiento y el período de reanálisis, podrán sustituirse los datos de estabilidad del principio activo de dicha fuente por una referencia al certificado de conformidad válido.
- 4) Cuando se presente un archivo maestro del principio activo de la fuente propuesta en el que se especifiquen los datos de estabilidad, podrá sustituirse la información detallada sobre la estabilidad para el principio activo de esa fuente por una referencia al archivo maestro del principio activo.

II.2F2. Producto terminado

- 1) Deberán describirse las investigaciones que hayan permitido determinar el período de validez, las condiciones de almacenamiento que se recomiendan y las especificaciones al final del período de validez que propone el solicitante.
- 2) Se describirá el tipo de estudios de estabilidad realizados, los protocolos y procedimientos analíticos utilizados y su validación, junto con sus resultados detallados.
- 3) Si un producto terminado tiene que ser reconstituido o diluido previamente a su administración, se especificarán los pormenores relativos al período de validez y a las especificaciones que se proponen para el medicamento reconstituido o diluido, junto con los datos pertinentes sobre su estabilidad.
- 4) Cuando se trate de envases multidosis, se presentarán los datos relativos a la estabilidad para justificar el período de validez del medicamento después de su primera apertura o utilización, y se definirán las especificaciones una vez abierto.
- 5) Cuando un producto terminado pueda dar lugar a productos de degradación, el solicitante declarará dichos productos, indicando los métodos de identificación y los procedimientos analíticos utilizados.
- 6) Cuando los datos de estabilidad muestren que la determinación del principio activo disminuye en almacenamiento, la descripción de los métodos de control del producto terminado incluirá, en su caso, el estudio químico y, si fuera necesario, el estudio toxicofarmacológico de la alteración sufrida por este principio activo, con caracterización o determinación, si ha lugar, de los productos de degradación.
- 7) Deberá indicarse y justificarse el nivel máximo aceptable, individual y total, de los productos de degradación al expirar el período de validez.
- 8) Sobre la base de los resultados del estudio de estabilidad, se enumerarán y justificarán las pruebas, junto con sus criterios de aceptación, que se lleven a cabo en el producto terminado durante su período de validez.
- 9) En las conclusiones figurarán los resultados de los análisis y se justificará el período de validez propuesto y, si procede, el período de validez una vez abierto, en las condiciones de almacenamiento recomendadas.

- 10) Además, en el caso de medicamentos veterinarios que se incorporarán en piensos, se dará información sobre la estabilidad y el período de validez propuesto después de su incorporación en los piensos. Asimismo se indicarán las especificaciones de los piensos medicamentosos fabricados con esos medicamentos veterinarios de conformidad con las instrucciones recomendadas para su uso.

II.2.G. **Otra información**

El expediente podrá contener en este punto información sobre la calidad del medicamento veterinario que no haya quedado cubierta en otros puntos de esta parte.

II.3 **Parte 3: Documentación relativa a la seguridad (pruebas de seguridad y de residuos)**

- 1) Cada informe de estudio incluirá:
- una copia del plan de estudio (protocolo);
 - una declaración de que se cumplen las buenas prácticas de laboratorio, en su caso;
 - una descripción de los métodos, instrumentos y materiales utilizados;
 - una descripción y una justificación del sistema de ensayo;
 - una descripción de los resultados obtenidos, lo suficientemente detallada para que puedan evaluarse críticamente con independencia de la interpretación del autor;
 - un análisis estadístico de los resultados, cuando proceda;
 - un comentario sobre los resultados, los efectos observados y no observados, y cualquier resultado inusual;
 - la denominación del laboratorio;
 - el nombre de la persona que haya dirigido el estudio;
 - firma y fecha;
 - el lugar y período de tiempo durante el cual se haya realizado el estudio;
 - una explicación de abreviaturas y códigos, estén o no aceptados a escala internacional;
 - una descripción de procedimientos matemáticos y estadísticos.
- 2) Podrán aceptarse estudios publicados si contienen una cantidad de datos y detalles suficientes para permitir una evaluación independiente. Las técnicas experimentales se describirán de tal forma que puedan reproducirse, y quien realice la investigación demostrará su validez. No se aceptarán como documentación válida resúmenes de estudios sobre los cuales no se disponga de informes detallados. Cuando la sustancia se haya evaluado con anterioridad para establecer su límite máximo de residuos (LMR) a fin de cumplir ciertos requisitos de seguridad, podrá hacerse referencia a los informes públicos europeos de evaluación de los LMR (EPMAR, por sus siglas en inglés). Si se hace referencia a un EPMAR, no será necesario presentar estudios ya evaluados durante la evaluación del LMR; solamente se facilitarán estudios nuevos que no estuvieran disponibles para la evaluación del LMR. Si la vía de exposición (por ejemplo, para el usuario) no es idéntica a la vía utilizada de conformidad con el Reglamento (UE) 2018/782 de la Comisión ⁽⁵⁾, podrían necesitarse nuevos estudios.

II.3A. **Pruebas de seguridad**

- 1) La documentación relativa a la seguridad será adecuada para evaluar lo siguiente:
- la posible toxicidad del medicamento veterinario y los efectos peligrosos o no deseados que puedan producirse en la especie de destino en las condiciones de uso propuestas;

⁽⁵⁾ Reglamento (UE) 2018/782 de la Comisión, de 29 de mayo de 2018, por el que se establecen los principios metodológicos aplicables a la evaluación de los riesgos y a las recomendaciones para la gestión de los riesgos a que se refiere el Reglamento (CE) n.º 470/2009 (DO L 132 de 30.5.2018, p. 5).

- b) los posibles riesgos resultantes de la exposición de las personas al medicamento veterinario, por ejemplo durante su administración al animal;
- c) los posibles riesgos medioambientales debidos al uso del medicamento veterinario.

- 2) En algunos casos podrá ser necesario someter a prueba los metabolitos del compuesto original, cuando constituyan los residuos en cuestión.
- 3) Un excipiente que se utilice por primera vez en un medicamento veterinario o con una vía de administración nueva deberá considerarse como un principio activo.

II.3A1. **Identificación exacta del medicamento y sus principios activos**

- a) denominación común internacional (DCI);
- b) nombre de la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (UIQPA);
- c) número CAS (Chemical Abstract Service);
- d) clasificación terapéutica, farmacológica y química;
- e) sinónimos y abreviaturas;
- f) fórmula estructural;
- g) fórmula molecular;
- h) peso molecular;
- i) grado de pureza;
- j) composición cualitativa y cuantitativa de las impurezas;
- k) descripción de las propiedades físicas:
 - i) punto de fusión,
 - ii) punto de ebullición,
 - iii) presión de vapor,
 - iv) solubilidad en el agua y en los disolventes orgánicos expresada en g/l, con indicación de la temperatura,
 - v) densidad,
 - vi) refracción de la luz, rotación óptica, etc.;
- l) formulación del producto.

II.3A2. **Farmacología**

- 1) Los estudios farmacológicos resultan fundamentales para poner en evidencia los mecanismos por los que el medicamento veterinario produce sus efectos terapéuticos y, por consiguiente, se incluirán los estudios farmacológicos realizados con especies animales de destino y de experimentación. Se hará referencia, si procede, a estudios presentados en la parte 4 del expediente.
- 2) Si un medicamento veterinario produce efectos farmacológicos exentos de toxicidad, o bien los efectos se logran con dosis inferiores a las tóxicas, habrá que tener en cuenta dichos efectos farmacológicos al evaluar la seguridad del medicamento veterinario para el usuario.
- 3) Los pormenores de los estudios farmacológicos practicados con animales de laboratorio, así como la información pertinente relativa a los estudios clínicos realizados con el animal de destino, deberán preceder siempre a la documentación sobre la seguridad.

II.3A2.1 **Farmacodinamia**

Se dará información sobre el mecanismo de acción de los principios activos, y sobre los efectos farmacodinámicos primarios y secundarios, que ayude a comprender cualquier efecto adverso que se produzca en los estudios con animales. En la parte 4A del expediente se declarará información detallada sobre las propiedades farmacodinámicas relacionadas con el efecto terapéutico.

II.3A2.2 Farmacocinética

Se proporcionarán datos sobre el destino del principio activo y sus metabolitos en animales de laboratorio, entre los que figurarán la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción. Para determinar la exposición adecuada, los datos se cotejarán con los resultados de la relación dosis-efecto que figuran en los estudios farmacológicos y toxicológicos.

II.3A3. Toxicología

1) La documentación toxicológica se ajustará a las directrices publicadas por la Agencia en cuanto al planteamiento general de la prueba y a los estudios particulares. En general, los estudios de toxicidad se llevarán a cabo con el principio activo, no con el medicamento formulado, a menos que se exija específicamente lo contrario.

2) Los estudios con animales se realizarán en cepas establecidas de animales de laboratorio para las cuales se disponga de datos históricos (preferiblemente).

3) Toxicidad por dosis única

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

- a) los posibles efectos en la especie animal de destino tras una sobredosis aguda;
- b) los posibles efectos tras una administración accidental a personas;
- c) las dosis convenientes para el estudio de la administración repetida.

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

Los estudios que deban llevarse a cabo se seleccionarán de manera que den información sobre la seguridad para el usuario; por ejemplo, si se prevé una exposición sustancial del usuario del medicamento veterinario por inhalación o contacto cutáneo, se estudiarán estas vías de exposición.

4) Toxicidad por administración repetida

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

Normalmente será suficiente el estudio de la toxicidad por administración repetida en una especie animal de experimentación. Este estudio podrá sustituirse por uno realizado en la especie animal de destino. La frecuencia y la vía de administración, así como la duración del estudio, se determinarán teniendo en cuenta las condiciones previstas de uso clínico o exposición del usuario. El solicitante justificará la envergadura y la duración de los estudios, así como las dosis escogidas.

5) Tolerancia en la especie de destino

Se presentará un resumen de los signos de intolerancia que se hayan observado durante los estudios realizados con la especie de destino, normalmente con el producto terminado, de conformidad con los requisitos de la parte II.4A4 (Tolerancia en la especie animal de destino). Se indicarán los estudios correspondientes, la dosis a la que se manifiesta la intolerancia, así como la especie y la raza de que se trate. Se detallará también cualquier alteración fisiológica imprevista. Los informes detallados de esos estudios se incluirán en la parte 4 del expediente.

6) Efectos tóxicos en la función reproductora, incluida la teratogenicidad

Estudio de los efectos en la reproducción

En el caso de medicamentos que vayan a administrarse a animales destinados a la cría, se proporcionarán estudios sobre la seguridad para la función reproductora según las directrices VICH GL43. No se prevé la presentación de estudios sobre los efectos tóxicos en la función reproductora en animales de laboratorio para la evaluación de los efectos en el usuario.

7) Estudio de la teratogenicidad

En el caso de la evaluación de los efectos en la especie animal de destino, no se requieren estudios de la teratogenicidad para los medicamentos que vayan a administrarse exclusivamente a animales no destinados a la cría. Para otros medicamentos, se realizará un estudio de la teratogenicidad como mínimo en una especie, que podrá ser la especie de destino. Si el estudio se realiza con la especie de destino, aquí se facilitará un resumen, y el informe completo del estudio se incluirá en la parte 4 del expediente.

Para la evaluación de la seguridad del usuario, en todos los casos en que pueda preverse una exposición significativa del usuario se realizarán estudios estándar de teratogenicidad de conformidad con las pruebas normalizadas según las directrices establecidas (como VICH GL32 y de la OCDE).

8) Genotoxicidad

Se llevarán a cabo pruebas del potencial genotóxico que pongan de manifiesto los cambios que una sustancia puede causar en el material genético de las células. Se evaluarán las propiedades genotóxicas de toda sustancia que vaya a utilizarse por primera vez en un medicamento veterinario.

Los principios activos se presentarán normalmente a una serie estándar de pruebas de genotoxicidad de conformidad con las pruebas normalizadas según las directrices establecidas (como VICH GL23 y de la OCDE).

9) Carcinogenicidad

Para decidir si es necesario realizar pruebas de carcinogenicidad se tendrán en cuenta los resultados de las pruebas de genotoxicidad, las relaciones entre estructura y actividad, y los resultados de las pruebas de toxicidad por administración repetida que puedan demostrar el potencial de alteraciones hiperplásicas o neoplásicas.

Se tendrá en cuenta cualquier especificidad de especie que se conozca del mecanismo de toxicidad, y cualquier diferencia del metabolismo entre las especies de laboratorio, las de destino y las personas.

Las pruebas de carcinogenicidad se realizarán de conformidad con las pruebas normalizadas según las directrices establecidas (como VICH GL28 y de la OCDE).

10) Excepciones

Se deberá estudiar la absorción sistémica de los medicamentos veterinarios de uso tópico en la especie animal de destino. Si se demuestra que dicha absorción es desdeñable, se podrán omitir las pruebas de toxicidad por administración repetida, las de toxicidad sobre la función reproductora y de teratogenicidad y las de carcinogenicidad, a menos que:

- a) se prevea la ingestión del medicamento veterinario por parte del animal en las condiciones de uso establecidas, o
- b) se prevea la exposición del usuario del medicamento veterinario por vía oral en las condiciones de uso establecidas.

II.3A.4. **Otros requisitos**

II.3A.4.1 **Estudios especiales**

En caso de determinados grupos de sustancias, o si los efectos observados en estudios de administración repetida a los animales apuntan a variaciones de la inmunotoxicidad, neurotoxicidad o a disfunciones endocrinas, por ejemplo, se requerirán otras pruebas, como estudios de sensibilización o ensayos de neurotoxicidad diferida. Según la naturaleza del medicamento, podrán necesitarse estudios adicionales para evaluar el mecanismo subyacente del efecto tóxico o del potencial de irritación.

En caso de medicamentos con los que pueda darse una exposición cutánea u ocular, se proporcionarán estudios de irritación y sensibilización. Esos estudios se llevarán a cabo con el producto terminado.

Al diseñar estos estudios y valorar sus resultados se tendrán en cuenta el estado de los conocimientos científicos más recientes y las directrices establecidas.

II.3A.4.2. **Observaciones sobre el uso terapéutico en personas**

Se facilitará información que demuestre si los principios farmacológicamente activos del medicamento veterinario tienen un uso terapéutico humano o no. En caso afirmativo, se recopilarán todos los efectos observados en las personas (incluidas las reacciones adversas) y sus causas, en la medida en que puedan resultar importantes para valorar la seguridad del medicamento veterinario, y, cuando proceda, se aportarán los resultados de estudios publicados. Si los componentes del medicamento veterinario no tienen o han dejado de tener un uso terapéutico humano, se harán constar los motivos, cuando sean de acceso público.

II.3A.4.3. Aparición de resistencia y riesgo para las personas

Los requisitos de datos descritos en este punto se relacionan con sustancias antibacterianas y pueden no ser plenamente aplicables a otros tipos de antimicrobianos (a saber, antivirales, antimicóticos y antiprotozoarios) aunque, en principio, podrán seguirse tales requisitos cuando corresponda.

Para esos productos, son necesarios los datos sobre la posible aparición de bacterias resistentes o determinantes de resistencia de interés para la salud humana y que estén vinculados con el uso de medicamentos veterinarios. Especial importancia al respecto reviste el mecanismo de aparición y selección de dicha resistencia. Cuando sea necesario, el solicitante propondrá medidas para limitar la aparición de resistencia con la utilización prevista del medicamento veterinario.

Los datos de resistencia de interés para el uso clínico del medicamento en animales de destino se abordarán de conformidad con la parte II.4A2. Cuando proceda, se hará referencia a los datos establecidos en la parte II.4A2.

- 1) En el caso de animales productores de alimentos, la evaluación del riesgo abordará:
 - a) la identificación de bacterias resistentes o determinantes de resistencia que puedan estar vinculados a enfermedades humanas (bacterias zoonóticas o comensales) y que estén seleccionados por el uso del medicamento veterinario antimicrobiano en los animales de destino (identificación del peligro);
 - b) la probabilidad de liberación de los peligros identificados de la especie animal de destino como resultado del uso del medicamento veterinario en cuestión;
 - c) la probabilidad de una exposición posterior de personas a los peligros identificados por vía alimentaria o contacto directo, y sus consecuencias para la salud humana (efectos adversos para la salud). Pueden consultarse orientaciones al respecto en las directrices VICH GL27 y de la UE.
- 2) En el caso de animales de compañía, el examen del riesgo para la salud humana o para la salud pública abordará:
 - a) la identificación de bacterias resistentes o determinantes de resistencia que puedan estar vinculados a enfermedades humanas y que estén seleccionados por el uso del medicamento veterinario antimicrobiano en los animales de destino;
 - b) una estimación de la exposición a bacterias zoonóticas y comensales en la especie animal de destino basada en las condiciones de uso del medicamento veterinario en cuestión;
 - c) un examen de la exposición posterior de personas a la resistencia a los antimicrobianos y sus consecuencias para la salud humana.
- 3) Se abordará la resistencia en el medio ambiente.

II.3A5. Seguridad para el usuario

En esta sección se evaluarán los efectos encontrados desde la parte II.3A hasta la parte II.3A4, que se relacionarán con el tipo y grado de exposición humana al medicamento con objeto de formular las correspondientes advertencias para el usuario y demás medidas de gestión del riesgo.

La seguridad para el usuario se abordará de conformidad con las directrices del Comité de Medicamentos de Uso Veterinario.

II.3A6. Evaluación del riesgo medioambiental

- 1) Se evaluará el riesgo medioambiental en busca de los posibles efectos nocivos del uso del medicamento veterinario y para determinar el riesgo de tales efectos. En la evaluación se especificará asimismo cualquier medida preventiva que pueda ser necesaria para reducir tal riesgo.
- 2) Esta evaluación consta de dos fases. La primera fase de la evaluación se realizará en todos los casos. Los detalles de la evaluación se presentarán según las directrices publicadas por la Agencia. Se indicará la posible exposición del medio ambiente al medicamento y el riesgo asociado con tal exposición, especialmente teniendo en cuenta los elementos siguientes:
 - a) las especies animales de destino y la utilización propuesta;
 - b) el modo de administración y, en particular, el grado probable de incorporación directa del producto al ecosistema;

- c) la posibilidad de que los animales tratados excreten al medio ambiente el medicamento, sus principios activos o sus metabolitos; su persistencia en las excretas;
- d) la eliminación de medicamentos veterinarios no utilizados u otros residuos.

- 3) En la segunda fase se investigarán de manera específica el destino y los efectos del medicamento en ecosistemas particulares, según las directrices publicadas por la Agencia. Se tendrán en cuenta la amplitud de la exposición del medio ambiente al medicamento y la información disponible sobre las propiedades fisicoquímicas, farmacológicas o toxicológicas de las sustancias en cuestión, incluidos los metabolitos en caso de riesgo detectado, que se haya obtenido durante la realización de las demás pruebas y los demás ensayos exigidos en virtud del presente Reglamento.
- 4) En el caso de los medicamentos destinados a especies productoras de alimentos, las sustancias persistentes, bioacumulables y tóxicas (PBT) o muy persistentes y muy bioacumulables (mPmB) se clasificarán según los criterios establecidos en el anexo XIII del Reglamento (CE) n.º 1907/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo ⁽⁶⁾ (Reglamento REACH) y se evaluarán según las directrices para la evaluación de sustancias PBT y mPmB en medicamentos veterinarios publicadas por la Agencia.

II.3B. Estudio de los residuos

- 1) A efectos del presente punto, se aplicarán las definiciones del Reglamento (CE) n.º 470/2009.
- 2) El propósito de estudiar la eliminación de residuos de los tejidos comestibles o de los huevos, la leche y la miel (o la cera, si procede) procedentes de animales tratados es determinar en qué condiciones y hasta qué punto pueden persistir residuos en productos alimenticios procedentes de esos animales. Además, estos estudios permitirán determinar el tiempo de espera.
- 3) Cuando se trate de medicamentos veterinarios para animales productores de alimentos, la documentación relativa a los residuos deberá poner de manifiesto:
 - a) en qué medida y durante cuánto tiempo persisten residuos del medicamento veterinario o sus metabolitos en los tejidos comestibles del animal tratado o en su leche, huevos o miel (o cera, si procede);
 - b) que, para prevenir riesgos para la salud de los consumidores de productos alimenticios procedentes de animales tratados, es posible establecer un tiempo de espera razonable que pueda respetarse en condiciones prácticas de explotación;
 - c) que los métodos analíticos utilizados en el estudio de eliminación de residuos están lo suficientemente validados como para tener la certeza de que los datos presentados sobre los residuos son adecuados para establecer el tiempo de espera.

II.3B1. Identificación del medicamento

Los medicamentos veterinarios utilizados en el estudio se identificarán mediante los siguientes datos:

- a) composición;
- b) resultados de pruebas físicas y químicas (potencia y pureza) de los lotes en cuestión;
- c) identificación del lote.

II.3B2. Eliminación de los residuos (metabolismo y cinética de los residuos)

- 1) Estos estudios, que consisten en medir la velocidad de eliminación de los residuos en la especie animal de destino después de la última administración del medicamento veterinario, tienen por objeto permitir la determinación de los tiempos de espera necesarios para garantizar que en los productos alimenticios procedentes de animales tratados no queden residuos que puedan poner en peligro a los consumidores.

⁽⁶⁾ Reglamento (CE) n.º 1907/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 18 de diciembre de 2006, relativo al registro, la evaluación, la autorización y la restricción de las sustancias y mezclas químicas (REACH), por el que se crea la Agencia Europea de Sustancias y Mezclas Químicas, se modifica la Directiva 1999/45/CE y se derogan el Reglamento (CEE) n.º 793/93 del Consejo y el Reglamento (CE) n.º 1488/94 de la Comisión así como la Directiva 76/769/CEE del Consejo y las Directivas 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE y 2000/21/CE de la Comisión (DO L 396 de 30.12.2006, p. 1).

- 2) Se notificará la situación actual del LMR para los componentes del medicamento veterinario en la especie de destino pertinente.
- 3) Los niveles de residuos presentes se determinarán en un número suficiente de momentos después de la última administración del medicamento veterinario a los animales de experimentación. Los estudios en mamíferos y aves se realizarán según las directrices VICH GL48 y otras directrices aplicables. Los estudios de residuos en la miel se realizarán según las directrices VICH GL56 y los de eliminación de residuos en especies acuáticas seguirán las directrices VICH GL57.
- 4) Con arreglo a la evaluación, se justificará el tiempo de espera propuesto.

II.3B3. **Método de análisis de residuos**

Los estudios de eliminación de residuos, los métodos analíticos y su validación se realizarán de conformidad con las directrices VICH GL49.

El método analítico propuesto tendrá en cuenta el estado de los conocimientos científicos y técnicos en el momento en que se presente la solicitud.

II.4. **Parte 4: Documentación sobre la eficacia (estudios preclínicos y ensayos clínicos)**

II.4A. **Estudios preclínicos**

Los estudios preclínicos tienen por objeto investigar la seguridad para el animal de destino y la eficacia del medicamento, y son necesarios para determinar la actividad farmacológica, las propiedades farmacocinéticas, la dosis, el intervalo de administración, la resistencia (si procede) y la tolerancia en el animal de destino del medicamento.

II.4A1. **Farmacología**

II.4A.1.1. **Farmacodinamia**

- 1) Se caracterizarán los efectos farmacodinámicos de los principios activos del medicamento veterinario.
- 2) Se describirán de manera adecuada el mecanismo de acción y los efectos farmacológicos, incluidos los efectos secundarios (en su caso), en que se basa la aplicación recomendada. Por lo general se examinarán los efectos en las principales funciones corporales. Los resultados se expresarán de forma cuantitativa (por ejemplo, mediante curvas dosis-efecto o tiempo-efecto) y, en la medida de lo posible, comparándolos con los de una sustancia cuya actividad se conozca bien (cuando se afirme que su actividad es mayor que la de la sustancia conocida, se demostrará que la diferencia existe y es estadísticamente significativa).
- 3) Se estudiará cualquier efecto de las demás características de los medicamentos (como la vía de administración o la formulación) en la actividad farmacológica del principio activo.
- 4) Las técnicas experimentales, a menos que sean procedimientos normalizados, se describirán de forma tal que permitan su reproducción y que se pueda demostrar su validez. Los resultados de los métodos experimentales se expresarán claramente y se presentará el resultado de las comparaciones estadísticas.
- 5) Deberá investigarse igualmente, salvo justificación apropiada, toda modificación cuantitativa de los efectos que resulte de la administración repetida del producto.

II.4A.1.2. **Farmacocinética**

- 1) Se necesitan los datos farmacocinéticos básicos del principio activo en el contexto de la evaluación de la seguridad y la eficacia del medicamento veterinario para la especie de destino, en particular si se trata de un principio o una formulación nuevos.
- 2) Los objetivos de estudios farmacocinéticos en las especies animales de destino pueden dividirse en cuatro ámbitos principales:

- a) la descripción de las características farmacocinéticas básicas (a saber, absorción, distribución, metabolismo y excreción) del principio activo incluido en la formulación;
 - b) la utilización de dichas características farmacocinéticas básicas en el estudio de la relación entre la posología, la concentración plasmática y tisular con el paso del tiempo y los efectos farmacológicos, terapéuticos o tóxicos;
 - c) en su caso, la comparación de los parámetros farmacocinéticos entre diversas especies de destino y el estudio de posibles diferencias de especie que repercuten en la seguridad para la especie de destino y la eficacia del medicamento veterinario;
 - d) en su caso, la comparación de la biodisponibilidad como ayuda para relacionar la información sobre seguridad y eficacia entre productos, formas farmacéuticas, concentraciones o vías de administración diferentes, o para comparar el impacto de los cambios en la fabricación o la composición.
- 3) En las especies animales de destino, los estudios farmacocinéticos son necesarios, por regla general, como complemento a los estudios farmacodinámicos para contribuir a establecer pautas posológicas seguras y efectivas (vía y lugar de la administración, dosis, intervalo de administración, número de administraciones, etc.). Pueden ser precisos otros estudios farmacocinéticos para establecer pautas posológicas según determinadas variables de población.
- 4) Cuando se hayan presentado estudios farmacocinéticos en la parte 3 del expediente, podrá hacerse referencia a ellos. En el caso de combinaciones fijas, véase la sección IV.

II.4A2. Aparición de resistencia y riesgo para los animales

- 1) Para los medicamentos veterinarios pertinentes (por ejemplo, antimicrobianos o antiparasitarios), se proporcionará información sobre la resistencia actual (si procede) y sobre la posible aparición de resistencia de interés clínico para la indicación alegada en la especie animal de destino. Si es posible, se presentará información sobre los mecanismos de resistencia, la base genética molecular de la resistencia y la tasa de transmisión de los determinantes de resistencia. Cuando proceda, se presentará información sobre coresistencia y resistencia cruzada. El solicitante propondrá medidas para limitar la aparición en los organismos de resistencia de interés clínico para la utilización prevista del medicamento veterinario.
- 2) Los datos de resistencia relacionados con el riesgo para las personas se abordarán de conformidad con la parte II.3A.4.3. Cuando proceda, se hará referencia a los datos establecidos en la parte II.3A.4.3.

II.4A3. Determinación y confirmación de la dosis

Se facilitarán los datos apropiados para justificar las propuestas relativas a la dosis, el intervalo de administración, la duración del tratamiento y posibles repeticiones del tratamiento.

En el caso de los estudios realizados en condiciones de campo, se facilitará la información correspondiente indicada en la parte II.4B, salvo debida justificación.

II.4A4. Tolerancia en la especie animal de destino

Se estudiará la tolerancia local y sistémica del medicamento veterinario en la especie animal de destino. La finalidad de estos estudios de seguridad para la especie animal de destino es caracterizar los signos de intolerancia y establecer un margen adecuado de seguridad para las vías de administración recomendadas. Esto puede lograrse aumentando la dosis o la duración del tratamiento. Los informes sobre los estudios contendrán detalles de todos los efectos farmacológicos previsibles y de todas las reacciones adversas. Estos estudios de seguridad para la especie animal de destino se realizarán de conformidad con las directrices internacionales de la Conferencia Internacional sobre Armonización de los Requisitos Técnicos para el registro de Medicamentos Veterinarios (VICH) y las directrices pertinentes publicadas por la Agencia. También se puede proporcionar información sobre la seguridad en las especies de destino mediante otros estudios preclínicos, entre ellos los incluidos en la parte 3, y ensayos clínicos, además de en la bibliografía existente. Se incluirán aquí los estudios de teratogenicidad realizados en las especies animales de destino, y en la parte 3 del expediente se incluirá un resumen.

II.4B. Ensayos clínicos**II.4B.1. Principios generales**

- 1) Los ensayos clínicos se diseñarán, realizarán y comunicarán teniendo debidamente en cuenta las directrices internacionales de buenas prácticas clínicas de la VICH y las directrices pertinentes publicadas por la Agencia. Los datos procedentes de ensayos clínicos realizados fuera de la Unión podrán ser tomados en consideración al evaluar una solicitud de autorización de comercialización únicamente si los datos son suficientemente representativos de la situación en la Unión.
- 2) Salvo debida justificación, los datos experimentales, como los de ensayos exploratorios o piloto, o los resultados de planteamientos no experimentales deberán confirmarse mediante ensayos clínicos.
- 3) La finalidad de los ensayos clínicos es examinar, en condiciones de campo, la seguridad para el animal de destino y la eficacia de un medicamento veterinario en condiciones normales de cría de animales o como parte de prácticas veterinarias normales. Con ellos se demostrará el efecto del medicamento veterinario tras la administración a la especie de destino siguiendo las pautas posológicas propuestas y por las vías de administración recomendadas. El diseño de los ensayos tendrá por objeto apoyar las indicaciones y tener en cuenta las posibles contraindicaciones en función de la especie, la edad, la raza y el sexo, las instrucciones de uso del medicamento veterinario y cualquier reacción adversa que pueda darse.
- 4) Todos los ensayos clínicos veterinarios se llevarán a cabo de conformidad con un protocolo de ensayo pormenorizado.
- 5) En el caso de las formulaciones destinadas a su uso en ensayos clínicos veterinarios en la Unión, en el etiquetado deberá figurar de forma visible e indeleble la expresión «uso exclusivo en ensayos clínicos veterinarios».
- 6) Salvo debida justificación, los ensayos clínicos se realizarán con animales testigo (ensayos clínicos comparativos). Los resultados de eficacia obtenidos con el nuevo medicamento se compararán con los de las especies animales de destino a las que se haya administrado un medicamento veterinario autorizado en la Unión que haya demostrado un nivel aceptable de eficacia y que haya sido aprobado para las indicaciones propuestas y para uso en las mismas especies animales de destino, o un placebo o ningún tratamiento. Se informará de todos los resultados obtenidos, ya sean positivos o negativos.
- 7) Salvo debida justificación, en el diseño, el análisis y la evaluación del protocolo de ensayos clínicos se utilizarán principios estadísticos establecidos de conformidad con las directrices pertinentes publicadas por la Agencia.

II.4B.2. Documentación**II.4B.2.1. Resultado de los estudios preclínicos**

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

- a) los estudios que pongan de manifiesto la actividad farmacológica, incluidos los que evidencien los mecanismos farmacodinámicos responsables del efecto terapéutico y los que demuestren el principal perfil farmacocinético;
- b) las pruebas e investigaciones sobre la resistencia, si procede;
- c) los estudios de seguridad para la especie animal de destino;
- d) los estudios que demuestren y confirmen la dosis (incluidos el intervalo de administración, la duración del tratamiento y posibles repeticiones del tratamiento).

Si durante la realización de las pruebas aparecen resultados inesperados, se describirán detalladamente. Deberá justificarse la omisión de cualquiera de esos datos. En todos los informes sobre estudios preclínicos se incluirán los elementos siguientes:

- a) un resumen;
- b) un protocolo del estudio;
- c) una descripción detallada de los objetivos, el diseño y la realización que incluya los métodos, instrumentos y materiales utilizados, la identificación de los animales, su especie, edad, peso, sexo, número y raza o linaje, la posología, vía y pauta de administración;

- d) un análisis estadístico de los resultados, si procede;
- e) una presentación objetiva de los resultados obtenidos, de la que se deduzcan conclusiones sobre la eficacia y la seguridad para el animal de destino del medicamento veterinario.

II.4B2.2. Resultado de los ensayos clínicos

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

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

Respecto de las observaciones de cada ensayo clínico, se hará un resumen sinóptico de los ensayos y sus resultados, que incluirá:

- a) el número de animales testigo y de experimentación, tratados individual o colectivamente, desglosados por especie, raza o linaje, edad y sexo;
- b) el número de animales cuyo estudio haya sido interrumpido antes del final, y los motivos de dicha interrupción;
- c) para los animales testigo, la información siguiente:
 - i) si han sido o no sometidos a tratamiento,
 - ii) si han recibido un placebo,
 - iii) si han recibido otro medicamento veterinario autorizado en la Unión que haya demostrado un nivel aceptable de eficacia y que haya sido aprobado para las indicaciones propuestas y para uso en la misma especie animal de destino, o
 - iv) si han recibido el principio activo objeto de estudio según otra formulación o por otra vía;
- d) la frecuencia de las reacciones adversas observadas;
- e) observaciones relativas al efecto en la producción de los animales, si procede;
- f) los datos sobre los animales de experimentación que puedan presentar mayor riesgo en razón de su edad, modo de cría, alimentación o destino, o cuyo estado fisiológico o patológico requiera una atención especial;
- g) una evaluación estadística de los resultados.

La persona responsable de la investigación extraerá conclusiones generales sobre la eficacia y la seguridad para el animal de destino del medicamento veterinario en las condiciones de uso propuestas y, en particular, toda información relativa a las indicaciones y contraindicaciones, la posología y la duración media del tratamiento y, en su caso, las interacciones observadas con otros medicamentos veterinarios o aditivos de los piensos, así como las precauciones particulares que deban tomarse durante el tratamiento y los signos clínicos de sobredosis, cuando los haya.

SECCIÓN III

REQUISITOS RELATIVOS A LOS MEDICAMENTOS VETERINARIOS BIOLÓGICOS

Sin perjuicio de los requisitos concretos establecidos por la legislación de la Unión para el control y la erradicación de enfermedades animales infecciosas específicas, los requisitos siguientes se aplicarán a los medicamentos veterinarios biológicos, excepto cuando estén destinados al uso en determinadas especies o con indicaciones específicas, según lo definido en las secciones IV y V, y en las directrices pertinentes.

SECCIÓN IIIa

REQUISITOS RELATIVOS A LOS MEDICAMENTOS VETERINARIOS BIOLÓGICOS NO INMUNOLÓGICOS

Los requisitos siguientes se aplicarán a los medicamentos veterinarios biológicos definidos en el artículo 4, punto 6, con excepción de los medicamentos definidos en el artículo 4, punto 5, o salvo indicación contraria en la sección IV.

Se permite cierta flexibilidad en relación con el cumplimiento de los requisitos especificados en la presente sección, pero toda variación respecto de los requisitos del presente anexo se justificará científicamente y estará basada en propiedades específicas del medicamento biológico. Para ciertas sustancias, según la naturaleza del medicamento, tal vez sean necesarios datos sobre seguridad además de los requisitos indicados en la presente sección.

IIIa.1. Parte 1: Resumen del expediente

Véase la sección I.

IIIa.2. Parte 2: Documentación sobre calidad (información fisicoquímica, biológica o microbiológica)**IIIa.2A. Descripción del producto****IIIa.2A1. Composición cualitativa y cuantitativa**

- 1) Se hará constar la composición cualitativa y cuantitativa del medicamento veterinario biológico. En esta sección se incluirá información relativa a:
 - a) los principios activos;
 - b) los componentes de los excipientes, independientemente de su naturaleza o cantidad, incluidos adyuvantes, conservantes, estabilizantes, espesantes, emulgentes, colorantes, correctores del sabor, agentes aromáticos, marcadores, etc.;
 - c) la composición, es decir, la lista de todos los componentes de la presentación y la cantidad de cada uno por unidad (incluida la sobredosificación, si procede), la función de los componentes y una referencia a sus normas de calidad (por ejemplo, compendios en monografías o especificaciones del fabricante);
 - d) los disolventes de reconstitución suministrados conjuntamente;
 - e) el tipo de recipiente y el cierre usado para la presentación y para los posibles dispositivos y disolventes de reconstitución suministrados conjuntamente, si procede. Cuando el dispositivo no se suministre junto con el medicamento veterinario biológico, se dará la información que sea precisa sobre él.
- 2) Para proporcionar la composición cuantitativa de todos los principios activos y excipientes del medicamento veterinario, 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 y excipiente.
- 3) Cuando sea posible, se indicará la actividad biológica por unidad de masa o volumen. Salvo debida justificación, cuando se haya definido una unidad internacional de actividad biológica, se utilizará. En los casos en los que no se haya definido una unidad internacional, las unidades de actividad biológica se expresarán de forma que proporcionen información inequívoca sobre la actividad de la sustancia utilizando, cuando proceda, las unidades de la Farmacopea Europea.
- 4) Sin perjuicio de lo dispuesto en el artículo 8, se entenderá por «terminología usual» para la designación de los componentes de los medicamentos veterinarios biológicos:
 - a) cuando se trate de sustancias que figuren en la Farmacopea Europea o, en su defecto, en la farmacopea de uno de los Estados miembros, la denominación principal de la monografía correspondiente, que será obligatoria para todas estas sustancias, con referencia a la farmacopea de que se trate;

- b) cuando se trate de otras sustancias, la denominación común internacional (DCI) recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), que podrá ir acompañada por otra denominación común o, en su defecto, la denominación científica exacta; las sustancias que carezcan de DCI o de denominación científica exacta se designarán mediante referencia a su origen y modo de obtención, completándose estos datos con cualquier otra observación de utilidad, en caso necesario;
- c) para las materias colorantes, la designación por el indicativo «E» que les atribuye la Directiva 2009/35/CE.

IIIa.2A2. **Desarrollo farmacéutico**

Se explicarán los siguientes aspectos, entre otros:

- a) la elección de la composición y la elección de los componentes, especialmente en relación con la función prevista y la concentración de cada uno;
- b) se justificará la inclusión de conservantes en la composición;
- c) el acondicionamiento primario y la adecuación del recipiente y su sistema de cierre utilizados para el almacenamiento y la utilización del medicamento terminado. Se presentará un estudio sobre la interacción del medicamento terminado y el acondicionamiento primario en los casos en que el riesgo de dicha interacción se considere posible, especialmente cuando se trate de preparados inyectables;
- d) las características microbiológicas (pureza microbiológica y actividad antimicrobiana) y las instrucciones de uso;
- e) otros materiales de envasado o embalaje exterior, si procede;
- f) los tamaños propuestos para el envase en relación con la vía de administración, la posología y las especies de destino propuestas;
- g) toda sobredosificación en la formulación para garantizar una potencia mínima al final del período de validez, con su justificación;
- h) la selección del proceso de fabricación del principio activo y el producto terminado;
- i) se comentarán las diferencias entre los procesos de fabricación utilizados para producir los lotes destinados a ensayos clínicos y los procesos descritos en la solicitud de autorización de comercialización;
- j) cuando el producto terminado se suministre con un dispositivo para su dosificación, se demostrará la exactitud de las dosis;
- k) cuando se recomiende utilizar una prueba junto con el producto terminado (por ejemplo, un estudio de diagnóstico), se proporcionará la información pertinente sobre dicha prueba.
- l) Esta explicación se justificará con datos científicos sobre el desarrollo farmacéutico.

IIIa.2A3. **Caracterización**

IIIa.2A3.1. **Elucidación de la estructura y otras características**

- 1) La caracterización de una sustancia biotecnológica o biológica (lo que incluye determinar las propiedades fisicoquímicas, la actividad biológica, las propiedades inmunoquímicas, la pureza y las impurezas) mediante las técnicas apropiadas es necesaria para permitir una definición adecuada de las especificaciones. No es aceptable hacer referencia exclusivamente a datos de la bibliografía, salvo que esto se justifique por conocimientos anteriores de moléculas similares para modificaciones cuando no haya ningún problema de seguridad. La caracterización adecuada se realizará durante la fase de desarrollo y, cuando proceda, tras cambios significativos en el proceso.
- 2) Se facilitará toda la información pertinente disponible sobre la estructura primaria, secundaria y de orden superior, incluidas las modificaciones postraduccionales (por ejemplo, glicofomas) y otras modificaciones del principio activo.
- 3) Se incluirán detalles sobre la actividad biológica (es decir, la capacidad o habilidad específica de un medicamento para alcanzar un efecto biológico definido). Normalmente, la actividad biológica se determinará o se evaluará utilizando un método apropiado, fiable y cualificado. Se justificará la ausencia de tal determinación. Se reconoce que la amplitud de los datos de caracterización aumentará durante el desarrollo.

- 4) Se explicará el motivo por el que se han seleccionado los métodos utilizados para la caracterización y se justificará su adecuación.

IIIa.2A3.2. **Impurezas**

- 1) Se informará sobre las impurezas relacionadas con el proceso (por ejemplo, proteínas de células hospedadoras, ADN de células hospedadoras, residuos de los medios o lixiviables de columna) y relacionadas con el medicamento (por ejemplo, precursores, formas escindidas, productos de degradación o agregados). La información sobre las impurezas se proporcionará en forma cuantitativa e incluirá la cantidad máxima para la mayor dosis. En el caso de ciertas impurezas relacionadas con el proceso (por ejemplo, antiespumantes), podrá justificarse una estimación del aclaramiento.
- 2) Si se proporcionan solamente datos cualitativos para ciertas impurezas, deberá justificarse.

IIIa.2B. **Descripción del método de fabricación**

- 1) La descripción del método de fabricación que, conforme a lo establecido en el artículo 8, debe acompañar a la solicitud de autorización de comercialización se redactará de forma que ofrezca una idea clara del carácter de las operaciones efectuadas.
- 2) Se harán constar los nombres, las direcciones y las responsabilidades de cada fabricante, incluidos los contratistas, junto con cada lugar de fabricación propuesto o instalación que interviene en la fabricación, las pruebas y la liberación de lotes.
- 3) La descripción del proceso de fabricación incluirá, como mínimo:
 - a) las diversas fases de fabricación, incluida la producción del principio activo, y los pasos de purificación;
 - b) un diagrama de flujo del proceso con todos los pasos sucesivos, de forma que puedan evaluarse la reproducibilidad del proceso de fabricación y los riesgos de efectos adversos en los productos terminados, como la contaminación microbiológica;
 - c) en caso de fabricación continua, información completa sobre las precauciones tomadas para garantizar la homogeneidad y la constancia de cada lote del producto terminado. Se proporcionará información sobre cómo se define un lote y sobre los tamaños comerciales de lotes propuestos;
 - d) una relación de todas las sustancias y los distintos pasos en que se utilizan, incluidas las que no pueden recuperarse en el curso de la fabricación;
 - e) datos sobre la mezcla, con la composición cuantitativa de todas las sustancias utilizadas, incluido un ejemplo de lote de fabricación representativo;
 - f) una lista de las pruebas de control que se efectúen durante el proceso, con indicación de la etapa de fabricación durante la cual se realicen y los criterios de aceptación;
 - g) para los productos esterilizados en condiciones que no respondan a las de la farmacopea, detalles de los procesos de esterilización o asépticos utilizados.
- 4) Se facilitará una descripción, documentación y los resultados de los estudios de validación o evaluación para los pasos cruciales o las determinaciones críticas utilizados en el proceso de fabricación (por ejemplo, validación del proceso de esterilización o el procesamiento aséptico o el llenado) y se demostrará la validación del proceso de producción en su conjunto aportando los resultados de tres lotes consecutivos producidos con el método descrito.

IIIa.2C. **Producción y control de los materiales de partida**

- 1) A los efectos del presente punto, se entenderá por «materiales de partida» todos los componentes, incluidos los principios activos, utilizados en la producción del medicamento veterinario biológico. Los medios de cultivo utilizados para producir los principios activos se considerarán un solo material de partida.
- 2) Se presentará la composición cualitativa y cuantitativa siempre que las autoridades consideren que esta información es pertinente para la calidad del producto terminado y para cualquier riesgo que pudiera surgir.

- 3) Si se utilizan materiales de origen animal para preparar estos medios de cultivo, tendrá que indicarse la especie animal y el tejido utilizados, y se demostrará el cumplimiento de las monografías pertinentes, incluidas las generales, y de los capítulos generales de la Farmacopea Europea.
- 4) El solicitante suministrará documentación para demostrar que los materiales de partida, incluidos los materiales de siembra, las líneas celulares, los lotes de suero y demás materiales procedentes de especies animales por las que puedan transmitirse las EET, y la fabricación del medicamento veterinario se ajustan a los requisitos de la Nota explicativa sobre cómo minimizar los riesgos de transmisión de los agentes de las encefalopatías espongiformes animales a través de los medicamentos humanos y veterinarios, así como a los requisitos de la correspondiente monografía de la Farmacopea Europea.
- 5) Como justificante de cumplimiento podrán utilizarse los certificados de conformidad emitidos por la Dirección Europea de Calidad del Medicamento y la Asistencia Sanitaria, con referencia a la correspondiente monografía de la Farmacopea Europea.
- 6) El expediente contendrá las especificaciones, información sobre los estudios que se realizarán para el control de calidad de todos los lotes de materiales de partida y los resultados de un lote de todos los componentes utilizados, y se presentará de conformidad con las siguientes disposiciones.
- 7) Se presentarán certificados de análisis de los materiales de partida para demostrar el cumplimiento de las características técnicas definidas.
- 8) En todos los casos, las materias colorantes deberán reunir los requisitos que se establecen en la Directiva 2009/35/CE.
- 9) La utilización de antibióticos durante la producción, así como la de conservantes, cumplirán la Farmacopea Europea.
- 10) En el caso de excipientes nuevos, es decir, que se usan por primera vez en la Unión en un medicamento veterinario o por una nueva vía de administración, se darán los detalles de fabricación, caracterización y controles, con referencias en apoyo de los datos de seguridad tanto clínicos como no clínicos. En el caso de los colorantes, se considerarán suficientes las declaraciones de cumplimiento indicadas en la parte II.2C2, puntos 3 y 4.

IIIa.2C1. **Materiales de partida descritos en las farmacopeas**

- 1) Las monografías de la Farmacopea Europea serán aplicables a todos los materiales de partida que figuren en ella, salvo justificación adecuada.
- 2) Para las restantes sustancias, cada Estado miembro podrá exigir el cumplimiento de su farmacopea nacional en relación con los productos que se fabriquen en su territorio.
- 3) La descripción de los métodos de análisis podrá sustituirse por una referencia detallada a la farmacopea de que se trate.
- 4) Los estudios sistemáticos que se realicen en cada lote de materiales de partida se llevarán a cabo tal y como estén descritos en la solicitud de autorización de comercialización. Si se utilizan estudios distintos de los mencionados en una farmacopea, deberá demostrarse que los materiales de partida corresponden a las exigencias de calidad de dicha farmacopea.
- 5) Cuando las especificaciones u otras disposiciones incluidas en una monografía de la Farmacopea Europea o en la farmacopea de un Estado miembro puedan no ser suficientes para garantizar la calidad de la sustancia, las autoridades competentes podrán exigir al solicitante de la autorización de comercialización que presente especificaciones más apropiadas. Se informará de la presunta insuficiencia a las autoridades responsables de la farmacopea en cuestión.

IIIa.2C2. **Materiales de partida no descritos en una farmacopea**

IIIa.2C2.1. **Materiales de partida de origen biológico**

- 1) Cuando en la fabricación del medicamento veterinario se utilicen materiales de partida biológicos como microorganismos, tejidos de origen vegetal o animal, células o líquidos (incluida la sangre) de origen humano o animal, así como construcciones celulares biotecnológicas, se describirán y documentarán el origen, incluida la región geográfica, y los antecedentes de los materiales de partida. Se indicarán el origen, el estado de salud general y la situación inmunitaria de los animales utilizados para la producción, y se utilizarán conjuntos identificados de materiales de partida biológicos.

- 2) Se demostrará la ausencia de agentes extraños (bacterias, micoplasma, hongos y virus) con arreglo a la Farmacopea Europea para los materiales de siembra, incluidas las líneas celulares y los conjuntos de sueros, así como para los materiales de partida biológicos de los que proceden, cuando sea posible.
- 3) Se dará información sobre todas las sustancias de origen biológico utilizadas en cualquier fase del proceso de fabricación. Esa información incluirá la estrategia de fabricación, los procedimientos de purificación e inactivación, junto con su validación, y todos los procedimientos de control durante el proceso cuya finalidad sea asegurar la calidad, seguridad y constancia de los lotes del producto terminado, además de datos de las pruebas de control de contaminación realizadas con cada lote de la sustancia. Se indicará cualquier precaución especial que pueda ser necesaria durante el almacenamiento del material de partida y, en su caso, su período de validez.
- 4) Cuando se utilicen materiales de partida de origen animal o humano, se describirán las medidas que se han tomado para garantizar la ausencia de agentes extraños. Si se detecta o sospecha la presencia de agentes extraños, el material correspondiente se eliminará o se procesará con un tratamiento validado para reducir el riesgo de dicha presencia. Si, después del tratamiento, se detecta o sospecha tal presencia, el material correspondiente se utilizará únicamente cuando un procesamiento posterior del producto garantice la eliminación o inactivación de esos agentes; esta eliminación o inactivación de los agentes extraños deberá demostrarse.
- 5) Cuando se utilicen líneas celulares, deberá demostrarse que las características celulares se han mantenido inalteradas hasta el pase más alto utilizado en la producción.
- 6) En caso de materiales de partida procedentes de ingeniería genética, esta información incluirá aspectos como la descripción del origen de las células o cepas, la construcción del vector de expresión (denominación, origen, función del replicón, estimulador del promotor y otros elementos reguladores), control de la secuencia de ADN o ARN insertada correctamente, secuencias de oligonucleótidos del vector plasmídico en las células, plásmido utilizado para la cotransfección, genes adicionados o suprimidos, propiedades biológicas de la construcción final y los genes expresados, número de copias y estabilidad genética.
- 7) Cuando un medicamento veterinario contenga o consista en organismos modificados genéticamente, se adjuntarán también a la parte de la solicitud dedicada a la calidad los documentos exigidos de conformidad con la Directiva 2001/18/CE.
- 8) En caso necesario, deberán proporcionarse a las autoridades competentes muestras del material biológico de partida o de los reactivos utilizados en los métodos de ensayo, a fin de que puedan disponer la realización de los estudios necesarios de comprobación.

IIIa.2C2.2. **Materiales de partida de origen no biológico**

- 1) La descripción se presentará en forma de monografía con los siguientes encabezamientos:
 - a) denominación del material de partida que cumpla los requisitos de la parte IIIa.2A1, punto 4, irá acompañada por sus sinónimos comerciales o científicos;
 - b) descripción del material de partida, establecida de forma similar a la utilizada en las descripciones de la Farmacopea Europea;
 - c) función del material de partida;
 - d) métodos de identificación;
 - e) cualquier precaución que pueda ser necesaria durante el almacenamiento del material de partida y, en su caso, su período de validez.

IIIa.2D. **Pruebas de control efectuadas durante el proceso de fabricación**

- 1) El expediente incluirá detalles de las pruebas de control realizadas durante la producción, que se efectúan en fases intermedias de la fabricación, para verificar la constancia del proceso de fabricación y del producto final. Se establecerán especificaciones para cada prueba de control y se describirán los métodos analíticos. Se proporcionará la validación de las pruebas de control, salvo debida justificación.

- 2) En las especificaciones para los lotes del principio activo se definirán criterios de aceptación junto con las pruebas utilizadas para lograr un control suficiente de la calidad de dicho principio activo. Salvo debida justificación, se incluirá una prueba de actividad biológica. Se establecerán límites superiores para las impurezas, teniendo en cuenta las condiciones de seguridad. Se especificará la calidad microbiológica para el principio activo. Se demostrará la ausencia de agentes extraños (bacterias, micoplasma, hongos y virus) con arreglo a la Farmacopea Europea.
- 3) De conformidad con la Directiva 2010/63/UE y con el Convenio Europeo sobre Protección de los Animales Vertebrados Utilizados con Fines Experimentales y Otros Fines Científicos, las pruebas se realizarán de forma que se utilice el menor número de animales y se cause el menor dolor, sufrimiento, angustia o daño duradero. Se utilizarán pruebas alternativas *in vitro*, si las hay, cuando puedan sustituir o disminuir el uso de animales o reducir su sufrimiento.

IIIa.2E. **Pruebas de control del producto terminado**

IIIa.2E1 **Especificaciones del producto terminado**

En todas las pruebas deberán describirse de forma detallada las técnicas de análisis del producto terminado, de modo que sea posible la evaluación de calidad.

Cuando haya monografías adecuadas, si se utilizan procedimientos analíticos y límites distintos de los mencionados en las monografías de la Farmacopea Europea o, en su defecto, de la farmacopea de un Estado miembro, deberá demostrarse que el producto terminado, si se sometiera a control con arreglo a estas monografías, cumpliría los requisitos de calidad establecidos en dicha farmacopea para la forma farmacéutica correspondiente. La solicitud de autorización de comercialización presentará una relación de estas pruebas, que se realizarán con muestras representativas de cada lote del producto terminado. Se hará constar la frecuencia de las pruebas realizadas en el producto final a granel, en lugar de en el lote o los lotes preparados, si procede. Se justificará la frecuencia de las pruebas que no se lleven a cabo de forma sistemática. Se indicarán y justificarán los criterios de aceptación para la aprobación. Se proporcionará la validación de las pruebas de control que se realicen en el producto terminado.

Se establecerán límites superiores para las impurezas, teniendo en cuenta las condiciones de seguridad.

IIIa.2E2 **Descripciones del método y validación de pruebas de liberación**

1) Características generales

Los controles de las características generales se referirán, siempre que sea procedente, a la apariencia del producto terminado y a estudios físicos o químicos como el pH, la osmolalidad, etc. El solicitante deberá definir en cada caso las especificaciones de cada una de esas características con límites de confianza apropiados.

2) Identificación y prueba de potencia

En caso necesario, se realizará una prueba específica de identificación del principio activo. Cuando proceda, la prueba de identificación podrá combinarse con la prueba de potencia.

Se realizará una prueba de actividad o una prueba para la cuantificación del principio activo o una prueba para medir cuantitativamente la funcionalidad (actividad biológica o efecto funcional) que esté vinculada a las propiedades biológicas correspondientes, a fin de demostrar que cada lote contiene la potencia adecuada para garantizar su seguridad y eficacia.

Si los métodos fisicoquímicos no proporcionan suficiente información sobre la calidad del producto, será obligatorio un bioanálisis. Siempre que sea posible, en este bioanálisis deberán emplearse materiales de referencia y un análisis estadístico que permitan calcular los límites de confianza. Cuando esos controles no puedan realizarse en el producto terminado, será admisible que se lleven a cabo en una fase intermedia, lo más cerca posible del fin del proceso de fabricación.

Cuando se produzca degradación durante la fabricación del producto terminado, se indicarán las tasas aceptables máximas de degradación de cada producto y las totales inmediatamente después de la fabricación.

3) Identificación y determinación de los excipientes

En la medida de lo necesario, el excipiente o excipientes serán objeto, como mínimo, de pruebas de identificación. Los conservantes se presentarán obligatoriamente a una prueba de límite superior e inferior. Cualquier otro componente del excipiente que pueda producir una reacción adversa se presentará obligatoriamente a una prueba de límite superior. Si procede, deberá verificarse en el producto terminado la cantidad y la naturaleza del adyuvante y sus componentes, salvo justificación.

4) Pruebas de esterilidad y pureza

Se demostrará la ausencia de agentes extraños (bacterias, micoplasma, hongos y endotoxinas bacterianas cuando proceda) con arreglo a la Farmacopea Europea. Deberán realizarse pruebas adecuadas para demostrar la ausencia de contaminación por otras sustancias, según la naturaleza del medicamento veterinario biológico, el método y las condiciones de fabricación. Si con cada lote se realiza sistemáticamente un número menor de pruebas que las requeridas por la correspondiente monografía de la Farmacopea Europea, las pruebas que se lleven a cabo serán vitales para determinar el cumplimiento de los requisitos. Se demostrará que el medicamento veterinario biológico cumpliría los requisitos si se sometiera al conjunto de las pruebas de la monografía.

5) Humedad residual

Cada lote de producto liofilizado o en comprimido se presentará a una prueba de determinación de la humedad residual.

6) Volumen de llenado

Se llevarán a cabo pruebas adecuadas para demostrar el volumen de llenado correcto.

IIIa.2E3. **Normas o materiales de referencia**

Se proporcionará información sobre el proceso de fabricación utilizado para establecer el material de referencia. Si se han utilizado dos o más normas de referencia para una prueba concreta durante el desarrollo del producto, se facilitará un historial de cualificación en el que se describa cómo se mantuvo la relación entre las distintas normas.

Si se utilizan preparaciones y normas de referencia distintas de las indicadas en la Farmacopea Europea, se identificarán y se describirán detalladamente.

IIIa.2F. **Constancia entre lotes**

IIIa.2F1. **Principio activo**

Con el fin de garantizar que la calidad del principio activo es constante entre lotes y demostrar su conformidad con las especificaciones, se presentarán datos de lotes representativos.

IIIa.2F2. **Producto terminado**

Con el fin de garantizar que la calidad del medicamento es constante entre lotes y demostrar su conformidad con las especificaciones, se presentará un protocolo completo de tres lotes consecutivos representativos de la producción sistemática.

IIIa.2G. **Estudios de estabilidad**

1) Los estudios de estabilidad se refieren a la estabilidad del principio activo y del producto terminado, incluidos los disolventes, si procede. Si los principios activos se almacenan, se definirán las condiciones y la duración del almacenamiento sobre la base de los datos de estabilidad; estos pueden obtenerse bien mediante pruebas en los principios activos propiamente dichos o bien mediante las pruebas adecuadas en el medicamento terminado.

2) Deberán describirse las pruebas realizadas para determinar el período de validez, las condiciones recomendadas de almacenamiento y las especificaciones al final del período de validez que propone el solicitante. Estos estudios serán siempre en tiempo real; se llevarán a cabo en un mínimo de tres lotes representativos fabricados según el proceso de producción descrito y en productos almacenados en su recipiente final; incluirán estudios de estabilidad biológica y fisicoquímica, realizados a intervalos periódicos, del producto terminado hasta el final del período de validez alegado.

- 3) En las conclusiones figurarán los resultados de los análisis y se justificará el período de validez propuesto en todas las condiciones propuestas de almacenamiento. Los resultados obtenidos durante el estudio de estabilidad se tendrán en cuenta al definir las especificaciones apropiadas de formulación y liberación, a fin de garantizar la conformidad del medicamento con el período de validez alegado.
- 4) Cuando se trate de medicamentos que se administren con piensos, también se incluirá la información necesaria sobre el período de validez del producto en las diferentes fases de mezcla, cuando se mezcle con arreglo a las instrucciones de uso recomendadas.
- 5) Si un producto terminado tiene que ser reconstituido previamente a su administración, o se administra con el agua de bebida, se especificará el período de validez que se propone para el medicamento reconstituido según lo recomendado. Deberán presentarse datos que justifiquen el período de validez propuesto para el producto reconstituido.
- 6) Cuando se trate de envases multidosis, si procede, se presentarán los datos relativos a la estabilidad para justificar el período de validez del medicamento después de su primera apertura o utilización, y se definirán las especificaciones una vez abierto.
- 7) Cuando un producto terminado pueda dar lugar a productos de degradación, el solicitante declarará dichos productos, indicando los métodos de identificación y los procedimientos analíticos utilizados.
- 8) Los datos de estabilidad de medicamentos combinados podrán utilizarse, cuando se justifique debidamente, para los productos derivados que contengan uno o más de los mismos componentes.
- 9) Deberá demostrarse la eficacia del sistema de conservación utilizado. Para ello podrá ser suficiente la información sobre la eficacia de los conservantes en otros medicamentos veterinarios biológicos similares del mismo fabricante.

IIIa.2H. **Otra información**

El expediente podrá contener información sobre la calidad del medicamento veterinario biológico que no haya quedado cubierta en las partes IIIa.2 a IIIa.2G.

IIIa.3. **Parte 3: Documentación relativa a la seguridad (pruebas de seguridad y de residuos)**

- 1) Cada informe de estudio incluirá:
 - a) una copia del plan de estudio (protocolo);
 - b) una declaración de que se cumplen las buenas prácticas de laboratorio, en su caso;
 - c) una descripción de los métodos, instrumentos y materiales utilizados;
 - d) una descripción y una justificación del sistema de ensayo;
 - e) una descripción de los resultados obtenidos, lo suficientemente detallada para que puedan evaluarse críticamente con independencia de la interpretación del autor;
 - f) un análisis estadístico de los resultados, cuando proceda;
 - g) un comentario sobre los resultados, los efectos observados y no observados, y cualquier resultado inusual;
 - h) la denominación del laboratorio;
 - i) el nombre de la persona que haya dirigido el estudio;
 - j) firma y fecha;
 - k) el lugar y período de tiempo durante el cual se haya realizado el estudio;
 - l) una explicación de abreviaturas y códigos, estén o no aceptados a escala internacional;
 - m) una descripción de procedimientos matemáticos y estadísticos.

- 2) Podrán aceptarse estudios publicados si contienen una cantidad de datos y detalles suficientes para permitir una evaluación independiente. Las técnicas experimentales se describirán de tal forma que puedan reproducirse, y quien realice la investigación demostrará su validez. No se aceptarán como documentación válida resúmenes de estudios sobre los cuales no se disponga de informes detallados. Cuando la sustancia se haya evaluado con anterioridad para establecer su límite máximo de residuos (LMR) a fin de cumplir ciertos requisitos de seguridad, podrá hacerse referencia a los informes públicos europeos de evaluación de los LMR (EPMAR, por sus siglas en inglés). Si se hace referencia a los EPMAR, no será necesario presentar estudios ya evaluados durante la evaluación del LMR; solamente se facilitarán estudios nuevos que no estuvieran disponibles para la evaluación del LMR. Si la vía de exposición (por ejemplo, para el usuario) no es idéntica a la vía utilizada de conformidad con el Reglamento (UE) 2018/78, podrían necesitarse nuevos estudios.

IIIa.3A. **Pruebas de seguridad**

- 1) La documentación relativa a la seguridad será adecuada para evaluar lo siguiente:
 - a) la posible toxicidad del medicamento veterinario y los efectos peligrosos o no deseados que puedan producirse en la especie de destino en las condiciones de uso propuestas;
 - b) los posibles riesgos resultantes de la exposición de las personas al medicamento veterinario, por ejemplo durante su administración al animal;
 - c) los posibles riesgos medioambientales debidos al uso del medicamento veterinario.
- 2) En algunos casos podrá ser necesario someter a prueba los metabolitos del compuesto original, cuando constituyan los residuos en cuestión.
- 3) Un excipiente que se utilice por primera vez en un medicamento veterinario o con una vía de administración nueva deberá considerarse como un principio activo.
- 4) Se abordarán todas las secciones indicadas en la parte IIIa.3A. Según la naturaleza del medicamento, tal vez ciertas secciones no sean pertinentes y puedan omitirse estudios, cuando esté justificado.

IIIa.3A1. **Identificación exacta del medicamento y sus principios activos**

- a) denominación común internacional (DCI);
- b) nombre de la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (UIQPA);
- c) número CAS (Chemical Abstract Service);
- d) clasificación terapéutica, farmacológica y química;
- e) sinónimos y abreviaturas;
- f) fórmula estructural;
- g) fórmula molecular;
- h) peso molecular;
- i) grado de impureza;
- j) composición cualitativa y cuantitativa de las impurezas;
- k) descripción de las propiedades físicas;
- l) solubilidad en el agua y en los disolventes orgánicos expresada en g/l, con indicación de la temperatura;
- m) refracción de la luz, rotación óptica, etc.;
- n) formulación del producto.

IIIa.3A2. **Farmacología**

- 1) Los estudios farmacológicos resultan fundamentales para poner en evidencia los mecanismos por los que el medicamento veterinario produce sus efectos terapéuticos y, por consiguiente, se incluirán los estudios farmacológicos realizados con las especies animales de destino y, cuando proceda, con otras especies que no sean de destino. Se hará referencia, si procede, a estudios presentados en la parte 4 del expediente.

- 2) Los estudios farmacológicos también pueden ser de utilidad para el análisis de los fenómenos toxicológicos. Si un medicamento veterinario produce efectos farmacológicos exentos de toxicidad, o bien los efectos se logran con dosis inferiores a las tóxicas, habrá que tener en cuenta dichos efectos farmacológicos al evaluar la seguridad del medicamento veterinario.
- 3) Los pormenores de los estudios farmacológicos practicados con animales de laboratorio, así como la información pertinente relativa a los estudios clínicos realizados con el animal de destino, deberán preceder siempre a la documentación sobre la seguridad.

IIIa.3A2.1. **Farmacodinamia**

Se dará información sobre el mecanismo de acción de los principios activos, y sobre los efectos farmacodinámicos primarios y secundarios, que ayude a comprender cualquier efecto adverso que se produzca en los estudios con animales. En la parte 4A del expediente se declarará información detallada sobre las propiedades farmacodinámicas relacionadas con el efecto terapéutico.

IIIa.3A2.2. **Farmacocinética**

Se proporcionarán datos sobre el destino del principio activo y sus metabolitos en animales de laboratorio, entre los que figurarán la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción. Para determinar la exposición adecuada, los datos se cotejarán con los resultados de la relación dosis-efecto que figuran en los estudios farmacológicos y toxicológicos.

IIIa.3A3. **Toxicología**

- 1) La documentación toxicológica se ajustará a las directrices publicadas por la Agencia en cuanto al planteamiento general de la prueba y a los estudios particulares. Estas directrices incluyen los datos toxicológicos necesarios para establecer la seguridad para el usuario, y la evaluación de efectos adversos para los animales de destino y el medio ambiente.
- 2) Los estudios de toxicidad se llevarán a cabo con el principio activo, no con el medicamento formulado, a menos que se exija específicamente lo contrario.
- 3) Los estudios con animales se realizarán en cepas establecidas de animales de laboratorio para las cuales se disponga de datos históricos (preferiblemente).

IIIa.3A3.1. **Toxicidad por dosis única**

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

- a) los posibles efectos en la especie animal de destino tras una sobredosis aguda;
- b) los posibles efectos tras una administración accidental a personas;
- c) las dosis convenientes para el estudio de la administración repetida.

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

Los estudios que deban llevarse a cabo se seleccionarán de manera que den información sobre la seguridad para el usuario; por ejemplo, si se prevé una exposición sustancial del usuario del medicamento veterinario por inhalación o contacto cutáneo, se estudiarán estas vías de exposición.

IIIa.3A3.2. **Toxicidad por administración repetida**

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

Normalmente será suficiente el estudio de la toxicidad por administración repetida en una especie animal de experimentación. Este estudio podrá sustituirse por uno realizado en la especie animal de destino. La frecuencia y la vía de administración, así como la duración del estudio, se determinarán teniendo en cuenta las condiciones previstas de uso clínico o exposición del usuario. El solicitante justificará la envergadura y la duración de los estudios, así como las dosis escogidas.

IIIa.3A3.3. Tolerancia en la especie de destino

Se presentará un resumen de los signos de intolerancia que se hayan observado durante los estudios realizados con la especie de destino, normalmente con el producto terminado, de conformidad con los requisitos de la parte IIIa.4A4 (seguridad para la especie animal de destino). Se indicarán los estudios correspondientes, la dosis a la que se manifiesta la intolerancia, así como la especie y la raza de que se trate. Se detallará también cualquier alteración fisiológica imprevista. Los informes detallados de esos estudios se incluirán en la parte 4 del expediente.

IIIa.3A3.4. Efectos tóxicos en la función reproductora, incluida la teratogenicidad

1) Estudio de los efectos en la reproducción

En el caso de medicamentos que vayan a administrarse a animales destinados a la cría, se proporcionarán estudios sobre la seguridad para la función reproductora según las directrices VICH GL43. No se prevé la presentación de estudios sobre los efectos tóxicos en la función reproductora en animales de laboratorio para la evaluación de los efectos en el usuario.

2) Estudio de la teratogenicidad

En el caso de la evaluación de los efectos en la especie animal de destino, no se requieren estudios de la teratogenicidad para los medicamentos que vayan a administrarse exclusivamente a animales no destinados a la cría. Para otros medicamentos, se realizará un estudio de la teratogenicidad como mínimo en una especie, que podrá ser la especie de destino.

Para la evaluación de la seguridad del usuario, en todos los casos en que pueda preverse una exposición significativa del usuario se realizarán estudios estándar de teratogenicidad de conformidad con las pruebas normalizadas según las directrices establecidas (como VICH GL32 y de la OCDE).

IIIa.3A3.5. Genotoxicidad

Salvo debida justificación, se llevarán a cabo pruebas del potencial genotóxico que pongan de manifiesto los cambios que una sustancia puede causar en el material genético de las células. Se evaluarán las propiedades genotóxicas de toda sustancia que vaya a utilizarse por primera vez en un medicamento veterinario.

Los principios activos se presentarán normalmente a una serie estándar de pruebas de genotoxicidad de conformidad con las pruebas normalizadas según las directrices establecidas (como VICH GL23 y de la OCDE).

IIIa.3A3.6. Carcinogenicidad

Para decidir si es necesario realizar pruebas de carcinogenicidad se tendrán en cuenta los resultados de las pruebas de genotoxicidad, las relaciones entre estructura y actividad, y los resultados de las pruebas de toxicidad por administración repetida que puedan demostrar el potencial de alteraciones hiperplásicas o neoplásicas.

Se tendrá en cuenta cualquier especificidad de especie que se conozca del mecanismo de toxicidad, y cualquier diferencia del metabolismo entre las especies de laboratorio, las de destino y las personas.

Las pruebas de carcinogenicidad se realizarán de conformidad con las pruebas normalizadas según las directrices establecidas (como VICH GL28 y de la OCDE).

IIIa.3A3.7. Excepciones

Se deberá estudiar la absorción sistémica de los medicamentos veterinarios de uso tópico en la especie animal de destino. Si se demuestra que dicha absorción es desdeñable, se podrán omitir las pruebas de toxicidad por administración repetida, las de teratogenicidad y las de carcinogenicidad, a menos que:

- a) se prevea la ingestión del medicamento veterinario por parte del animal en las condiciones de uso establecidas, o
- b) se prevea la exposición del usuario del medicamento veterinario por vía oral en las condiciones de uso establecidas.

IIIa.3A4. Otros requisitos

IIIa.3A4.1. Estudios especiales

En caso de determinados grupos de sustancias, o si los efectos observados en estudios de administración repetida a los animales apuntan a variaciones de la inmunogenicidad, inmunotoxicidad, neurotoxicidad o a disfunciones endocrinas, por ejemplo, se requerirán otras pruebas, como estudios de sensibilización o ensayos de neurotoxicidad diferida. Según la naturaleza del medicamento, podrán necesitarse estudios adicionales para evaluar el mecanismo subyacente del efecto tóxico o del potencial de irritación.

En caso de medicamentos con los que pueda darse una exposición cutánea u ocular, se proporcionarán estudios de irritación y sensibilización. En general, esos estudios se llevarán a cabo con el producto terminado.

Al diseñar estos estudios y valorar sus resultados se tendrán en cuenta el estado de los conocimientos científicos y las directrices establecidas.

IIIa.3A4.2. Observaciones sobre el uso terapéutico en personas

Se facilitará información sobre si los principios farmacológicamente activos del medicamento veterinario tienen un uso terapéutico humano o no. En caso afirmativo, se recopilarán a partir de los estudios publicados todos los efectos observados en las personas (incluidas las reacciones adversas) y sus causas, en la medida en que puedan resultar importantes para valorar la seguridad del medicamento veterinario; si los componentes del medicamento veterinario no tienen o han dejado de tener un uso terapéutico humano por motivos de seguridad, se harán constar esos motivos cuando sean de acceso público.

IIIa.3A4.3. Aparición de resistencia y riesgo para las personas

Los requisitos de datos descritos en este punto se relacionan con sustancias antibacterianas y tal vez no sean plenamente aplicables a otros tipos de antimicrobianos (a saber, antivirales, antimicóticos y antiprotozoarios); en el caso de sustancias distintas de las antibacterianas para las cuales esté bien determinada la existencia de resistencia a los antimicrobianos, podrán seguirse los mismos requisitos, cuando corresponda.

Son necesarios los datos sobre la posible aparición de bacterias resistentes o determinantes de resistencia de interés para la salud humana que estén vinculados con el uso de medicamentos veterinarios. Especial importancia al respecto reviste el mecanismo de aparición y selección de dicha resistencia. En caso necesario, se propondrán medidas para limitar la aparición de resistencia con la utilización prevista del medicamento veterinario.

Los datos de resistencia de interés para el uso clínico del medicamento en animales de destino se abordarán de conformidad con la parte IIIa.4A2. Cuando proceda, se hará referencia a los datos establecidos en la parte IIIa.4A2.

- 1) En el caso de animales productores de alimentos, la evaluación del riesgo abordará:
 - a) la identificación de bacterias resistentes o determinantes de resistencia que puedan estar vinculados a enfermedades humanas (bacterias zoonóticas o comensales) y que estén seleccionados por el uso del medicamento veterinario antimicrobiano en los animales de destino (identificación del peligro);
 - b) la probabilidad de liberación de los peligros identificados de la especie animal de destino como resultado del uso del medicamento veterinario en cuestión;
 - c) la probabilidad de una exposición posterior de personas a los peligros identificados por vía alimentaria o contacto directo, y sus consecuencias para la salud humana (efectos adversos para la salud). Pueden consultarse orientaciones al respecto en las directrices VICH GL27 y de la UE.
- 2) En el caso de animales de compañía, el examen del riesgo para la salud humana o para la salud pública abordará:
 - a) la identificación de bacterias resistentes o determinantes de resistencia que puedan estar vinculados a enfermedades humanas y que estén seleccionados por el uso del medicamento veterinario antimicrobiano en los animales de destino;
 - b) una estimación de la exposición a bacterias zoonóticas y comensales en la especie animal de destino basada en las condiciones de uso del medicamento veterinario en cuestión;

c) un examen de la exposición posterior de personas a la resistencia a los antimicrobianos y sus consecuencias para la salud humana.

3) Se abordará la resistencia en el medio ambiente.

IIIa.3A5. Seguridad para el usuario

En esta sección sobre seguridad para el usuario se evaluarán los efectos encontrados desde la parte IIIa.3A hasta la parte IIIa.3A4, que se relacionarán con el tipo y grado de exposición humana al medicamento con objeto de formular las correspondientes advertencias para el usuario y demás medidas de gestión del riesgo.

La seguridad para el usuario se abordará de conformidad con las directrices del Comité de Medicamentos de Uso Veterinario.

IIIa.3A6. Evaluación del riesgo medioambiental

IIIa.3A6.1. Evaluación del riesgo medioambiental de medicamentos veterinarios que no contienen o no consisten en organismos modificados genéticamente

1) Se evaluará el riesgo medioambiental en busca de los posibles efectos nocivos del uso del medicamento veterinario y para determinar el riesgo de tales efectos. En la evaluación se especificará asimismo cualquier medida preventiva que pueda ser necesaria para reducir tal riesgo.

2) Esta evaluación consta de dos fases. La primera fase de la evaluación se realizará en todos los casos. Los detalles de la evaluación se presentarán según las directrices publicadas por la Agencia. Se indicará la posible exposición del medio ambiente al medicamento y el riesgo asociado con tal exposición, teniendo especialmente en cuenta los puntos siguientes:

- a) las especies animales de destino y la utilización propuesta;
- b) el modo de administración y, en particular, el grado probable de incorporación directa del producto al ecosistema;
- c) la posibilidad de que los animales tratados excreten al medio ambiente el medicamento, sus principios activos o sus metabolitos; su persistencia en las excretas;
- d) la eliminación de medicamentos veterinarios no utilizados u otros residuos.

3) En la segunda fase se investigarán de manera específica el destino y los efectos del medicamento en ecosistemas particulares, según las directrices publicadas por la Agencia. Se tendrán en cuenta la amplitud de la exposición del medio ambiente al medicamento y la información disponible sobre las propiedades fisicoquímicas, farmacológicas o toxicológicas de las sustancias en cuestión, incluidos los metabolitos en caso de riesgo detectado, que se haya obtenido durante la realización de las demás pruebas y los demás ensayos exigidos en virtud del presente Reglamento.

En el caso de los medicamentos destinados a especies productoras de alimentos, las sustancias persistentes, bioacumulables y tóxicas (PBT) o muy persistentes y muy bioacumulables (mPmB) se clasificarán según los criterios establecidos en el anexo XIII del Reglamento REACH y se evaluarán según las directrices para la evaluación de sustancias PBT y mPmB en medicamentos veterinarios publicadas por la Agencia.

IIIa.3A6.2. Evaluación del riesgo medioambiental de medicamentos veterinarios que contienen o consisten en organismos modificados genéticamente

1) Cuando un medicamento veterinario contenga o consista en organismos modificados genéticamente, se adjuntarán también a la solicitud los documentos establecidos en el artículo 2 y en la parte C de la Directiva 2001/18/CE.

2) Los posibles efectos adversos para la salud humana y el medio ambiente que puedan producirse mediante la transferencia de genes de organismos modificados genéticamente a otros organismos o que surjan de modificaciones genéticas se evaluarán con precisión caso por caso. Esa evaluación del riesgo medioambiental tiene como objetivo determinar y valorar posibles efectos adversos directos e indirectos, inmediatos o no, del organismo modificado genéticamente para la salud humana y el medio ambiente (incluidos vegetales y animales), y se llevará a cabo de conformidad con los principios del anexo II de la Directiva 2001/18/CE.

IIIa.3B. Pruebas de residuos

- 1) A efectos del presente punto, se aplicarán las definiciones del Reglamento (CE) n.º 470/2009.
- 2) El propósito de estudiar la eliminación de residuos de los tejidos comestibles o de los huevos, la leche y la miel (o la cera, si procede) procedentes de animales tratados es determinar en qué condiciones y hasta qué punto pueden persistir residuos en productos alimenticios procedentes de esos animales. Además, estos estudios permitirán determinar el tiempo de espera.
- 3) Cuando se trate de medicamentos veterinarios para animales productores de alimentos, la documentación relativa a los residuos deberá poner de manifiesto:
 - a) en qué medida y durante cuánto tiempo persisten residuos del medicamento veterinario o sus metabolitos en los tejidos comestibles del animal tratado o en su leche, huevos o miel (o cera, si procede);
 - b) que, para prevenir riesgos para la salud de los consumidores de productos alimenticios procedentes de animales tratados, es posible establecer un tiempo de espera razonable que pueda respetarse en condiciones prácticas de explotación;
 - c) que los métodos analíticos utilizados en el estudio de eliminación de residuos están lo suficientemente validados como para tener la certeza de que los datos presentados sobre los residuos son adecuados para establecer el tiempo de espera.

IIIa.3B1. Identificación del medicamento

Los medicamentos veterinarios utilizados en el estudio se identificarán mediante los siguientes datos:

- a) composición;
- b) resultados de pruebas físicas y químicas (potencia y pureza) de los lotes en cuestión;
- c) identificación del lote.

IIIa.3B2. Eliminación de los residuos

- 1) Estos estudios, que consisten en medir la velocidad de eliminación de los residuos en la especie animal de destino después de la última administración del medicamento veterinario, tienen por objeto permitir la determinación de los tiempos de espera necesarios para garantizar que en los productos alimenticios procedentes de animales tratados no queden residuos que puedan poner en peligro a los consumidores.
- 2) Se notificará la situación actual de los límites máximos de residuos para los componentes del medicamento veterinario en la especie de destino pertinente.
- 3) Los niveles de residuos presentes se determinarán en un número suficiente de momentos después de la última administración del medicamento veterinario a los animales de experimentación. Los estudios en mamíferos y aves se realizarán según las directrices VICH GL48 y otras directrices aplicables. Los estudios de residuos en la miel se realizarán según las directrices VICH GL56 y los de eliminación de residuos en especies acuáticas seguirán las directrices VICH GL57.
- 4) Con arreglo a la evaluación, se justificará el tiempo de espera propuesto.

IIIa.3B3. Método de análisis de residuos

- 1) Los estudios de eliminación de residuos, los métodos analíticos y su validación se realizarán de conformidad con las directrices VICH GL49.
- 2) La idoneidad del método analítico propuesto se valorará a la luz del estado de los conocimientos científicos y técnicos en el momento en que se presente la solicitud.

IIIa.4. **Parte 4: Documentación sobre la eficacia (estudios preclínicos y ensayos clínicos)**

IIIa.4A. **Estudios preclínicos**

Los estudios preclínicos tienen por objeto investigar la seguridad para el animal de destino y la eficacia del medicamento, y son necesarios para determinar la actividad farmacológica, las propiedades farmacocinéticas, la dosis, el intervalo de administración, la resistencia (si procede) y la tolerancia en el animal de destino del medicamento.

IIIa.4A1. **Farmacología**

IIIa.4A1.1. **Farmacodinamia**

- 1) Se caracterizarán los efectos farmacodinámicos de los principios activos del medicamento veterinario.
- 2) Se describirán de manera adecuada el mecanismo de acción y los efectos farmacológicos, incluidos los efectos secundarios (en su caso), en que se basa la aplicación recomendada. Por lo general se examinarán los efectos en las principales funciones corporales. Los resultados se expresarán de forma cuantitativa (por ejemplo, mediante curvas dosis-efecto o tiempo-efecto) y, en la medida de lo posible, comparándolos con los de una sustancia cuya actividad se conozca. Cuando se alegue una actividad mayor para un principio activo, se demostrará que la diferencia existe y es estadísticamente significativa.
- 3) Se estudiará cualquier efecto de las demás características de los medicamentos (como la vía de administración o la formulación) en la actividad farmacológica del principio activo.
- 4) Las técnicas experimentales, a menos que sean procedimientos normalizados, se describirán de forma tal que permitan su reproducción y que se pueda demostrar su validez. Los resultados de los métodos experimentales se expresarán claramente y se presentará el resultado de las comparaciones estadísticas.
- 5) Deberá investigarse igualmente, salvo justificación apropiada, toda modificación cuantitativa de los efectos que resulte de la administración repetida del producto.

IIIa.4A1.2. **Farmacocinética**

- 1) Se necesitan los datos farmacocinéticos básicos del principio activo en el contexto de la evaluación de la seguridad y la eficacia del medicamento veterinario para la especie de destino, en particular si se trata de un principio o una formulación nuevos.
- 2) Los objetivos de estudios farmacocinéticos en las especies animales de destino pueden dividirse en cuatro ámbitos principales:
 - a) la descripción de las características farmacocinéticas básicas (a saber, absorción, distribución, metabolismo y excreción) del principio activo incluido en la formulación;
 - b) el estudio de la relación entre la posología, la concentración plasmática y tisular con el paso del tiempo y los efectos farmacológicos, terapéuticos o tóxicos;
 - c) en su caso, la comparación de los parámetros farmacocinéticos entre diversas especies de destino y el estudio de posibles diferencias de especie que repercuten en la seguridad para la especie de destino y la eficacia del medicamento veterinario;
 - d) en su caso, la comparación de la biodisponibilidad como ayuda para relacionar la información sobre seguridad y eficacia entre productos, formas farmacéuticas, concentraciones o vías de administración diferentes, o para comparar el impacto de los cambios en la fabricación o la composición, incluso en formulaciones piloto y en el producto terminado.
- 3) En las especies animales de destino, los estudios farmacocinéticos son necesarios, por regla general, como complemento a los estudios farmacodinámicos para contribuir a establecer pautas posológicas efectivas (vía y lugar de la administración, dosis, intervalo de administración, número de administraciones, etc.). Pueden ser precisos otros estudios farmacocinéticos para establecer pautas posológicas según determinadas variables de población.

- 4) Cuando se hayan presentado estudios farmacocinéticos en la parte 3 del expediente, podrá hacerse referencia a ellos.
- 5) En el caso de combinaciones fijas, véase la sección IV.

IIIa.4A2. **Aparición de resistencia y riesgo para los animales**

- 1) Para los medicamentos veterinarios biológicos pertinentes (por ejemplo, sustancias con actividad antimicrobiana o antiparasitaria), se proporcionará información sobre la resistencia actual (si procede) y sobre la posible aparición de resistencia de interés clínico para la indicación alegada en la especie animal de destino. Si es posible, se presentará información sobre los mecanismos de resistencia, la base genética molecular de la resistencia y la tasa de transmisión de los determinantes de resistencia. Cuando proceda, se presentará información sobre corresistencia y resistencia cruzada. El solicitante propondrá medidas para limitar la aparición en los organismos de resistencia de interés clínico para la utilización prevista del medicamento veterinario.
- 2) Los datos de resistencia relacionados con el riesgo para las personas se abordarán en la parte 3 del expediente. Cuando proceda, se hará referencia a los datos establecidos en la parte 3 del expediente.

IIIa.4A3. **Determinación y confirmación de la dosis**

- 1) Se facilitarán los datos apropiados para justificar las propuestas relativas a la dosis, el intervalo de administración, la duración del tratamiento y posibles repeticiones del tratamiento.
- 2) En el caso de los estudios realizados en condiciones de campo, se facilitará la información correspondiente indicada en los estudios clínicos.

IIIa.4A4. **Tolerancia en la especie animal de destino**

- 1) Se estudiará la tolerancia local y sistémica del medicamento veterinario en la especie animal de destino. La finalidad de estos estudios de seguridad para la especie animal de destino es caracterizar los signos de intolerancia y establecer un margen adecuado de seguridad para las vías de administración recomendadas. Esto puede lograrse aumentando la dosis o la duración del tratamiento.
- 2) Los informes sobre los estudios contendrán detalles de todos los efectos farmacológicos previsibles y de todas las reacciones adversas. Estos estudios de seguridad para la especie animal de destino se realizarán de conformidad con las directrices de la VICH y las directrices pertinentes publicadas por la Agencia. También se puede obtener información sobre la seguridad en las especies de destino en otros estudios preclínicos y ensayos clínicos, además de en la bibliografía existente.

IIIa.4B. **Ensayos clínicos**

IIIa.4B1. **Principios generales**

- 1) Los ensayos clínicos se diseñarán, realizarán y comunicarán teniendo en cuenta las directrices de la VICH y las directrices pertinentes publicadas por la Agencia. Los datos procedentes de ensayos clínicos realizados fuera de la Unión podrán ser tomados en consideración al evaluar una solicitud de autorización de comercialización únicamente si los datos son suficientemente representativos de la situación en la Unión.
- 2) Salvo debida justificación, los datos experimentales, como los de ensayos exploratorios o piloto, o los resultados de planteamientos no experimentales deberán confirmarse mediante datos obtenidos en condiciones de campo normales.
- 3) La finalidad de los ensayos clínicos es examinar, en condiciones de campo, la seguridad para el animal de destino y la eficacia de un medicamento veterinario en condiciones normales de cría de animales o como parte de prácticas veterinarias normales. Con ellos se demostrará el efecto del medicamento veterinario tras la administración a la especie de destino siguiendo las pautas posológicas propuestas y por las vías de administración recomendadas. El diseño de los ensayos tendrá por objeto apoyar las indicaciones y tener en cuenta las posibles contraindicaciones en función de la especie, la edad, la raza y el sexo, las instrucciones de uso del medicamento veterinario y cualquier reacción adversa que pueda darse.
- 4) Todos los ensayos clínicos veterinarios se llevarán a cabo de conformidad con un protocolo de ensayo pormenorizado. En el caso de las formulaciones destinadas a su uso en ensayos clínicos veterinarios en la Unión, en el etiquetado deberá figurar de forma visible e indeleble la expresión «uso exclusivo en ensayos clínicos veterinarios».

- 5) Salvo debida justificación, los ensayos clínicos se realizarán con animales testigo (ensayos clínicos comparativos). Los resultados de eficacia obtenidos con el nuevo medicamento se compararán con los de las especies animales de destino a las que se haya administrado un medicamento veterinario autorizado en la Unión que haya demostrado un nivel aceptable de eficacia y que haya sido aprobado para las indicaciones propuestas y para uso en las mismas especies animales de destino, o un placebo o ningún tratamiento. Se informará de todos los resultados obtenidos, ya sean positivos o negativos.
- 6) Salvo debida justificación, en el diseño, el análisis y la evaluación del protocolo de ensayos clínicos se utilizarán principios estadísticos establecidos de conformidad con las directrices pertinentes publicadas por la Agencia.

IIIa.4B2. Documentación

En el expediente sobre la eficacia figurará toda la documentación preclínica y clínica, ya sea favorable o desfavorable para el medicamento veterinario, que permita una evaluación general objetiva de la relación beneficio-riesgo del medicamento.

IIIa.4B2.1. Resultado de los estudios preclínicos

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

- a) los estudios que pongan de manifiesto la actividad farmacológica;
- b) los estudios que evidencien los mecanismos farmacodinámicos responsables del efecto terapéutico;
- c) los estudios que demuestren el principal perfil farmacocinético;
- d) los estudios de seguridad para la especie animal de destino;
- e) los estudios que demuestren y confirmen la dosis (incluidos el intervalo de administración, la duración del tratamiento y posibles repeticiones del tratamiento);
- f) las pruebas e investigaciones sobre la resistencia, si procede.

Si durante la realización de las pruebas aparecen resultados inesperados, se describirán detalladamente. Además, en todos los informes sobre estudios preclínicos se incluirán los elementos siguientes:

- a) un resumen;
- b) un protocolo del estudio;
- c) una descripción detallada de los objetivos, el diseño y la realización que incluya los métodos, instrumentos y materiales utilizados, la identificación de los animales, su especie, edad, peso, sexo, número y raza o linaje, la posología, vía y pauta de administración;
- d) un análisis estadístico de los resultados;
- e) una presentación objetiva de los resultados obtenidos, de la que se deduzcan conclusiones sobre la eficacia y la seguridad para el animal de destino del medicamento veterinario.

Deberá justificarse la omisión de cualquiera de esos datos.

IIIa.4B2.2. Resultado de los ensayos clínicos

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

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

Respecto de las observaciones de cada ensayo clínico, se hará un resumen sinóptico de los ensayos y sus resultados, que incluirá:

- a) el número de animales testigo y de experimentación, tratados individual o colectivamente, desglosados por especie, raza o linaje, edad y sexo;
- b) el número de animales cuyo estudio haya sido interrumpido antes del final, y los motivos de dicha interrupción;

- c) para los animales testigo, la información siguiente:
 - i) si han sido o no sometidos a tratamiento,
 - ii) si han recibido un placebo,
 - iii) si han recibido otro medicamento veterinario autorizado en la Unión que haya demostrado un nivel aceptable de eficacia y que haya sido aprobado para las indicaciones propuestas y para uso en la misma especie animal de destino, o
 - iv) si han recibido el principio activo objeto de estudio según otra formulación o por otra vía;
- d) la frecuencia de las reacciones adversas observadas;
- e) observaciones relativas al efecto en la producción de los animales, si procede;
- f) los datos sobre los animales de experimentación que puedan presentar mayor riesgo en razón de su edad, modo de cría, alimentación o destino, o cuyo estado fisiológico o patológico requiera una atención especial;
- g) una evaluación estadística de los resultados.

La persona responsable de la investigación extraerá conclusiones generales sobre la eficacia y la seguridad para el animal de destino del medicamento veterinario en las condiciones de uso propuestas y, en particular, toda información relativa a las indicaciones y contraindicaciones, la posología y la duración media del tratamiento y, en su caso, las interacciones observadas con otros medicamentos veterinarios o aditivos de los piensos, así como las precauciones particulares que deban tomarse durante el tratamiento, y los signos clínicos de sobredosificación, cuando los haya.

SECCIÓN IIIb

REQUISITOS RELATIVOS A LOS MEDICAMENTOS VETERINARIOS INMUNOLÓGICOS

Los requisitos siguientes se aplicarán a los medicamentos veterinarios inmunológicos definidos en el artículo 4, punto 5, salvo indicación contraria en la sección IV.

IIIb.1. **Parte 1: Resumen del expediente**

Véase la sección I.

IIIb.2. **Parte 2: Documentación sobre calidad (información fisicoquímica, biológica y microbiológica)**

IIIb.2.A. **Descripción del producto**

IIIb.2.A1. **Composición cualitativa y cuantitativa**

- 1) Se entenderá por «composición cualitativa» de todos los componentes del medicamento veterinario inmunológico la designación o descripción de:
 - a) los principios activos;
 - b) los componentes de los adyuvantes;
 - c) los componentes de otros excipientes, independientemente de su naturaleza o cantidad, incluidos conservantes, estabilizantes, colorantes, correctores del sabor, agentes aromáticos, marcadores, etc.;
 - d) los disolventes de reconstitución suministrados conjuntamente.
- 2) Los datos indicados en el punto 1 irán acompañados de toda información útil sobre el acondicionamiento primario y, si procede, sobre el embalaje exterior y, en su caso, el tipo de cierre, junto con detalles sobre los dispositivos que se empleen para utilizar o administrar el medicamento veterinario inmunológico y que se suministren con él. Cuando el dispositivo no se suministre junto con el medicamento veterinario inmunológico, se dará sobre el mismo la información que sea precisa para evaluar el medicamento.
- 3) Sin perjuicio de lo dispuesto en el artículo 8, se entenderá por «terminología usual» para la designación de los componentes de los medicamentos veterinarios inmunológicos:

- a) cuando se trate de sustancias que figuren en la Farmacopea Europea o, en su defecto, en la farmacopea de uno de los Estados miembros, la denominación principal de la monografía correspondiente, que será obligatoria para todas estas sustancias, con referencia a la farmacopea de que se trate;
 - b) cuando se trate de otras sustancias, la denominación común internacional (DCI) recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), que podrá ir acompañada por otra denominación común o, en su defecto, la denominación científica exacta; las sustancias que carezcan de DCI o de denominación científica exacta se designarán mediante referencia a su origen y modo de obtención, completándose estos datos con cualquier otra observación de utilidad, en caso necesario;
 - c) para las materias colorantes, la designación por el indicativo «E» que les atribuye la Directiva 2009/35/CE.
- 4) Para proporcionar la composición cuantitativa de los principios activos de un medicamento veterinario inmunológico, será preciso especificar siempre que sea posible el número de organismos, su contenido proteico específico, la masa, el número de unidades internacionales (UI) o unidades de actividad biológica, bien sea por dosis o por unidad de volumen, y, por lo que respecta al adyuvante y a los componentes de los excipientes, la masa o el volumen de cada uno de ellos, teniendo debidamente en cuenta lo especificado en la parte IIb.2B.
- 5) Cuando se haya definido una unidad internacional de actividad biológica, se utilizará.
- 6) 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 haciendo constar la cantidad determinada por titrimetría o mediante pruebas de potencia del medicamento final.
- 7) La composición se hará constar en términos de cantidades mínimas y, si procede, con cantidades máximas.

IIIb.2A2. **Desarrollo farmacéutico**

- 1) Se explicarán los siguientes aspectos, entre otros:
- a) la elección de la composición y la elección de los componentes, especialmente en relación con la función prevista y la concentración de cada uno;
 - b) se justificará la inclusión de conservantes en la composición;
 - c) el acondicionamiento primario y la adecuación del recipiente y su sistema de cierre utilizados para el almacenamiento y la utilización del medicamento terminado. Se presentará un estudio sobre la interacción del medicamento terminado y el acondicionamiento primario en los casos en que el riesgo de dicha interacción se considere posible, especialmente cuando se trate de preparados inyectables;
 - d) otros materiales de envasado o embalaje exterior, si procede;
 - e) los tamaños propuestos para el envase en relación con la vía de administración, la posología y las especies de destino propuestas;
 - f) toda sobredosificación en la formulación para garantizar un mínimo de potencia o contenido de antígeno al final del período de validez, con su justificación;
 - g) la selección del proceso de fabricación del principio activo y el producto terminado;
 - h) se comentarán las diferencias entre los procesos de fabricación utilizados para producir los lotes destinados a ensayos clínicos y los procesos descritos en la solicitud de autorización de comercialización;
 - i) cuando se recomiende utilizar una prueba junto con el producto terminado (por ejemplo, un estudio de diagnóstico), se proporcionará la información pertinente sobre dicha prueba.
- 2) Esta explicación se justificará con datos científicos sobre el desarrollo farmacéutico.

IIIb.2B. Descripción del método de fabricación

- 1) La descripción del método de fabricación que, conforme a lo establecido en el artículo 8, debe acompañar a la solicitud de autorización de comercialización se redactará de forma que ofrezca una idea clara del carácter de las operaciones efectuadas, incluida la determinación de las etapas clave del proceso de producción.
- 2) La descripción del proceso de fabricación incluirá, como mínimo:
 - a) las diversas fases de fabricación (entre ellas, la producción del antígeno y los procesos de purificación) acompañadas de un diagrama de flujo del proceso de forma que puedan evaluarse la reproducibilidad del proceso de fabricación y los riesgos de efectos adversos en los productos terminados, como la contaminación microbiológica;
 - b) en caso de fabricación continua, información completa sobre las precauciones tomadas para garantizar la homogeneidad y la constancia de cada lote del producto terminado. Se proporcionará información sobre cómo se define un lote y sobre los tamaños comerciales de lotes propuestos;
 - c) una relación de todas las sustancias en los distintos pasos en que se utilizan, incluidas las que no pueden recuperarse en el curso de la fabricación;
 - d) datos sobre la mezcla, con la composición cuantitativa de todas las sustancias utilizadas, incluido un ejemplo de lote de fabricación representativo;
 - e) una lista de las pruebas de control que se efectúen durante el proceso, con indicación de la etapa de fabricación durante la cual se realicen;
 - f) para los productos esterilizados en condiciones que no respondan a las de la farmacopea, detalles de los procesos de esterilización o asépticos utilizados.
- 3) Se describirá y documentará la validación de todos los métodos de control utilizados en el proceso de fabricación, y se proporcionarán los resultados, salvo justificación. Se demostrarán la validación de etapas clave del proceso de producción y la validación del proceso de producción en su conjunto, aportando los resultados de tres lotes consecutivos producidos con el método descrito.

IIIb.2C. Producción y control de los materiales de partida

- 1) A los efectos de la presente parte, se entenderá por «materiales de partida» todos los componentes utilizados en la producción del medicamento veterinario inmunológico.
- 2) Los sistemas de adyuvantes preparados para usar disponibles en el mercado designados con una marca, así como los medios de cultivo utilizados para producir los principios activos y que consten de varios componentes, se considerarán un solo material de partida. No obstante, se presentará la composición cualitativa y cuantitativa siempre que las autoridades consideren que esta información es pertinente para la calidad del producto terminado y para cualquier riesgo que pudiera surgir.
- 3) Si se utilizan materiales de origen animal para preparar estos medios de cultivo o sistemas de adyuvantes, tendrá que indicarse la especie animal y el tejido utilizados, y se demostrará el cumplimiento de las monografías pertinentes, incluidas las generales, y de los capítulos generales de la Farmacopea Europea.
- 4) El solicitante suministrará documentación para demostrar que los materiales de partida, incluidos los materiales de siembra, las líneas celulares, los lotes de suero y demás materiales procedentes de especies animales por las que puedan transmitirse las EET, y la fabricación del medicamento veterinario se ajustan a los requisitos de la Nota explicativa sobre cómo minimizar los riesgos de transmisión de los agentes de las encefalopatías espongiiformes animales a través de los medicamentos humanos y veterinarios, así como a los requisitos de la correspondiente monografía de la Farmacopea Europea. Como justificante de cumplimiento podrán utilizarse los certificados de conformidad emitidos por la Dirección Europea de Calidad del Medicamento y la Asistencia Sanitaria, con referencia a la correspondiente monografía de la Farmacopea Europea.
- 5) El expediente contendrá las especificaciones, información sobre los estudios que se realizarán para el control de calidad de todos los lotes de materiales de partida y los resultados de un lote de todos los componentes utilizados, y se presentará de conformidad con los requisitos indicados en la presente parte.

- 6) Se presentarán certificados de análisis de los materiales de partida para demostrar el cumplimiento de las características técnicas definidas.
- 7) En todos los casos, las materias colorantes deberán reunir los requisitos que se establecen en la Directiva 2009/35/CE.
- 8) La utilización de antibióticos durante la producción y la inclusión de conservantes en la composición del producto terminado deberán justificarse y cumplir la Farmacopea Europea.
- 9) En el caso de excipientes nuevos, es decir, que se usan por primera vez en la Unión en un medicamento veterinario o por una nueva vía de administración, se darán los detalles de fabricación, caracterización y controles, con referencias en apoyo de los datos de seguridad tanto clínicos como no clínicos. En el caso de los colorantes, se considerarán suficientes las declaraciones de cumplimiento indicadas en la parte II.2C2, puntos 3 y 4.

IIIb.2C1. **Materiales de partida descritos en las farmacopeas**

- 1) Las monografías de la Farmacopea Europea serán aplicables a todos los materiales de partida que figuren en ella, salvo justificación adecuada.
- 2) Para las restantes sustancias, cada Estado miembro podrá exigir el cumplimiento de su farmacopea nacional en relación con los productos que se fabriquen en su territorio.
- 3) La descripción de los métodos de análisis podrá sustituirse por una referencia detallada a la farmacopea de que se trate.
- 4) Los estudios sistemáticos que se realicen en cada lote de materiales de partida se llevarán a cabo tal y como estén descritos en la solicitud de autorización de comercialización. Si se utilizan estudios distintos de los mencionados en una farmacopea, deberá demostrarse que los materiales de partida corresponden a las exigencias de calidad de dicha farmacopea.
- 5) Cuando las especificaciones u otras disposiciones incluidas en una monografía de la Farmacopea Europea o en la farmacopea de un Estado miembro puedan no ser suficientes para garantizar la calidad de la sustancia, las autoridades competentes podrán exigir al solicitante de la autorización de comercialización que presente especificaciones más apropiadas. Se informará de la presunta insuficiencia a las autoridades responsables de la farmacopea en cuestión.

IIIb.2C2. **Materiales de partida no descritos en una farmacopea**

IIIb.2C2.1. **Materiales de partida de origen biológico**

- 1) La descripción se presentará en forma de monografía.
- 2) La producción de vacunas se basará en un sistema de lotes de siembra y en líneas celulares bien establecidas, siempre que sea posible. Para la producción de medicamentos veterinarios inmunológicos consistentes en sueros, se indicarán el origen, el estado de salud general y la situación inmunitaria de los animales donantes y se utilizarán conjuntos identificados de materiales de partida biológicos.
- 3) Deberán describirse y documentarse el origen, incluida la región geográfica, y los antecedentes de los materiales de partida.
- 4) En caso de materiales de partida procedentes de ingeniería genética, esta información incluirá aspectos como la descripción del origen de las células o cepas, la construcción del vector de expresión (denominación, origen, función del replicón, estimulador del promotor y otros elementos reguladores), control de la secuencia de ADN o ARN insertada correctamente, secuencias de oligonucleótidos del vector plasmídico en las células, plásmido utilizado para la cotransfección, genes adicionados o suprimidos, propiedades biológicas de la construcción final y los genes expresados, número de copias y estabilidad genética.
- 5) Cuando un medicamento veterinario contenga o consista en organismos modificados genéticamente, se adjuntarán también a la parte de la solicitud dedicada a la calidad los documentos establecidos de conformidad con la Directiva 2001/18/CE.

- 6) Se comprobará la identidad de los materiales de siembra, las líneas celulares y el suero de partida para producción de antisueros, y se demostrará la ausencia de agentes extraños según la Farmacopea Europea.
- 7) Se dará información sobre todas las sustancias de origen biológico utilizadas en cualquier fase del proceso de fabricación. Esta información incluirá:
 - a) datos sobre el origen de los materiales;
 - b) datos sobre cualquier procesamiento, purificación o inactivación realizados, así como sobre la validación de esos procesos y los controles durante la fabricación;
 - c) datos de las pruebas de control de contaminación realizadas con cada lote de la sustancia.
- 8) Si se detecta o sospecha la presencia de agentes extraños, el material correspondiente se eliminará o se procesará con un tratamiento validado para reducir el riesgo de dicha presencia. Si, después del tratamiento, se detecta o sospecha tal presencia, el material correspondiente se utilizará únicamente cuando un procesamiento posterior del producto garantice la eliminación o inactivación de esos agentes; esta eliminación o inactivación de los agentes extraños deberá demostrarse.
- 9) Cuando se utilicen líneas celulares, deberá demostrarse que las características celulares se han mantenido inalteradas hasta el pase más alto utilizado en la producción.
- 10) En el caso de vacunas atenuadas, deberá proporcionarse una confirmación de la estabilidad de las características de atenuación de la siembra. A menos que una característica específica esté asociada a la atenuación (por ejemplo, marcador genético o estabilidad térmica), esto se consigue normalmente mediante la ausencia de reversión a la virulencia en la especie animal de destino.
- 11) En caso necesario, deberán proporcionarse a las autoridades competentes muestras del material biológico de partida o de los reactivos utilizados en los métodos de ensayo, a fin de que puedan disponer la realización de los estudios necesarios de comprobación.

IIIb.2C2.2. **Materiales de partida de origen no biológico**

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

- a) la denominación del material de partida que cumpla los requisitos de la parte IIIb.2A1, punto 3, irá acompañada por sus sinónimos comerciales o científicos;
- b) la descripción del material de partida, establecida de forma similar a la utilizada en las descripciones de la Farmacopea Europea;
- c) la función del material de partida;
- d) métodos de identificación;
- e) cualquier precaución que pueda ser necesaria durante el almacenamiento del material de partida y, en su caso, su período de validez.

IIIb.2D. **Pruebas de control efectuadas durante el proceso de fabricación**

- 1) El expediente incluirá detalles de las pruebas de control, realizadas en fases intermedias de la fabricación, para verificar la constancia del proceso de fabricación y del producto final. Se establecerán especificaciones para cada prueba de control y se describirán los métodos analíticos. Se proporcionará la validación de las pruebas de control en relación con los parámetros considerados críticos para el proceso de fabricación, salvo debida justificación.
- 2) Para las vacunas inactivadas o detoxificadas, se comprobarán durante cada ciclo de producción la inactivación o detoxificación lo antes posible una vez finalizadas y, en su caso, tras la neutralización, pero siempre antes de la siguiente fase de producción.
- 3) De conformidad con lo dispuesto en la Directiva 2010/63/UE y con el Convenio Europeo sobre Protección de los Animales Vertebrados Utilizados con Fines Experimentales y Otros Fines Científicos, las pruebas se realizarán de forma que se utilice el menor número de animales y se cause el menor dolor, sufrimiento, angustia o daño duradero. Se utilizarán pruebas alternativas *in vitro*, si las hay, cuando puedan sustituir o disminuir el uso de animales o reducir su sufrimiento.

IIIb.2E. Pruebas de control del producto terminado

- 1) En todas las pruebas deberán describirse de forma detallada las técnicas de análisis del producto terminado, de modo que sea posible la evaluación de calidad.
- 2) Cuando haya monografías adecuadas, si se utilizan procedimientos analíticos y límites distintos de los mencionados en las monografías de la Farmacopea Europea o, en su defecto, de la farmacopea de un Estado miembro, deberá demostrarse que el producto terminado, si se sometiera a control con arreglo a estas monografías, cumpliría los requisitos de calidad establecidos en dicha farmacopea para la forma farmacéutica correspondiente. La solicitud de autorización de comercialización presentará una relación de estas pruebas, que se realizarán con muestras representativas de cada lote del producto terminado. Se hará constar la frecuencia de las pruebas realizadas en la vacuna final a granel, en lugar de en el lote o los lotes preparados. Se indicarán y justificarán los límites de liberación. Se proporcionará la validación de las pruebas de control que se realicen en el producto terminado.
- 3) Se facilitará información sobre el establecimiento y la sustitución de material de referencia. Si se han utilizado dos o más normas de referencia, se facilitará un historial de cualificación en el que se describa cómo se mantuvo la relación entre las distintas normas.
- 4) Cuando exista, se utilizará material de referencia químico y biológico de la Farmacopea Europea. Si se utilizan otras preparaciones y normas de referencia, se identificarán y se describirán detalladamente.
- 5) De conformidad con lo dispuesto en la Directiva 2010/63/UE y con el Convenio Europeo sobre Protección de los Animales Vertebrados Utilizados con Fines Experimentales y Otros Fines Científicos, las pruebas se realizarán de forma que se utilice el menor número de animales y se cause el menor dolor, sufrimiento, angustia o daño duradero. Se utilizarán pruebas alternativas *in vitro*, si las hay, cuando puedan sustituir o disminuir el uso de animales o reducir su sufrimiento.
- 6) Características generales del producto terminado
Los controles de las características generales se referirán, siempre que sea procedente, a la apariencia y a estudios físicos o químicos como la conductividad, el pH, la viscosidad, etc. El solicitante deberá definir las especificaciones de cada una de esas características, con límites de aceptación apropiados.
- 7) Identificación de los principios activos
En caso necesario, se realizará una prueba específica de identificación. Cuando proceda, la prueba de identificación podrá combinarse con la prueba de título o potencia del lote.
- 8) Título o potencia de lote
El principio activo se cuantificará en cada lote para confirmar que cada uno de ellos contiene la potencia o el título apropiados que garanticen su seguridad y su eficacia.
- 9) Identificación y determinación de los adyuvantes
Deberán verificarse en el producto terminado la cantidad y la naturaleza del adyuvante y sus componentes, salvo justificación.
- 10) Identificación y determinación de los excipientes
En la medida de lo necesario, el excipiente o excipientes serán objeto, como mínimo, de pruebas de identificación.
Los conservantes se presentarán obligatoriamente a una prueba de límite superior e inferior. Cualquier otro componente del excipiente que pueda producir una reacción adversa se presentará obligatoriamente a una prueba de límite superior.
- 11) Pruebas de esterilidad y pureza
Se demostrará la ausencia de agentes extraños (bacterias, micoplasma, hongos y endotoxinas bacterianas, cuando proceda) para los productos administrados por vía parenteral con arreglo a la Farmacopea Europea. Para los productos que no sean líquidos administrados por vía no parenteral, cuando se justifique adecuadamente, podrá aceptarse el cumplimiento de un límite máximo de carga biológica en lugar de la prueba de esterilidad.

Deberán realizarse pruebas adecuadas para demostrar la ausencia de contaminación por agentes extraños u otras sustancias, según la naturaleza del medicamento veterinario inmunológico, el método y las condiciones de fabricación. Para demostrar la ausencia de agentes extraños se utilizará un planteamiento basado en el riesgo descrito en la Farmacopea Europea.

12) Humedad residual

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

13) Volumen de llenado

Se llevarán a cabo pruebas adecuadas para demostrar el volumen de llenado correcto.

IIIb.2F. **Constancia entre lotes**

Con el fin de garantizar que la calidad del medicamento es constante entre lotes y demostrar su conformidad con las especificaciones, se presentará un protocolo completo de tres lotes consecutivos representativos de la producción sistemática en el que figurarán los resultados de todas las pruebas realizadas durante la producción y con el producto terminado. Los datos de constancia de medicamentos combinados podrán utilizarse para los productos derivados que contengan uno o más de los mismos componentes.

IIIb.2G. **Estudios de estabilidad**

1) Los estudios de estabilidad se refieren a la estabilidad del principio activo y del producto terminado, incluidos los disolventes, si procede.

2) Deberán describirse las pruebas realizadas para determinar el período de validez, las condiciones recomendadas de almacenamiento y las especificaciones al final del período de validez que se hayan propuesto para el principio activo y el producto terminado. Estos estudios serán siempre en tiempo real.

Si los productos intermedios obtenidos en diversas fases del proceso de fabricación se almacenan, se justificarán adecuadamente las condiciones y la duración previstas del almacenamiento sobre la base de los datos de estabilidad disponibles.

3) Los estudios de estabilidad del producto terminado se llevarán a cabo en un mínimo de tres lotes representativos fabricados según el proceso de producción descrito y en productos almacenados en su recipiente final; incluirán estudios de estabilidad biológica y fisicoquímica, realizados a intervalos periódicos, del producto terminado hasta tres meses después del final del período de validez alegado.

4) En las conclusiones figurarán los resultados de los análisis y se justificará el período de validez propuesto en todas las condiciones propuestas de almacenamiento. Los resultados obtenidos durante el estudio de estabilidad se tendrán en cuenta al definir las especificaciones apropiadas de formulación y liberación, a fin de garantizar la conformidad del medicamento con el período de validez alegado.

5) Cuando se trate de medicamentos que se administren con piensos, también se incluirá la información necesaria sobre el período de validez del producto en las diferentes fases de mezcla, cuando se mezcle con arreglo a las instrucciones de uso recomendadas.

6) Si un producto terminado tiene que ser reconstituido previamente a su administración, o se administra con el agua de bebida, se especificará el período de validez que se propone para el medicamento reconstituido según lo recomendado. Deberán presentarse datos que justifiquen el período de validez propuesto para el producto reconstituido.

7) Los datos de estabilidad de medicamentos combinados podrán utilizarse, cuando se justifique debidamente, para los productos derivados que contengan uno o más de los mismos componentes.

8) Cuando se trate de envases multidosis, se presentarán los datos relativos a la estabilidad para justificar el período de validez del medicamento después de su primera apertura o utilización, y se definirán las especificaciones sobre el período de validez una vez abierto.

9) Deberá demostrarse la eficacia del sistema de conservación utilizado.

10) Para ello podrá ser suficiente la información sobre la eficacia de los conservantes en otros medicamentos veterinarios inmunológicos similares del mismo fabricante.

- 11) Si los principios activos se almacenan, se definirán las condiciones y la duración del almacenamiento sobre la base de los datos de estabilidad. Estos datos pueden obtenerse bien mediante pruebas en los principios activos propiamente dichos o bien mediante las pruebas adecuadas en el medicamento terminado.

IIIb.2H. **Otra información**

El expediente podrá contener información sobre la calidad del medicamento veterinario inmunológico que no haya quedado cubierta en la presente sección.

IIIb.3. **Parte 3: Documentación relativa a la seguridad (pruebas de seguridad y de residuos)**

IIIb.3A. **Requisitos generales**

- 1) La documentación relativa a la seguridad será adecuada para evaluar lo siguiente:
- a) la seguridad del medicamento veterinario inmunológico cuando se administre a la especie de destino y los efectos no deseados que puedan producirse en las condiciones de uso propuestas; esos efectos no deseados se evaluarán en relación con los posibles beneficios del medicamento;
 - b) los posibles efectos nocivos para las personas de los residuos del medicamento veterinario o de la sustancia en productos alimenticios obtenidos de los animales tratados;
 - c) los posibles riesgos resultantes de la exposición de las personas al medicamento veterinario, por ejemplo durante su administración al animal;
 - d) los posibles riesgos medioambientales debidos al uso del medicamento veterinario.
- 2) Los estudios preclínicos se llevarán a cabo de conformidad con los requisitos de las buenas prácticas de laboratorio.
- Los estudios que no cumplan las buenas prácticas de laboratorio podrán aceptarse si se trata de estudios sobre especies que no son las de destino o estudios en los que se evalúen las propiedades inmunológicas, biológicas o genéticas de las cepas vacunales, en condiciones adecuadamente controladas. Los demás casos deberán justificarse.
- 3) Todos los ensayos de seguridad se realizarán con arreglo a un protocolo pormenorizado que deberá consignarse por escrito antes de iniciar el ensayo. Durante la elaboración de todo protocolo de ensayo y a lo largo de la realización de este, se tendrá en cuenta en todo momento el bienestar de los animales de experimentación, aspecto que será objeto de supervisión veterinaria.
- 4) Se exigirán sistemáticamente procedimientos escritos preestablecidos referentes a la organización, realización, recopilación de datos, documentación y comprobación de los ensayos de seguridad.
- 5) Los ensayos clínicos (ensayos de campo) se llevarán a cabo de conformidad con los principios establecidos de buenas prácticas clínicas. Toda desviación deberá justificarse.
- 6) Los estudios de seguridad cumplirán los requisitos pertinentes de la Farmacopea Europea. Toda desviación deberá justificarse.
- 7) Los estudios de seguridad se realizarán en la especie de destino. La dosis que debe utilizarse será la cantidad del producto que debe recomendarse para el uso, y el lote utilizado para la prueba de seguridad se tomará de un lote o lotes producidos según el proceso de fabricación descrito en la parte 2 de la solicitud.
- 8) Para las pruebas de laboratorio descritas en las secciones B.1, B.2 y B.3, la dosis del medicamento veterinario será la que contenga el nivel máximo del título, el contenido de antígeno o la potencia. En caso necesario podrá ajustarse la concentración del antígeno para lograr la dosis requerida.
- 9) La seguridad de un medicamento veterinario inmunológico deberá demostrarse para cada categoría de especie animal de destino para la que se recomiende su uso, mediante cada vía y modo de administración recomendados y siguiendo la pauta de administración propuesta. Podrá utilizarse el caso más desfavorable posible para la vía y el modo de administración si existe justificación científica para ello.

- 10) En el caso de medicamentos veterinarios inmunológicos que contengan organismos vivos, en la sección B.6 se incluyen requisitos especiales.
- 11) Los datos y documentos que acompañen a una solicitud de autorización de comercialización se presentarán conforme a los requisitos para los estudios preclínicos y los ensayos clínicos descritos en la parte IIIb.4B, punto 4, y en la parte IIIb.4C, punto 3.

IIIb.3B. Estudios preclínicos

- 1) Seguridad de la administración de una sola dosis

El medicamento veterinario inmunológico se administrará a la dosis recomendada, y por cada vía y modo de administración recomendados, a animales de cada especie y categoría en las que se prevea utilizarlo (por ejemplo, animales de la edad mínima o hembras gestantes, según corresponda).

Los animales se observarán y examinarán diariamente para detectar posibles signos de reacciones generalizadas y locales hasta que ya no pueda preverse reacción alguna pero, en todos los casos, durante un período mínimo de catorce días a partir de la última administración. Cuando corresponda, esos estudios incluirán exámenes detallados microscópicos y macroscópicos detallados 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.

Este estudio puede formar parte del estudio de administración repetida de una dosis establecido en el punto 3, o bien omitirse si el estudio de sobredosis establecido en el punto 2 no pone de manifiesto signos importante de reacción generalizada o local. De omitirse, las reacciones generalizadas o locales observadas en el estudio de sobredosis se tomarán como base para describir la seguridad del producto en el resumen de las características del medicamento.

- 2) Seguridad de una sola administración de una sobredosis

Solamente los medicamentos veterinarios inmunológicos que contengan microorganismos vivos han de someterse a la prueba de la sobredosis.

Se administrará una sobredosis del medicamento veterinario inmunológico, compuesta normalmente por diez dosis, por cada vía y cada modo recomendados de administración a animales de las categorías más sensibles de las especies de destino, a menos que esté justificado seleccionar la vía más sensible de varias similares. En el caso de los medicamentos veterinarios inmunológicos administrados por inyección, se elegirán las dosis, las vías y los modos de administración para tener en cuenta el volumen máximo que puede administrarse en cualquier punto único de inyección.

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

Cuando corresponda, esos estudios incluirán exámenes detallados microscópicos y macroscópicos del lugar de la inyección, realizados tras la muerte del animal, si no se han hecho para el punto 1.

- 3) Seguridad de la administración repetida de una sola dosis

En el caso de los medicamentos veterinarios inmunológicos que deben administrarse más de una vez, como parte del sistema básico de administración, será preciso estudiar la administración repetida de una sola dosis para poner de manifiesto los posibles efectos adversos inducidos por dicha administración.

La prueba se llevará a cabo en las categorías más sensibles de las especies de destino (como determinadas razas o categorías de edad), utilizando cada vía y cada modo de administración recomendados.

El número de administraciones no será inferior al número máximo recomendado; en el caso de las vacunas, se tendrá en cuenta el número de administraciones para la primovacunación y la primera revacunación.

El intervalo entre administraciones puede ser más breve que el indicado en el resumen de las características del medicamento. Se justificará el intervalo elegido en relación con las condiciones de uso propuestas.

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

4) Examen de la función reproductora

Se tendrá en cuenta un examen de la función reproductora cuando el medicamento veterinario inmunológico vaya a administrarse o pueda usarse en hembras gestantes o aves de puesta y cuando haya datos que sugieran que el material de partida del que deriva el producto pueda ser un factor de riesgo.

Se estudiará la función reproductora de machos y de hembras gestantes y no gestantes con la dosis recomendada y por la vía y el modo de administración más sensibles.

En el caso de medicamentos veterinarios inmunológicos que estén recomendados para hembras gestantes, el examen de la función reproductora abordará la seguridad de la administración durante todo el período de gestación o durante el período de gestación específico que refleje el uso al que esté destinado el producto.

El período de observación se ampliará hasta el parto a fin de investigar posibles efectos nocivos en la progenie, incluidos los efectos teratogénicos y abortivos.

Esos estudios podrán formar parte de los estudios de seguridad descritos en los puntos 1, 2 y 3 o de los ensayos de campo previstos en la parte IIIb.3C.

5) Examen de la función inmunitaria

Cuando el medicamento veterinario inmunológico pueda afectar negativamente a la respuesta inmunitaria del animal vacunado o su progenie, deberán realizarse estudios adecuados de la función inmunitaria.

6) Requisitos especiales para las vacunas atenuadas

1) Transmisión de la cepa vacunal

Se investigará la transmisión de la cepa vacunal desde los animales de destino vacunados hacia los no vacunados, por la vía de administración recomendada que con más probabilidad pueda dar lugar a la transmisión. Además, podrá ser necesario investigar la transmisión a especies animales no destinatarias que puedan ser muy sensibles a la cepa de la vacuna atenuada. Se proporcionará una evaluación del número de pases entre animales susceptibles de ocurrir en condiciones normales de uso y sus posibles consecuencias.

2) Distribución en el animal vacunado

Se investigará la presencia del microorganismo en las heces, orina, leche, huevos y secreciones orales, nasales y de otro tipo, según proceda. Además, podrá ser necesario realizar estudios sobre la distribución de la cepa vacunal en el cuerpo, prestando especial atención a los lugares favoritos de replicación del microorganismo. En el caso de las vacunas atenuadas contra zoonosis, en el sentido de la Directiva 2003/99/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, destinadas a animales productores de alimentos, dichos estudios tendrán particularmente en cuenta la persistencia del microorganismo en el lugar de inyección.

3) Aumento de la virulencia

El aumento de la virulencia o la reversión a la virulencia se investigará con la semilla primaria. Si no se dispone de semilla primaria en cantidad suficiente, se investigará con material procedente del pase menos atenuado utilizado para la producción. Se justificará el uso de otro pase. La vacunación inicial se realizará por la vía y el modo de administración que puedan producir con mayor probabilidad un aumento de la virulencia que apunte a la reversión a la virulencia. Se llevarán a cabo pases seriados en cinco grupos de animales de la especie de destino, salvo que esté justificado hacer más pases o que el microorganismo desaparezca antes de los animales de experimentación. Si el microorganismo no se replica adecuadamente, se llevarán a cabo tantos pases como sea posible en la especie de destino.

4) Propiedades biológicas de la cepa vacunal

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

En el caso de vacunas que contengan organismos modificados genéticamente atenuados, cuando el producto de un gen foráneo se incorpore en la cepa en forma de proteína estructural, se abordará el riesgo de alteración del tropismo o la virulencia de la cepa y, si es necesario, se realizarán pruebas específicas.

- 5) Recombinación o redistribución genómica de las cepas
- Se evaluará la probabilidad de recombinación o redistribución genómica con cepas silvestres o de otro tipo y se comentarán las consecuencias de tales eventos.
- 7) Seguridad para el usuario
- En esta sección se comentarán los efectos encontrados desde la parte IIIb.3A hasta la parte IIIb.3B, que se relacionarán con el tipo y grado de exposición humana al medicamento con objeto de formular las correspondientes advertencias para el usuario y demás medidas de gestión del riesgo.
- La seguridad para el usuario se abordará de conformidad con las directrices pertinentes publicadas por la Agencia.
- 8) Interacciones
- Si en el resumen de las características del medicamento hay una declaración de compatibilidad con otros medicamentos veterinarios, se investigará la seguridad de la asociación. Se describirán otras interacciones conocidas con medicamentos veterinarios.

IIIb.3C. **Ensayos clínicos**

Salvo debida justificación, los resultados de estudios preclínicos se completarán con datos de ensayos clínicos realizados con lotes representativos del proceso de fabricación descrito en la solicitud de autorización de comercialización. En los mismos ensayos clínicos pueden investigarse tanto la seguridad como la eficacia.

IIIb.3D. **Evaluación del riesgo medioambiental**

- 1) Se evaluará el riesgo medioambiental en busca de los posibles efectos nocivos del uso del medicamento veterinario y para determinar el riesgo de tales efectos. En la evaluación se especificará asimismo cualquier medida preventiva que pueda ser necesaria para reducir tal riesgo.
- 2) Esta evaluación consta de dos fases. La primera fase de la evaluación se realizará en todos los casos. Los detalles de la evaluación se presentarán según las directrices publicadas por la Agencia. Se indicará la posible exposición del medio ambiente al medicamento y el riesgo asociado con tal exposición, teniendo especialmente en cuenta los puntos siguientes:
- las especies animales de destino y la utilización propuesta;
 - la vía y el modo de administración y, en particular, el grado probable de incorporación directa del producto al ecosistema;
 - la posibilidad de que el medicamento o sus principios activos pasen de los animales tratados al medio ambiente, y su persistencia en las excretas o las secreciones;
 - la eliminación de medicamentos no utilizados u otros residuos.
- 3) En el caso de cepas de vacunas atenuadas posiblemente zoonóticas, se evaluará el riesgo para las personas.
- 4) Cuando las conclusiones de la primera fase apunten a un posible riesgo del medicamento para el medio ambiente, el solicitante pasará a la segunda fase e investigará el riesgo que podría constituir el medicamento veterinario para el medio ambiente. Cuando sea necesario, se realizarán estudios complementarios sobre las repercusiones del medicamento (en el suelo, las aguas, el aire, los sistemas acuáticos o los organismos que no sean de destino).
- 5) En el caso de las vacunas de ADN, un problema de seguridad específico es el riesgo de migración del ADN a tejido gonadal y la potencial transferencia del ADN a la línea germinal de animales machos y hembras vacunados, con la posibilidad subsiguiente de transmisión a la descendencia. El solicitante evaluará y explicará los posibles riesgos que esos medicamentos veterinarios inmunológicos puedan plantear para la salud humana y el medio ambiente (incluidos vegetales y animales). Si se detectan posibles riesgos, se llevarán a cabo investigaciones sobre las repercusiones de la vacuna según se utilice en animales de compañía o en animales productores de alimentos, a fin de proporcionar información al respecto.

IIIb.3E. Evaluación de los medicamentos veterinarios que contienen o consisten en organismos modificados genéticamente

- 1) Cuando un medicamento veterinario contenga o consista en organismos modificados genéticamente, se adjuntarán también a la solicitud los documentos establecidos en el artículo 2 y en la parte C de la Directiva 2001/18/CE y en las directrices específicas sobre organismos modificados genéticamente.
- 2) Los posibles efectos adversos para la salud humana y el medio ambiente que puedan producirse mediante la transferencia de genes de organismos modificados genéticamente a otros organismos o que surjan de modificaciones genéticas se evaluarán con precisión caso por caso. Esa evaluación del riesgo medioambiental tiene como objetivo determinar y valorar posibles efectos adversos directos e indirectos, inmediatos o no, del organismo modificado genéticamente para la salud humana y el medio ambiente (incluidos vegetales y animales), y se llevará a cabo de conformidad con los principios del anexo II de la Directiva 2001/18/CE.

IIIb.3F. Pruebas de residuos que deben incluirse en los estudios preclínicos

- 1) En el caso de medicamentos veterinarios inmunológicos, normalmente no será necesario realizar un estudio de residuos.
- 2) Cuando los antibióticos, adyuvantes, conservantes o cualquier otro excipiente se utilicen en la fabricación de medicamentos veterinarios inmunológicos destinados a especies productoras de alimentos o se incluyan en el producto terminado, se tendrá en cuenta la posibilidad de exposición de los consumidores a residuos en los productos alimenticios procedentes de animales tratados, así como el cumplimiento de la legislación sobre los límites máximos de residuos. Se abordarán las implicaciones que su posible presencia en el medicamento terminado tenga para la seguridad de los consumidores.
- 3) En el caso de vacunas atenuadas para enfermedades zoonóticas bien establecidas, además de los estudios de distribución tal vez sea necesario determinar la presencia de microorganismos residuales en el lugar de la inyección. En caso necesario, habrá que investigar los efectos de tales residuos.
- 4) Se presentará una propuesta de tiempo de espera y se comentará su validez en relación con los estudios de residuos que se hayan realizado.

IIIb.4. Parte 4: Documentación sobre la eficacia (estudios preclínicos y ensayos clínicos)**IIIb.4A. Requisitos generales**

- 1) Se respetarán los siguientes requisitos generales:
 - a) los estudios de eficacia cumplirán los requisitos generales de la Farmacopea Europea; toda desviación deberá justificarse;
 - b) la persona que realice la investigación necesita definir durante el diseño del estudio el parámetro primario en el que se basará para determinar la eficacia, parámetro que no cambiará una vez terminado el estudio;
 - c) el análisis estadístico previsto se describirá detalladamente en los protocolos del estudio;
 - d) la selección de los antígenos o cepas vacunales deberá basarse en datos epizooticos;
 - e) los estudios de eficacia realizados en el laboratorio serán estudios comparativos, con animales testigo no tratados, salvo que ello no sea posible por razones de bienestar animal y que la eficacia pueda demostrarse de otro modo.

- 2) En general, los estudios preclínicos se confirmarán con ensayos realizados en condiciones de campo.

Cuando los estudios preclínicos confirmen plenamente las alegaciones formuladas en el resumen de las características del medicamento, no será necesario realizar ensayos en condiciones de campo.

Salvo debida justificación, los resultados de estudios preclínicos se completarán con datos de ensayos clínicos realizados con lotes representativos del proceso de fabricación descrito en la solicitud de autorización de comercialización. En los mismos ensayos clínicos pueden investigarse tanto la seguridad como la eficacia.

- 3) Todos los ensayos se describirán de manera pormenorizada para que las autoridades competentes puedan evaluarlos adecuadamente. Se demostrará la validez de todas las técnicas utilizadas en el ensayo.
- 4) Se indicarán todos los resultados obtenidos, tanto si son favorables como si no:
 - a) La eficacia de un medicamento veterinario inmunológico deberá demostrarse para cada categoría de especie animal de destino para la que se recomiende su uso, mediante cada vía y modo de administración recomendados y siguiendo la pauta de administración propuesta. Salvo debida justificación, el comienzo y la duración de la inmunidad se establecerán y confirmarán por datos procedentes de los ensayos.
 - b) Si procede, se evaluará adecuadamente la influencia que tienen los anticuerpos adquiridos pasivamente procedentes de la madre sobre la eficacia de una vacuna cuando esta se administre a animales en una edad en la que todavía exista inmunidad procedente de la madre.
 - c) Deberá demostrarse la eficacia de cada uno de los componentes de los medicamentos veterinarios inmunológicos multivalentes o asociados. Si se recomienda administrar el medicamento en asociación con otro medicamento veterinario o al mismo tiempo, será necesario demostrar la eficacia de esa asociación mediante estudios apropiados. Se describirán las interacciones conocidas con otros medicamentos veterinarios.
 - d) Siempre que un medicamento forme parte de un programa de vacunación recomendado por el solicitante, deberá demostrarse el efecto de sensibilización o de recuerdo o la aportación del medicamento veterinario inmunológico a la eficacia del conjunto del programa.
 - e) La dosis que debe utilizarse será la cantidad del producto que debe recomendarse para el uso, y el lote utilizado para el estudio de eficacia se tomará de un lote o lotes producidos según el proceso de fabricación descrito en la parte 2 de la solicitud.
 - f) Si se trata de medicamentos veterinarios inmunológicos de diagnóstico administrados a los animales, el solicitante deberá indicar cómo hay que interpretar las reacciones al producto.
 - g) Para las vacunas destinadas a diferenciar entre animales vacunados e infectados (vacunas marcadoras) cuya declaración de eficacia se base en estudios de diagnóstico *in vitro*, se proporcionarán suficientes datos de dichos estudios para poder evaluar adecuadamente lo declarado sobre las propiedades marcadoras.

IIIb.4B. Estudios preclínicos

- 1) En principio, la demostración de la eficacia deberá realizarse en condiciones de laboratorio perfectamente controladas mediante una prueba de provocación tras la administración del medicamento veterinario inmunológico al animal de destino en las condiciones de uso recomendadas. Siempre que sea posible, las condiciones en que se realiza la prueba de provocación reflejarán las condiciones naturales de la infección. Se dará información detallada de la cepa utilizada en la provocación y su pertinencia.
- 2) En el caso de las vacunas atenuadas, el medicamento utilizado para el estudio de eficacia se tomará de un lote o lotes que contengan el título o la potencia mínimos. En los demás casos, se utilizará un medicamento tomado de lotes con el contenido activo o la potencia mínimos previstos al final del período de validez, salvo justificación.
- 3) Si es posible, se especificará y documentará el mecanismo inmunitario (humoral o mediado por células, inmunoglobulinas generales o locales) que se desencadena tras la administración del medicamento veterinario inmunológico a la especie de destino por la vía de administración recomendada.
- 4) En cada estudio preclínico se hará constar lo siguiente:
 - a) un resumen;
 - b) una declaración de que se cumplen las buenas prácticas de laboratorio correspondientes a los estudios preclínicos, en su caso;
 - c) la denominación del organismo que ha realizado los estudios;

- d) un protocolo experimental detallado con una descripción de los métodos, instrumentos y materiales utilizados, datos como la especie, raza o linaje de los animales, categorías de animales, su procedencia, identificación y número, condiciones de alojamiento y alimentación (especificando, entre otros aspectos, si estaban libres de patógenos específicos o de anticuerpos específicos, o la naturaleza y cantidad de cualquier aditivo de los piensos), dosis, vía, plan y fechas de administración, descripción y justificación de los métodos estadísticos utilizados;
- e) en caso de animales testigo, si han recibido un placebo o no han recibido tratamiento;
- f) en el caso de los animales tratados, si procede, si han recibido el producto en estudio u otro medicamento autorizado en la Unión;
- g) todas las observaciones generales e individuales y los resultados obtenidos (con medias y desviaciones estándar), tanto si son favorables como desfavorables. Se incluirá una descripción de los datos lo suficientemente detallada como para que puedan evaluarse críticamente con independencia de la interpretación del autor. Los datos individuales se presentarán en forma de cuadros. A modo de explicación e ilustración, los resultados podrán ir acompañados por reproducciones de registros, fotomicrografías, etc.;
- h) la naturaleza, frecuencia y duración de las reacciones adversas observadas;
- i) el número de animales cuyo estudio haya sido interrumpido antes del final, y los motivos de dicha interrupción;
- j) un análisis estadístico de los resultados, cuando lo exija el programa del estudio, y discrepancias entre los datos;
- k) aparición y curso de cualquier enfermedad intercurrente;
- l) todos los detalles relativos a los medicamentos veterinarios (distintos del producto en estudio) cuya administración haya sido necesaria durante el estudio;
- m) cualquier otra observación y desviación respecto del protocolo, y sus posibles repercusiones sobre los resultados;
- n) una presentación objetiva de los resultados obtenidos que lleve a una conclusión sobre la seguridad y la eficacia del medicamento.

IIIb.4C. **Ensayos clínicos**

- 1) Salvo debida justificación, los resultados de estudios preclínicos se completarán con datos de ensayos de campo realizados con lotes representativos del proceso de fabricación descrito en la solicitud de autorización de comercialización. En un mismo ensayo de campo pueden investigarse tanto la seguridad como la eficacia.
- 2) Si los estudios preclínicos no pueden demostrar la eficacia, podrá aceptarse que únicamente se realicen ensayos de campo.
- 3) Los datos relativos a los ensayos de campo serán lo suficientemente detallados como para que pueda hacerse un juicio objetivo. Incluirán los siguientes aspectos:
 - a) un resumen;
 - b) una declaración de que se cumplen las buenas prácticas clínicas;
 - c) nombre, dirección, función y cualificación de la persona encargada de la investigación;
 - d) lugar y fecha de administración, código de identificación que pueda relacionarse con el nombre y dirección del propietario de los animales;
 - e) datos del protocolo de ensayo, con una descripción de los métodos, instrumentos y materiales utilizados, con aspectos como la vía y el modo de administración, el programa de administración, la dosis, las categorías de animales, la duración de la observación, la respuesta serológica y otros estudios realizados con los animales tras la administración;
 - f) en caso de animales testigo, si han recibido un placebo, otro medicamento, o si no han recibido tratamiento;
 - g) identificación de los animales tratados y de los animales testigo (colectiva o individual, según proceda), como especie, raza o linaje, edad, peso, sexo y estado fisiológico;

- h) breve descripción del método de cría y alimentación, especificando la naturaleza y cantidad de cualquier aditivo de los piensos;
- i) todos los datos relativos a las observaciones, producción de los animales y resultados (con medias y desviaciones estándar); se indicarán los datos individuales cuando los estudios y mediciones se hayan realizado individualmente;
- j) un análisis estadístico de los resultados, cuando lo exija el programa del estudio, y discrepancias entre los datos;
- k) todas las observaciones y resultados de los ensayos, tanto si han sido favorables como desfavorables, con una declaración completa de las observaciones y resultados de los estudios objetivos de actividad requeridos para evaluar el medicamento; habrá que especificar las técnicas utilizadas y explicar la significación de cualquier variación en los resultados;
- l) efectos en la producción de los animales;
- m) el número de animales cuyo ensayo haya sido interrumpido antes del final, y los motivos de dicha interrupción;
- n) la naturaleza, frecuencia y duración de las reacciones adversas observadas;
- o) aparición y curso de cualquier enfermedad intercurrente;
- p) todos los datos sobre otros medicamentos veterinarios (distintos del producto en estudio) que se hayan administrado bien previamente o bien simultáneamente al producto en estudio, o durante el período de observación; datos de las posibles interacciones observadas;
- q) cualquier otra observación y desviación respecto del protocolo, y sus posibles repercusiones sobre los resultados;
- r) una presentación objetiva de los resultados obtenidos que lleve a una conclusión sobre la seguridad y la eficacia del medicamento.

SECCIÓN IV

REQUISITOS RELATIVOS A SOLICITUDES ESPECÍFICAS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

IV.1. Solicitudes para medicamentos veterinarios genéricos

- IV.1.1. Las solicitudes basadas en el artículo 18 (medicamentos veterinarios genéricos) contendrán los datos mencionados en las partes 1 y 2 de la sección II del presente anexo. De ser necesario según el artículo 18, apartado 7, incluirán una evaluación del riesgo medioambiental. Además, el expediente contendrá datos que demuestren que el medicamento tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica que el medicamento de referencia, junto con datos que demuestren la bioequivalencia con el medicamento de referencia o la justificación de por qué no se han realizado estudios al respecto, con referencia a directrices establecidas. Todas las formas farmacéuticas orales de liberación inmediata se considerarán una misma forma farmacéutica.

El planteamiento normal para los medicamentos veterinarios genéricos, en principio, no se considera apropiado en el caso de los medicamentos veterinarios biológicos (incluidos los inmunológicos), para los cuales se seguirá un planteamiento híbrido (véase la parte IV.2).

- IV.1.2. Los informes periciales críticos de la seguridad y la eficacia de los medicamentos veterinarios genéricos se centrarán particularmente en los siguientes elementos:
- a) los motivos por los que se alega la bioequivalencia;
 - b) un resumen de las impurezas presentes en lotes de los principios activos y en el medicamento terminado (y, cuando proceda, los productos de descomposición que se forman en almacenamiento), junto con una evaluación de esas impurezas;
 - c) una evaluación de los estudios de bioequivalencia u otra información que pueda apoyar la alegación de bioequivalencia de conformidad con las directrices pertinentes publicadas por la Agencia;
 - d) datos adicionales para demostrar la equivalencia de las propiedades de seguridad y eficacia de diversas sales, ésteres o derivados de un principio activo autorizado;

e) una revisión de la evaluación del riesgo de seguridad para el usuario centrada en las diferencias entre los medicamentos veterinarios genéricos y los de referencia (por ejemplo, la composición por lo que se refiere a los excipientes);

f) una revisión de la evaluación del riesgo medioambiental, cuando proceda.

IV.1.3. En las solicitudes para medicamentos veterinarios genéricos que contengan sustancias antimicrobianas se incluirá información sobre el nivel de resistencia, obtenida a partir de datos bibliográficos.

IV.1.4. En el caso de medicamentos veterinarios genéricos que contengan sustancias antiparasitarias se incluirá información sobre el nivel de resistencia, obtenida a partir de datos bibliográficos.

IV.1.5. Se dará la siguiente información adicional de los medicamentos veterinarios genéricos que vayan a administrarse por vía intramuscular, subcutánea o transdérmica:

a) pruebas de la eliminación equivalente o diferente de los residuos del lugar de administración, que podrán consistir en estudios apropiados de eliminación de residuos;

b) pruebas de la tolerancia en el animal de destino en el lugar de administración, que podrán consistir en estudios apropiados de tolerancia.

IV.2. **Solicitudes para medicamentos veterinarios híbridos**

IV.2.1. Las solicitudes basadas en el artículo 19 (medicamentos veterinarios híbridos) se refieren a medicamentos veterinarios que son similares a un medicamento veterinario de referencia pero que no cumplen las condiciones de la definición de medicamentos genéricos.

IV.2.2. En esas solicitudes se incluirá la información siguiente:

a) todos los datos mencionados en las partes 1 y 2 de la sección II o de la sección III del presente anexo, según proceda;

b) para las partes 3 y 4 del expediente, las solicitudes de medicamentos híbridos podrán depender en parte de los resultados de los estudios apropiados de seguridad y residuos, y de los estudios preclínicos y los ensayos clínicos, de un medicamento veterinario de referencia ya autorizado, y en parte de datos nuevos. Entre los datos nuevos figurarán una evaluación del riesgo de seguridad para el usuario y una evaluación del riesgo medioambiental de conformidad con el artículo 18, apartado 7, si procede. Además, para los productos correspondientes (por ejemplo, antimicrobianos o antiparasitarios) se abordará el riesgo de aparición de resistencia, si procede.

IV.2.3. En el caso de los medicamentos veterinarios biológicos (incluidos los inmunológicos), se proporcionará una revisión exhaustiva de comparabilidad, que abordará la parte sobre la calidad, la seguridad y la eficacia.

IV.2.4. Cuando se haga referencia a datos procedentes de otro medicamento veterinario autorizado, se justificará el uso y la pertinencia de esos datos para el nuevo producto.

IV.2.5. La amplitud de los datos nuevos necesarios para confirmar la seguridad y la eficacia dependerá de las características específicas del medicamento nuevo en concreto, así como de sus diferencias con el medicamento veterinario de referencia, y se determinará caso por caso. Se presentarán nuevos datos preclínicos y clínicos para el producto nuevo relativos a todos los aspectos no confirmados por el medicamento veterinario de referencia.

IV.2.6. Si se realizan estudios nuevos con lotes de un medicamento veterinario de referencia autorizado en un tercer país, el solicitante demostrará que ese medicamento de referencia ha sido autorizado de conformidad con requisitos equivalentes a los establecidos en la Unión y que ambos medicamentos son tan similares que pueden sustituirse mutuamente en estudios preclínicos o ensayos clínicos.

IV.3. **Solicitudes para medicamentos veterinarios basados en la combinación de principios activos**

IV.3.1. Las solicitudes relativas a medicamentos de combinación fija con principios activos individuales que ya sean objeto de una autorización de comercialización para un medicamento veterinario en el Espacio Económico Europeo se presentarán en virtud del artículo 20.

Las relativas a medicamentos de combinación fija que contengan al menos un principio activo nuevo aún no autorizado para un medicamento veterinario en el Espacio Económico Europeo se presentarán en virtud del artículo 8.

IV.3.2. Para las solicitudes presentadas en virtud del artículo 20, se presentará un expediente completo que contenga las partes 1, 2, 3 y 4.

IV.3.3. Se incluirá una justificación científica sólida basada en principios terapéuticos válidos para la combinación de principios activos, junto con datos clínicos, con la que se demostrará la necesidad y la contribución de todos los principios activos en el momento del tratamiento.

IV.3.4. En general, se presentarán todos los datos sobre la seguridad y la eficacia para el medicamento de combinación fija y no serán necesarios datos sobre la seguridad y la eficacia para cada uno de los principios activos, excepto con objeto de aclarar sus propiedades farmacológicas individuales.

IV.3.5. Si el solicitante dispone de datos sobre la seguridad y la eficacia de un principio activo conocido con suficiente detalle, podrían facilitarse esos datos para evitar la necesidad de realizar algunos estudios con la combinación fija o de aportar información pertinente. En ese caso, también se investigará la posible interacción entre principios activos.

IV.3.6. La evaluación de la seguridad para el usuario, la evaluación del riesgo medioambiental, los estudios de eliminación de residuos y los estudios clínicos sí se llevarán a cabo con el medicamento de combinación fija.

IV.3.7. Salvo que la omisión esté justificada, se presentará un estudio de seguridad para la especie animal de destino con el producto terminado.

IV.4. **Solicitudes basadas en el consentimiento informado**

IV.4.1. Las solicitudes basadas en el artículo 21 se refieren a productos con una composición, una forma farmacéutica y un proceso de fabricación (incluidas las materias primas y los materiales de partida, los parámetros del proceso y los lugares de fabricación) que son idénticos a los de medicamentos veterinarios ya autorizados.

IV.4.2. El expediente de esas solicitudes solo incluirá datos en las partes 1A y 1B, como se describe en el anexo I (puntos 1 a 6.4), siempre que el titular de la autorización de comercialización del medicamento veterinario ya autorizado haya dado al solicitante su consentimiento por escrito para que haga referencia al contenido de las partes 1C, 2, 3 y 4 del expediente de dicho medicamento. En ese caso, tampoco hay necesidad de presentar informes periciales críticos de la calidad, la seguridad ni la eficacia. El solicitante presentará pruebas del consentimiento escrito junto con la solicitud.

IV.5. **Solicitudes basadas en datos bibliográficos**

IV.5.1. Se aplicarán las siguientes normas específicas a los medicamentos veterinarios cuyos principios activos tengan o hayan tenido un uso veterinario bien establecido en el sentido del artículo 22 y presenten una eficacia reconocida y una seguridad aceptable.

IV.5.2. Se presentará un expediente completo (que contenga las partes 1, 2, 3 y 4). El solicitante presentará las partes 1 y 2 tal como se especifica en el presente anexo. En lo que respecta a las partes 3 y 4, para abordar la seguridad y la eficacia se presentará una bibliografía científica detallada, junto con información que demuestre la relación adecuada entre las referencias bibliográficas y el medicamento veterinario. Los datos bibliográficos tal vez deban completarse con documentación específica del medicamento, por ejemplo, evaluaciones de la seguridad para el usuario y del riesgo medioambiental, o con datos de estudios de residuos, para justificar las propuestas de tiempo de espera.

IV.5.3. Se aplicarán las normas específicas establecidas en las partes IV.5.3.1 a IV.5.3.12 para demostrar un uso veterinario bien establecido.

- IV.5.3.1. Para demostrar un uso veterinario bien establecido de los componentes de medicamentos veterinarios, se tendrán en cuenta los factores siguientes:
- el período durante el cual se ha utilizado con regularidad un principio activo en la especie de destino utilizando la vía de administración y la pauta posológica propuestas;
 - los aspectos cuantitativos del uso de los principios activos, teniendo en cuenta en qué grado se han utilizado en la práctica, y el alcance geográfico de ese uso;
 - el grado de interés científico de la utilización de esos principios activos (reflejado en la bibliografía científica existente);
 - la coherencia de las evaluaciones científicas.
- IV.5.3.2. Pueden ser necesarios lapsos de tiempo diferentes para declarar un uso veterinario bien establecido de diversos principios activos. De todos modos, el lapso necesario para declarar que un componente de un medicamento tiene un uso veterinario bien establecido no será inferior a diez años, contados a partir de su primera utilización sistemática y documentada como medicamento veterinario en la Unión.
- IV.5.3.3. El uso veterinario no significa exclusivamente una utilización como medicamento veterinario autorizado. El uso veterinario bien establecido se refiere al uso con un fin terapéutico específico en la especie de destino.
- IV.5.3.4. Si se propone una sustancia con un uso bien establecido para indicaciones terapéuticas completamente nuevas, no será posible declarar únicamente un uso veterinario bien establecido. Se facilitarán datos adicionales sobre la nueva indicación terapéutica, junto con los estudios adecuados de seguridad y de residuos y los datos preclínicos y clínicos y, en tal caso, no será posible presentar una solicitud basada en el artículo 21.
- IV.5.3.5. La documentación publicada presentada por el solicitante será de libre acceso público y estará publicada por una fuente con buena reputación, preferiblemente sometida a revisión por pares.
- IV.5.3.6. La documentación contendrá información suficiente para permitir una evaluación independiente.
- IV.5.3.7. La documentación cubrirá todos los aspectos de la evaluación de la seguridad o de la eficacia del medicamento para la indicación propuesta en la especie de destino utilizando la vía de administración y la pauta posológica propuestas. Incluirá o hará referencia a un estudio de la bibliografía al respecto, como estudios previos y posteriores a la comercialización y bibliografía científica relativa a la experiencia, en forma de estudios epidemiológicos, en particular comparativos.
- IV.5.3.8. Deberán comunicarse todos los documentos existentes, tanto favorables como desfavorables. Respecto a las disposiciones sobre un uso veterinario bien establecido, es particularmente necesario aclarar que podrá considerarse prueba válida de la seguridad y la eficacia de un medicamento la referencia bibliográfica a otras fuentes (estudios posteriores a la comercialización, estudios epidemiológicos, etc.), y no solo los datos relacionados con pruebas y ensayos, si el solicitante explica y justifica satisfactoriamente la utilización de tales fuentes.
- IV.5.3.9. No puede considerarse que los informes públicos de evaluación o los resúmenes de libertad de información proporcionen detalles suficientes, con excepción del informe de evaluación publicado por la Agencia tras evaluar una solicitud de establecimiento de límites máximos de residuos, que puede utilizarse adecuadamente como bibliografía, en particular para las pruebas de seguridad.
- IV.5.3.10. Se prestará especial atención a los datos que falten y se justificará por qué puede afirmarse la existencia de un nivel aceptable de seguridad o eficacia pese a la ausencia de información.
- IV.5.3.11. Los informes periciales críticos relativos a la seguridad y a la eficacia explicarán la pertinencia de cualquier dato presentado referido a un medicamento distinto del que se pretende comercializar. Se deberá apreciar si el producto estudiado en la bibliografía puede relacionarse de forma satisfactoria o científica con el medicamento cuya autorización de comercialización se ha solicitado, a pesar de las diferencias existentes.
- IV.5.3.12. La experiencia posterior a la comercialización de otros productos que contengan los mismos componentes es muy importante, y los solicitantes deberán insistir especialmente en este aspecto.

IV.6. **Solicitudes para mercados limitados**

- IV.6.1. Podrá concederse una autorización de comercialización para un mercado limitado a falta de datos exhaustivos sobre la seguridad o la eficacia cuando, con arreglo a lo dispuesto en el artículo 23, el solicitante demuestre que el medicamento se destina a un mercado limitado y que el beneficio de la disponibilidad del nuevo medicamento supera el riesgo asociado a la omisión de algunos de los datos sobre seguridad o eficacia exigidos en el presente anexo.
- IV.6.2. En estas solicitudes, el solicitante presentará las partes 1 y 2 tal como se especifica en el presente anexo.
- IV.6.3. Para las partes 3 y 4 podrán omitirse algunos de los datos de seguridad o eficacia exigidos por el presente anexo. Por lo que se refiere a la amplitud de los datos sobre seguridad y eficacia que puedan omitirse, se tendrán en cuenta las directrices pertinentes publicadas por la Agencia.

IV.7. **Solicitudes en circunstancias excepcionales**

- IV.7.1. En circunstancias excepcionales relacionadas con la sanidad animal o la salud pública, podrá concederse una autorización de comercialización de un medicamento veterinario con arreglo al artículo 25 si se cumplen determinadas obligaciones, condiciones o restricciones específicas.
- IV.7.2. Para esas solicitudes, el solicitante presentará la parte 1 como se especifica en el presente anexo, junto con una justificación de por qué el beneficio de la disponibilidad inmediata en el mercado del medicamento veterinario de que se trate supera el riesgo inherente al hecho de que no se haya facilitado determinada documentación sobre calidad, seguridad o eficacia.
- IV.7.3. En las partes 2, 3 y 4, podrán omitirse determinados datos sobre calidad, seguridad o eficacia exigidos en el presente anexo si el solicitante justifica que dichos datos no pueden facilitarse en el momento de la presentación. Con objeto de determinar los requisitos esenciales para todas esas solicitudes, se tendrán en cuenta las directrices pertinentes publicadas por la Agencia.
- IV.7.4. Podrán solicitarse estudios posteriores a la autorización como una de las condiciones para la autorización de comercialización; estos se diseñarán, llevarán a cabo, analizarán y presentarán con arreglo a los principios generales para los estudios de calidad, seguridad y eficacia establecidos en el presente anexo, y a los documentos de orientación pertinentes, según proceda en función de la cuestión que se trate en cada estudio.

SECCIÓN V

REQUISITOS RELATIVOS A SOLICITUDES DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN DE DETERMINADOS MEDICAMENTOS VETERINARIOS

En esta sección se establecen requisitos específicos para determinados medicamentos veterinarios, relacionados con la naturaleza de los principios activos que contienen.

V.1. **Medicamentos veterinarios para nuevas terapias**

V.1.1. **Requisitos generales**

- V.1.1.1. Dependiendo del principio activo y del mecanismo de acción, un medicamento veterinario para nuevas terapias podría entrar en cualquiera de las tres categorías de productos:
- medicamentos veterinarios no biológicos;
 - medicamentos veterinarios biológicos no inmunológicos;
 - medicamentos veterinarios inmunológicos.
- V.1.1.2. En general, las solicitudes de autorización de comercialización de medicamentos veterinarios para nuevas terapias, tal como se definen en el artículo 4, punto 43, cumplirán los requisitos relativos al formato y a los datos que se indican en las secciones II o III del presente anexo, según cómo se clasifique la nueva terapia. Normalmente se proporcionará un expediente completo que contenga las partes 1, 2, 3 y 4 de conformidad con los requisitos indicados en las secciones II o III y con las directrices pertinentes publicadas por la Agencia. Podrán producirse desviaciones respecto de los requisitos del presente anexo cuando esté justificado. Cuando proceda, y teniendo en cuenta las características específicas de los medicamentos para nuevas terapias, tal vez sean pertinentes requisitos adicionales para determinados tipos de medicamentos.

- V.1.1.3. Los procesos de fabricación de los medicamentos veterinarios para nuevas terapias respetarán los principios de las prácticas correctas de fabricación adaptados, cuando sea necesario, para reflejar la naturaleza específica de esos medicamentos. Se elaborarán directrices específicas para los medicamentos veterinarios para nuevas terapias a fin de reflejar adecuadamente las particularidades de su proceso de fabricación.
- V.1.1.4. En función de la naturaleza específica del medicamento para nuevas terapias, su uso podría estar asociado a riesgos específicos. Dichos riesgos se determinarán aplicando una metodología de elaboración de perfiles de riesgo que permita detectar los riesgos inherentes al medicamento específico y los factores de riesgo que contribuyen a ellos. En este contexto, se consideran riesgos los posibles efectos desfavorables atribuibles al uso del medicamento para nuevas terapias que afecten a la población de destino o al usuario, el consumidor o el medio ambiente. El análisis del riesgo puede cubrir todo el proceso. Entre los factores de riesgo que pueden tenerse en cuenta figuran el origen del material de partida (células, etc.), el mecanismo de acción en el animal (proliferación, inicio de la respuesta inmunitaria, permanencia en el organismo, etc.), el nivel de manipulación celular (por ejemplo, el proceso de fabricación), la combinación del principio activo con moléculas bioactivas o materiales estructurales, el grado de capacidad replicativa de los virus o microorganismos utilizados *in vivo*, el nivel de integración de los genes o las secuencias de ácidos nucleicos en el genoma, la funcionalidad a largo plazo, el riesgo de carcinogenicidad, los efectos colaterales y el modo de administración o de uso.
- V.1.1.5. Tras evaluar la información sobre los riesgos y los factores de riesgo detectados, se establecerá un perfil específico de cada riesgo individual asociado a un medicamento concreto, perfil que podrá utilizarse para determinar y justificar que el conjunto de datos facilitado ofrece las garantías necesarias de calidad, seguridad y eficacia y es adecuado para apoyar una solicitud de autorización de comercialización, especialmente en aquellos aspectos de los medicamentos para nuevas terapias que superan los conocimientos actuales.
- V.1.1.6. Con objeto de superar las carencias de datos o las incertidumbres en el momento de la autorización del producto, podrá estudiarse caso por caso la aplicación de medidas o estudios posteriores a la autorización. Con el fin de detectar señales tempranas o diferidas de reacciones adversas, prevenir las consecuencias clínicas de dichas reacciones y garantizar su tratamiento oportuno, y de obtener información sobre la seguridad y eficacia a largo plazo de los medicamentos veterinarios para nuevas terapias, un plan de gestión de riesgos detallará las medidas previstas para garantizar el seguimiento.
- V.1.1.7. En el caso de cualquier medicamento para nuevas terapias, en particular las consideradas como un campo emergente de la medicina veterinaria, se recomienda solicitar oportunamente el asesoramiento de la Agencia antes de presentar el expediente de autorización de comercialización para clasificar el medicamento, determinar la estructura del expediente aplicable y recibir la información pertinente sobre el conjunto de datos adicionales que pueda ser necesario para contribuir a la calidad, la seguridad y la eficacia.
- V.1.2. **Requisitos de calidad**
- V.1.2.1. En general, se presentará una descripción de la composición, el método de fabricación, la constancia de la producción, los controles de los materiales de partida, los controles aplicados durante el proceso de fabricación, los estudios del medicamento terminado, incluida la realización de una prueba de actividad o una cuantificación del principio activo, y los datos sobre la estabilidad.
- V.1.2.2. Los requisitos en materia de datos para la fabricación y las pruebas de medicamentos veterinarios para nuevas terapias de origen biológico y clasificados como medicamentos biológicos o inmunológicos coincidirán, en general, con los de los medicamentos biológicos o inmunológicos (tal como se describen en la sección III del presente anexo), incluida la necesidad de efectuar una prueba de potencia pertinente. En ciertos casos tal vez se apliquen requisitos adicionales, por ejemplo, en construcciones de vector génico y celulares.
- V.1.2.3. En el caso de los medicamentos veterinarios para nuevas terapias contruidos mediante síntesis química, en general se aplican los mismos requisitos de datos que para los medicamentos veterinarios no biológicos (descritos en la sección II del presente anexo). En ciertos casos tal vez se apliquen requisitos adicionales, por ejemplo, la necesidad de efectuar una prueba de potencia pertinente.

V.1.3. Requisitos de seguridad

V.1.3.1. Dependiendo de la naturaleza del medicamento y de su uso previsto, podrían ser pertinentes datos adicionales a fin de evaluar la seguridad para el animal de destino, el usuario, el consumidor o el medio ambiente, según se determine mediante un análisis del riesgo en cada caso.

V.1.3.2. Se tendrán en cuenta los requisitos de la Directiva 2001/18/CE cuando el propio animal tratado pueda convertirse en un organismo modificado genéticamente. Si bien la Directiva 2001/18/CE se aplica a los medicamentos terminados que contienen organismos modificados genéticamente, sigue siendo la mejor guía técnica disponible actualmente para indicar los datos necesarios. En particular, una cuestión importante es la tasa de integración del ADN en las células germinales (por lo tanto, transmisible a la descendencia) o la posible transmisión de las células modificadas genéticamente a la descendencia. También cabe señalar que este problema no es exactamente el mismo en relación con los animales de compañía y con los animales productores de alimentos (consumo humano de productos que contengan organismos modificados genéticamente).

V.1.3.3. En el caso de las sustancias destinadas a su integración en el genoma o a la edición del genoma, se realizarán los estudios adecuados para evaluar el riesgo de modificaciones no intencionadas o de mutagénesis por inserción.

V.1.4. Requisitos de eficacia

V.1.4.1. Los requisitos en materia de datos de eficacia difieren principalmente en función de las indicaciones de uso previstas en las especies de destino. Dependiendo de la categoría del medicamento para nuevas terapias y del uso previsto en las especies de destino, podrán ser de aplicación los requisitos de eficacia establecidos en las secciones II o III.

V.1.4.2. Las indicaciones alegadas deberán confirmarse mediante datos adecuados en las especies de destino.

V.1.5. Requisitos de datos específicos aplicables a determinados tipos de medicamentos para nuevas terapias**V.1.5.1. Principios**

V.1.5.1.1. Teniendo en cuenta las especificidades de los medicamentos para nuevas terapias, puede ser adecuado aplicar determinados requisitos además de los habituales para la evaluación de la calidad, la seguridad y la eficacia.

V.1.5.1.2. En las secciones siguientes se destacan los requisitos específicos que deben tenerse en cuenta para determinados tipos de medicamentos para nuevas terapias. Esta es una lista no exhaustiva de requisitos específicos que tal vez sea necesario adaptar al medicamento para nuevas terapias de que se trate caso por caso y sobre la base de un análisis del riesgo.

V.1.5.1.3. En todos los casos, y especialmente en el caso de nuevas terapias que se consideran emergentes en el ámbito de la medicina veterinaria, los solicitantes deberán tener en cuenta el estado actual de los conocimientos veterinarios y las directrices científicas publicadas por la Agencia y por la Comisión, de conformidad con la sección I del presente anexo.

V.1.5.2. Medicamentos veterinarios para terapia génica

V.1.5.2.1. Los medicamentos para terapia génica son medicamentos veterinarios biológicos que utilizan un principio activo que contiene o consiste en un ácido nucleico recombinante utilizado en animales o administrado a estos con el fin de regular, reparar, sustituir, añadir o suprimir una secuencia genética. Su efecto terapéutico, profiláctico o diagnóstico depende directamente de la secuencia del ácido nucleico recombinante que contengan, o del producto de la expresión genética de dicha secuencia.

V.1.5.2.2. Además de los requisitos de datos establecidos en las secciones II o III, se aplicarán los requisitos siguientes:

- a) se facilitará información acerca de todos los materiales de partida utilizados para fabricar el principio activo, incluidos los productos necesarios para la modificación genética de las células y, en su caso, del cultivo y la preservación subsiguientes de las células modificadas genéticamente, tomando en consideración la posible falta de etapas de purificación;
- b) en el caso de medicamentos que utilicen un microorganismo o un virus, se facilitarán los datos sobre la modificación genética, el análisis de la secuencia, la atenuación de la virulencia, el tropismo por tipos específicos de tejidos y células, la dependencia del ciclo celular del microorganismo o virus, la patogenicidad y las características genéticas de la cepa parental;

- c) las impurezas relacionadas con el proceso y con el medicamento se describirán en las secciones pertinentes del expediente, y en especial los virus contaminantes capaces de replicarse si el vector ha sido diseñado para no ser replicativo;
- d) en el caso de plásmidos, la cuantificación de las diversas formas de plásmido se llevará a cabo a lo largo del período de validez del medicamento;
- e) en el caso de células modificadas genéticamente, deberán comprobarse sus características antes y después de la modificación genética, así como antes y después de cualquier procedimiento subsiguiente de congelación o almacenamiento. En el caso de células modificadas genéticamente, además de los requisitos específicos para medicamentos de terapia génica, se aplicarán los requisitos de calidad para medicamentos de terapia celular y de productos de ingeniería tisular;
- f) es preciso considerar las inserciones no intencionadas (que den lugar, por ejemplo, a tumores o cáncer, o a disfunciones metabólicas) y la genotoxicidad y la mutagénesis por inserción (inserción de elementos genéticos y expresión de proteínas modificadoras de ADN como mediadores de efectos secundarios genotóxicos) en las especies de destino;
- g) se proporcionarán estudios de transmisión de la línea germinal, salvo justificación.

V.1.5.3. **Medicamentos veterinarios de medicina regenerativa, ingeniería tisular y terapia celular**

V.1.5.3.1. Se considera que la medicina regenerativa abarca una amplia gama de medicamentos y terapias cuyo propósito general es restaurar las funciones. Una de ellas es la terapia celular, en la que se incluyen los productos de ingeniería tisular.

V.1.5.3.2. Los medicamentos veterinarios de terapia celular son medicamentos veterinarios biológicos que contienen o consisten en células o tejidos que han sido objeto de manipulación sustancial en su naturaleza o función, de modo que se han alterado características biológicas, funciones fisiológicas o propiedades estructurales pertinentes para el uso clínico previsto, o que contienen o consisten en células o tejidos que no están destinados a utilizarse para las mismas funciones esenciales en el receptor que en el donante. Se presentan como poseedores de propiedades para tratar, prevenir o diagnosticar una enfermedad a través de la acción farmacológica, inmunológica o metabólica de sus células o tejidos, o para regenerar, reparar o sustituir un tejido, o bien se utilizan en animales o se les administran con esos fines.

V.1.5.3.3. Además de los requisitos de datos establecidos en las secciones II o III, se aplicarán los requisitos siguientes:

- a) se facilitará información resumida sobre la adquisición y los estudios de los tejidos y las células animales utilizados como materiales de partida. Si se utilizan células o tejidos no sanos como materiales de partida, deberá justificarse su uso;
- b) la variabilidad potencial introducida mediante tejidos y células animales se abordará como parte de la validación del proceso de fabricación, de la caracterización del principio activo y del producto terminado, del desarrollo de ensayos, del establecimiento de especificaciones y de la estabilidad;
- c) en caso de modificación genética de las células, se aplicarán los requisitos técnicos especificados para los medicamentos para terapia génica;
- d) se facilitará información pertinente sobre la caracterización de la población de células o mezclas de células en cuanto a su identidad, pureza (por ejemplo, agentes extraños y contaminantes celulares), viabilidad, potencia, estudio del cariotipo, tumorigenicidad y adecuación para el uso terapéutico previsto; deberá demostrarse la estabilidad genética de dichas células;
- e) se investigarán el impacto y las interacciones de cualquier componente que pueda interactuar (directamente o como resultado de la degradación o el metabolismo) con el principio activo;
- f) en el caso de que una estructura tridimensional forme parte de la función prevista, formarán parte de la caracterización de esos productos celulares el estado de diferenciación, la organización estructural y funcional de las células y, en su caso, la matriz extracelular generada.

V.1.5.4. Medicamentos veterinarios diseñados específicamente para terapia de fagos

- V.1.5.4.1. Los bacteriófagos, o fagos, son virus que dependen de bacterias hospedadoras para su proliferación y actúan de manera muy específica en determinadas cepas bacterianas. La terapia de fagos, o fagoterapia, puede utilizarse, por ejemplo, como alternativa a los antibióticos. Generalmente, los bacteriófagos consisten en un genoma, compuesto de ADN o ARN monocatenario o bicatenario, encapsulado por una cápside proteica. Debido a la diversidad de especies de destino para el tratamiento y a la especificidad de los bacteriófagos, será necesario elegir, caso por caso, la cepa de bacteriófago adecuada para la cepa bacteriana causante de cada brote de la enfermedad.
- V.1.5.4.2. La calidad y la cantidad de bacteriófagos que vayan a utilizarse en el medicamento terminado suelen ser variables. Por lo tanto, será inhabitual contar con una composición cualitativa y cuantitativa fija de bacteriófagos, ya que los fagos deben adaptarse de forma continua. Sobre esta base, es necesario establecer y mantener una reserva de cepas bacteriófagas (lo que es comparable con el planteamiento multicepas).
- V.1.5.4.3. Los bacteriófagos y los bancos de bacterias hospedadoras o de células primarias para la fabricación se producirán preferiblemente a partir de un sistema de cepas primarias. Se confirmará que el bacteriófago utilizado es lítico.
- V.1.5.4.4. La ausencia de genes de resistencia y la ausencia de genes codificadores para los factores de virulencia se mostrarán en todas las cepas primarias.
- V.1.5.4.5. La indicación será para tratamiento profiláctico, metafiláctico o terapéutico de una o varias infecciones o enfermedades infecciosas específicas. La eficacia del tratamiento está vinculada a la actividad lítica de los fagos que confiere actividad bactericida a los bacteriófagos con especificidad para la cepa bacteriana en cuestión.
- V.1.5.4.6. En el caso de los fagos modificados genéticamente, se describirá la modificación genética.

V.1.5.5. Medicamentos veterinarios generados a partir de nanotecnologías

- V.1.5.5.1. Las nanotecnologías se consideran principalmente tecnologías para generar vectores de sustancias de síntesis química, pero también pueden ser vectores de sustancias biológicas. El uso de nanopartículas puede ser una forma de controlar la administración de sustancias con baja solubilidad o compuestos tóxicos.
- V.1.5.5.2. Por «nanotecnología» se entiende el diseño, la caracterización y la producción de nanomateriales controlando su forma y tamaño a nanoescala (hasta unos 100 nm).
- V.1.5.5.3. Se considera que las «nanopartículas» tienen dos o más dimensiones a nanoescala.
- V.1.5.5.4. En el ámbito veterinario, las nanopartículas para el sistema de administración de medicamentos son importantes en calidad de «medicamentos generados a partir de nanotecnologías»: las nanopartículas se conjugan con sustancias para cambiar sus propiedades farmacocinéticas o farmacodinámicas. Es preferible que los medicamentos de ARN mensajero (ARNm) estén encapsulados en sistema de administración por nanopartículas.
- V.1.5.5.5. Además de los requisitos de datos de calidad establecidos en las secciones II o III, se aplicarán los requisitos siguientes:
- se determinará la granulometría de las partículas;
 - se utilizará un ensayo *in vitro* adecuado para su función y su posible capacidad de administración (si se utiliza como sistema de administración del medicamento).
- V.1.5.5.6. Por lo que se refiere a la seguridad, el uso de nanopartículas para la administración de medicamentos puede introducir peligros distintos de los convencionales provocados por las sustancias químicas en las matrices clásicas de administración. Por lo tanto, se tendrán en cuenta los aspectos siguientes en relación con la seguridad:
- Las nanopartículas para la administración de medicamentos podrían influir en la toxicidad del medicamento. La toxicidad del principio activo es fundamental para el medicamento, pero también se tendrá en cuenta la toxicidad de las nanopartículas para la administración, ya que pueden introducir riesgos específicos (aglomerados, citotoxicidad), transmitir impurezas por adsorción, generar materiales tóxicos por degradación o solubilización, o transferirse a través de barreras fisiológicas (hematoencefálica, placentaria, membranas celulares y nucleares, etc.). En este contexto:

- i) cuando se atraviesen barreras fisiológicas, se investigará el impacto de las nanopartículas para la administración del medicamento en los órganos correspondientes;
 - ii) se investigará el impacto de los aglomerados en los diferentes órganos diana, prestando especial atención al riesgo de embolia en los vasos sanguíneos más pequeños;
 - iii) los problemas de seguridad de las nanopartículas para la administración de medicamentos pueden estar relacionados con un efecto acumulativo, un perfil de degradación o persistencia en el organismo con efectos negativos para las funciones de los órganos diana;
 - iv) los problemas de seguridad también podrían percibirse a nivel celular. Es posible que las células no siempre sean capaces de eliminar las nanopartículas transmitidas a través de la membrana celular, lo que daría lugar a citotoxicidad, especialmente por la inducción de una agresión oxidativa. Los análisis toxicológicos que se lleven a cabo podrán evaluar esta citotoxicidad y los aspectos conexos, como la generación de radicales libres tóxicos y la biopersistencia.
- b) El perfil toxicológico de los principios activos contenidos en las nanopartículas para la administración del medicamento puede variar, ya que la distribución puede ser diferente en los diversos órganos internos (diferencias de solubilidad en matrices biológicas) o por la posibilidad de que crucen inesperadamente diversas barreras biológicas dentro del organismo, como la encefálica.
- c) Los efectos secundarios relacionados con los principios activos pueden intensificarse cuando se administran por nanopartículas.
- d) Ya se han detectado problemas de inmunoseguridad, como inmunotoxicidad (lesión directa de las células inmunitarias), inmunoestimulación, inmunosupresión e inmunomodulación (como activación del complemento, inflamación, activación de la inmunidad innata o inmunidad adaptativa) para los nanomedicamentos.
- e) Se examinará la capacidad de las nanopartículas para generar reacciones inflamatorias o alérgicas. La capacidad de penetrar en el torrente sanguíneo e inducir reacciones inflamatorias puede dar lugar a coagulación intravascular diseminada o fibrinólisis, con consecuencias adicionales como la trombosis. Por lo tanto, se comprobará la hemocompatibilidad de las nanopartículas.

V.1.5.6. **Medicamentos de terapia de ARN de antisentido y de terapia de interferencia por ARN**

- V.1.5.6.1. Los medicamentos de terapia de antisentido y de terapia de interferencia pueden generarse mediante síntesis o mediante técnicas recombinantes.
- V.1.5.6.2. El ARN de antisentido es un ARN monocatenario que es complementario a un ARN mensajero codificante de proteínas con el que se hibrida, bloqueando así su traducción en proteína.
- V.1.5.6.3. La interferencia por ARN (iARN) es un proceso biológico en el que las moléculas de ARN inhiben la expresión o la traducción de un gen mediante la neutralización de las moléculas de ARNm diana.
- V.1.5.6.4. Además de los requisitos de datos establecidos en las secciones II o III, se aplicarán los requisitos siguientes:
- a) debe establecerse la cantidad mínima de segmentos de ARN por volumen como parte de las pruebas de control del producto terminado, junto con la confirmación de que los segmentos de ARN presentan la secuencia correcta;
 - b) en el caso de determinados productos de terapia de antisentido contemplados en la sección II del presente anexo, tal vez sea necesario un bioanálisis de potencia para el estudio de liberación;
 - c) los estudios de estabilidad incluirán una prueba que permita controlar la tasa de degradación de los segmentos de ARN a lo largo del tiempo;
 - d) en el caso de medicamentos para terapia de ARN de antisentido, se abordarán los posibles efectos nocivos debidos a la fijación a la diana o no, así como los posibles efectos nocivos no relacionados con el antisentido debidos, por ejemplo, a la acumulación, las respuestas proinflamatorias y la fijación aptamérica;
 - e) en el caso de medicamentos para terapia de iARN, se abordarán los posibles efectos nocivos de interferencias no intencionadas (debido a la cadena de iARN positiva), así como la posibilidad de traspasar la barrera hematoencefálica y causar trastornos en el sistema nervioso central;
 - f) en el caso de los medicamentos para terapia de ARN de antisentido y para terapia de interferencia por ARN destinados a la terapia génica, se tendrán en cuenta los requisitos para los medicamentos veterinarios para terapia génica.

V.2. Archivo maestro de antígenos vacunales

No obstante lo dispuesto en la sección IIIb, parte 2, para determinados medicamentos veterinarios inmunológicos se introduce el concepto de archivo maestro de antígenos vacunales.

V.2.1. Principios

V.2.1.1. A efectos del presente anexo, se entiende por «archivo maestro de antígenos vacunales» una parte independiente del expediente de solicitud de autorización de comercialización de una vacuna, en la que figura toda la información pertinente sobre la calidad de cada uno de los principios activos que forman parte del medicamento veterinario. La parte independiente podrá ser común a una o varias vacunas monovalentes o combinadas presentadas por el mismo solicitante o titular de autorización de comercialización.

V.2.1.2. El uso de los archivos maestros de antígenos vacunales es opcional. En el caso de las vacunas combinadas, se especificará el antígeno o los antígenos vacunales que se deben incluir en el archivo maestro y se exigirá un archivo maestro para cada vacuna.

V.2.1.3. La presentación y aprobación de un archivo maestro de antígenos vacunales se ajustará a las directrices pertinentes publicadas por la Agencia.

V.2.2. Contenido

El expediente del archivo maestro de antígenos vacunales contendrá la información de las partes V.2.2.1 a V.2.3.3 extraída de las secciones pertinentes de la parte 1 (Resumen del expediente) y la parte 2 (Documentación sobre calidad), tal como se establece en la sección IIIb del presente anexo:

V.2.2.1. Resumen del expediente (parte 1)

Se indicarán el nombre y la dirección del fabricante o fabricantes y los lugares que intervienen en las diferentes fases de fabricación y control del principio activo, y se adjuntarán copias de las autorizaciones de fabricación correspondientes.

V.2.2.2. Datos cualitativos y cuantitativos de los componentes (parte 2.A)

Se indicará la denominación completa y exacta del principio activo (por ejemplo, cepa vírica o bacteriana, antígeno), tal como se mencione en los productos terminados. Se facilitará información sobre el desarrollo farmacéutico pertinente para el principio activo.

V.2.2.3. Descripción del método de fabricación (parte 2.B)

Se facilitará la descripción del método de fabricación del principio activo, incluida la validación de las etapas clave del proceso de producción, y se justificará, si procede, el almacenamiento intermedio propuesto. En el caso de vacunas inactivadas, se facilitarán los datos relativos a la inactivación del principio activo, incluida la validación del proceso de inactivación.

V.2.2.4. Producción y control de los materiales de partida (parte 2.C)

V.2.2.4.1. Se aplicarán los requisitos estándar descritos en la sección IIIb.2C que sean pertinentes para el principio activo.

V.2.2.4.2. Se facilitará información sobre el principio activo (por ejemplo, cepa vírica o bacteriana), los sustratos (células, medio de cultivo) y todas las materias primas (incluidas o no en la farmacopea, biológicas o no) que se hayan utilizado en la producción del principio activo.

V.2.2.4.3. El expediente incluirá las especificaciones, información sobre los procesos realizados y sobre los estudios que se realizarán para el control de calidad de todos los lotes de materiales de partida y los resultados en un lote para todos los componentes utilizados.

V.2.2.4.4. Cuando proceda, se facilitará una evaluación del riesgo de encefalopatías espongiformes transmisibles (EET) y de agentes extraños (EA). Cabe señalar que, en la evaluación del riesgo de EET y EA, se tendrán en cuenta las especies de destino indicadas para los productos terminados en referencia al archivo maestro de antígenos vacunales. Las advertencias o restricciones de uso pueden introducirse en el archivo maestro de antígenos vacunales en función de la información presentada y pueden atenuarse durante el análisis del riesgo del producto terminado.

V.2.2.4.5. Si el principio activo se obtiene mediante técnicas recombinantes, se facilitarán todos los datos correspondientes sobre los virus o bacterias modificados genéticamente.

V.2.2.5. Pruebas de control efectuadas durante el proceso de fabricación (parte 2.D)

Se aplicarán los requisitos estándar descritos en la sección IIIb.2D a las pruebas de control efectuadas durante el proceso de fabricación del principio activo, incluida la validación de las pruebas de control claves y, si procede, del almacenamiento intermedio propuesto (antes de la mezcla).

V.2.2.6. Constancia entre lotes (parte 2.F)

Se aplicarán los requisitos estándar descritos en la sección IIIb.2F para demostrar la constancia en la fabricación del antígeno.

V.2.2.7. Estabilidad (parte 2.G)

Se aplicarán los requisitos estándar descritos en la sección IIIb.2G para demostrar la estabilidad del antígeno y, cuando proceda, del almacenamiento intermedio.

V.2.3. Evaluación y certificación

V.2.3.1. En el caso de las vacunas que contengan nuevos antígenos vacunales para los cuales no exista ya un archivo maestro de antígenos vacunales, el solicitante presentará a la Agencia un expediente completo de solicitud de autorización de comercialización que incluya todos los archivos maestros correspondientes a cada uno de los antígenos vacunales para los que esté previsto utilizar el archivo maestro. La Agencia realizará una evaluación científica y técnica de cada archivo maestro de antígenos vacunales. La evaluación positiva supondrá la expedición de un certificado de cumplimiento de la legislación de la Unión relativo a cada archivo maestro de antígenos vacunales, que irá acompañado del informe de evaluación. El certificado tendrá validez en toda la Unión.

V.2.3.2. La parte V.2.3.1 se aplicará también a todas las vacunas que consistan en una nueva combinación de antígenos vacunales, independientemente de si uno o varios de esos antígenos forman parte de vacunas ya autorizadas en la Unión.

V.2.3.3. Toda alteración en el contenido de un archivo maestro de antígenos vacunales para una vacuna autorizada en la Unión estará sujeta a una evaluación científica y técnica llevada a cabo por la Agencia. En caso de evaluación positiva, la Agencia expedirá un certificado de cumplimiento de la legislación de la Unión relativo a ese archivo maestro de antígenos vacunales. El certificado tendrá validez en toda la Unión.

V.3. **Expediente multicepas**

V.3.1. No obstante lo dispuesto en la sección IIIb, parte 2, para ciertos medicamentos veterinarios inmunológicos se introduce el concepto de presentación de un expediente multicepas.

V.3.2. Un expediente multicepas es un solo expediente que contiene los datos pertinentes para una evaluación científica única y exhaustiva de las diferentes opciones de cepas o combinaciones de cepas, evaluación que permitirá autorizar vacunas inactivadas contra virus o bacterias con variabilidad antigénica para las cuales, a fin de garantizar su eficacia respecto a la situación epidemiológica sobre el terreno, sea necesario efectuar cambios rápidos o frecuentes en la composición de las formulaciones vacunales. En función de la situación epidemiológica en la cual se prevea utilizar la vacuna, podrían seleccionarse varias cepas de entre las incluidas en el expediente para formular un producto final.

V.3.3. Cada expediente multicepas solo es aplicable a una especie vírica, un género de bacterias o un vector para una enfermedad dada; en el contexto de un expediente multicepas no podrán aprobarse mezclas de diversos virus pertenecientes a distintas familias, géneros o especies, ni de bacterias pertenecientes a diferentes familias o géneros.

V.3.4. En el caso de nuevas solicitudes de autorización de comercialización con expediente multicepas cuando no exista aún ninguna vacuna multicepas autorizada para un virus, una bacteria o una enfermedad determinados, la Agencia deberá confirmar que se cumplen los requisitos para el planteamiento del expediente multicepas antes de que se presente la solicitud.

V.3.5. La presentación de expedientes multicepas se ajustará a las directrices pertinentes publicadas por la Agencia.

V.4. **Tecnología de plataforma vacunal**

V.4.1. Principios

- V.4.1.1. La tecnología de plataforma vacunal es una colección de tecnologías que tienen en común el uso de un vector o transportador «troncal» que se modifica con un antígeno o un conjunto de antígenos diferentes para cada vacuna derivada de la plataforma. Esto incluye, entre otras cosas, plataformas basadas en proteínas (partículas similares a virus), plataformas de vacunas de ADN, plataformas basadas en el ARNm, replicones (ARN autorreplicante) y vacunas con vector vírico y bacteriano.
- V.4.1.2. Se considera que las solicitudes de autorización de comercialización de medicamentos veterinarios inmunológicos fabricados con tecnologías de plataforma vacunal pueden cumplir los requisitos para la presentación de un conjunto reducido de datos. Se exige un expediente completo para el primer medicamento de un fabricante que esté basado en una tecnología de plataforma concreta para una especie de destino concreta. En el momento de la presentación del primer expediente (completo) basado en esa tecnología de plataforma, el solicitante podrá presentar paralelamente un «archivo maestro de tecnología de plataforma» que incluya todos los datos relativos a la plataforma sobre los que se tenga una certeza científica razonable de que permanecerán inalterados, independientemente de los antígenos o los genes de interés que se añadan a la plataforma. La naturaleza de los datos que se incluyan en el archivo maestro de tecnología de plataforma dependerá del tipo de plataforma.
- V.4.1.3. Una vez certificado un archivo maestro de tecnología de plataforma, dicho certificado podrá utilizarse como demostración del cumplimiento de los requisitos de datos pertinentes en solicitudes de autorización de comercialización posteriores basadas en la misma plataforma y destinadas a la misma especie de destino.

V.4.2. Evaluación y certificación

- V.4.2.1. La presentación de archivos maestros de tecnología de plataforma se ajustará a las directrices pertinentes publicadas por la Agencia. La Agencia realizará una evaluación científica y técnica del archivo maestro de tecnología de plataforma. La evaluación positiva supondrá la expedición de un certificado de cumplimiento de la legislación de la Unión relativo a cada archivo maestro de tecnología de plataforma, que irá acompañado del informe de evaluación. El certificado tendrá validez en toda la Unión.
- V.4.2.2. Toda alteración en el contenido de un archivo maestro de tecnología de plataforma para una vacuna autorizada en la Unión estará sujeta a una evaluación científica y técnica llevada a cabo por la Agencia.
- V.4.2.3. En caso de evaluación positiva, la Agencia expedirá un certificado de cumplimiento de la legislación de la Unión relativo a ese archivo maestro de tecnología de plataforma.

V.5. **Medicamentos veterinarios homeopáticos autorizados**

V.5.1 **Calidad (parte 2)**

Lo dispuesto en la sección II.2., parte 2, se aplicará a los documentos presentados para la autorización de los medicamentos veterinarios homeopáticos contemplados en el artículo 85, apartado 2, con las modificaciones siguientes.

V.5.2 **Terminología**

La denominación latina de la cepa homeopática descrita en el expediente de solicitud de autorización de comercialización deberá ser acorde con la denominación latina de la Farmacopea Europea o, en su ausencia, de una farmacopea oficial de un Estado miembro. Se indicarán, en su caso, los nombres tradicionales usados en cada Estado miembro.

V.5.3 **Control de los materiales de partida**

Los datos y documentos sobre todos los materiales de partida utilizados, incluidas todas las materias primas y los productos intermedios hasta la dilución final que haya de incorporarse al medicamento veterinario homeopático terminado autorizado, que se adjunten a la solicitud se completarán con datos adicionales sobre la cepa homeopática.

Los requisitos generales de calidad se aplicarán a todos los materiales de partida y materias primas, así como a los pasos intermedios del proceso de fabricación hasta la dilución final que haya de incorporarse al medicamento homeopático terminado. Cuando haya un componente tóxico, su presencia en la dilución final debe controlarse, si es posible. Cuando esto no sea posible por lo elevado de la dilución, el componente tóxico deberá controlarse en una fase previa. Se describirá pormenorizadamente cada paso del proceso de fabricación, desde los materiales de partida hasta la dilución final que haya de incorporarse al producto terminado.

Cuando se realicen diluciones, estos pasos de dilución se harán de acuerdo con los métodos de fabricación homeopática establecidos en la correspondiente monografía de la Farmacopea Europea o, en su defecto, de una farmacopea oficial de un Estado miembro.

V.5.4 **Pruebas de control del medicamento terminado**

Los requisitos generales de calidad se aplicarán a los medicamentos veterinarios homeopáticos terminados. Cualquier excepción habrá de ser debidamente justificada por el solicitante.

Se efectuará la identificación y determinación cuantitativa de todos los componentes pertinentes desde un punto de vista toxicológico. Si se justifica que no es posible la identificación o determinación de todos los componentes pertinentes desde un punto de vista toxicológico (por ejemplo, dada su dilución en el medicamento terminado), la calidad se demostrará mediante la validación completa del proceso de fabricación y dilución.

V.5.5 **Estudios de estabilidad**

Tendrá que demostrarse la estabilidad del medicamento terminado. Los datos de estabilidad de las cepas homeopáticas son generalmente transferibles a sus diluciones o potenciaciones. Si no es posible la identificación o determinación cuantitativa del principio activo dado el grado de dilución, podrán considerarse los datos de estabilidad de la forma farmacéutica.

V.5.6 **Documentación relativa a la seguridad (parte 3)**

La parte 3 se aplicará a los medicamentos veterinarios homeopáticos mencionados en el artículo 4, apartado 10, del presente Reglamento con la especificación siguiente, sin perjuicio de lo dispuesto en el Reglamento (UE) n.º 37/2010 de la Comisión ⁽⁷⁾ relativo a las sustancias farmacológicamente activas y su clasificación por lo que se refiere a los límites máximos de residuos en los productos alimenticios de origen animal.

Se justificará la ausencia de cualquier dato, por ejemplo, se indicará cómo se demuestra un grado aceptable de seguridad pese a la ausencia de determinados estudios.»

⁽⁷⁾ Reglamento (UE) n.º 37/2010 de la Comisión, de 22 de diciembre de 2009, relativo a las sustancias farmacológicamente activas y su clasificación por lo que se refiere a los límites máximos de residuos en los productos alimenticios de origen animal (DO L 15 de 20.1.2010, p. 1).