

I. DISPOSICIONES GENERALES

MINISTERIO DE LA PRESIDENCIA

16838 Orden PRE/2833/2009, de 19 de octubre, por la que se modifica el anexo I del Real Decreto 1246/2008, de 18 de julio, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y farmacovigilancia de los medicamentos veterinarios fabricados industrialmente.

Mediante la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios y el Real Decreto 1246/2008, de 18 de julio, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y farmacovigilancia de los medicamentos veterinarios fabricados industrialmente, se incorporaron al ordenamiento jurídico nacional las disposiciones de la Directiva 2001/82/CE, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos veterinarios, modificada por la Directiva 2004/28/CE, de 31 de marzo de 2004.

El anexo I de dicha directiva, establece la estructura y los requisitos científicos y técnicos que deben contener los expedientes para la evaluación de las autorizaciones de comercialización de medicamentos veterinarios, a fin de evaluar la calidad, la seguridad y eficacia de los mismos, que fue incorporado al ordenamiento jurídico nacional en el anexo I del Real Decreto 1246/2008, de 18 de julio.

La Directiva 2009/9/CE de la Comisión, de 10 de febrero de 2009, que modifica la Directiva 2001/82/CE, adapta su anexo I al progreso científico y técnico, mejorando con ello la presentación y el contenido de los expedientes con el objeto de facilitar la evaluación en general y en particular, simplificar el actual procedimiento de evaluación de las vacunas veterinarias.

Como consecuencia de la precedente adaptación, esta orden ministerial viene a actualizar el anexo I del Real Decreto 1246/2008, de 18 de julio transponiendo al ordenamiento jurídico nacional la Directiva 2009/9/CE, de la Comisión, de 10 de febrero de 2009.

En la elaboración de esta orden ha emitido informe preceptivo la Agencia Española de Protección de Datos y han sido oídos los sectores afectados y consultadas las Comunidades Autónomas.

Esta orden se dicta al amparo de lo establecido en la disposición final tercera del Real Decreto 1246/2008, de 18 de julio.

En virtud y a propuesta de la Ministra de Sanidad y Política Social y de la Ministra de Medio Ambiente, y Medio Rural y Marino, con la aprobación previa de este Ministerio de la Presidencia, dispongo:

Artículo único. *Modificación del Anexo I del Real Decreto 1246/2008, de 18 de julio.*

Se sustituye el contenido del anexo I del Real Decreto 1246/2008, de 18 de julio, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y farmacovigilancia de los medicamentos veterinarios fabricados industrialmente, por la redacción dada al mismo en el anexo de esta orden.

Disposición final única. *Entrada en vigor.*

La presente orden entrará en vigor el día siguiente al de su publicación en el «Boletín Oficial del Estado».

Madrid, 19 de octubre de 2009.—La Vicepresidenta Primera del Gobierno y Ministra de la Presidencia, María Teresa Fernández de la Vega Sanz.

ANEXO

«ANEXO I

Normas químicas, farmacéuticas y analíticas, estudios de seguridad y de residuos, estudios preclínicos y clínicos relacionados con los análisis de medicamentos veterinarios*INTRODUCCIÓN Y PRINCIPIOS GENERALES*

(1) Los datos y los documentos que acompañen a una solicitud de autorización de comercialización de conformidad con los artículos 6 a 12 del Real Decreto 1246/2008, de 18 de julio, se presentarán de conformidad con lo establecido en el presente anexo y tendrán en cuenta la orientación publicada por la Comisión en las Normas aplicables a los medicamentos en la Unión Europea, volumen 6 B, Nota a los solicitantes, medicamentos veterinarios, presentación y contenido del expediente.

(2) A la hora de elaborar el expediente de una solicitud de autorización de comercialización, los solicitantes deberán tener asimismo en cuenta el estado actual de los conocimientos veterinarios y las directrices científicas sobre la calidad, la seguridad y la eficacia de los medicamentos veterinarios publicadas por la Agencia Europea de Medicamentos y demás directrices farmacéuticas comunitarias publicadas por la Comisión en los distintos volúmenes de las "Normas aplicables a los medicamentos en la Unión Europea".

(3) A los medicamentos veterinarios no inmunológicos, en cuanto a la parte de calidad (farmacéutica: análisis fisicoquímicos, biológicos y microbiológicos) del expediente, les será de aplicación todas las monografías pertinentes, incluidas las monografías generales y los capítulos generales de la "Farmacopea Europea". A los medicamentos veterinarios inmunológicos, en cuanto a la parte del expediente relativa a la calidad, seguridad y eficacia, se le aplicarán todas las monografías pertinentes, incluidas las monografías generales y los capítulos generales de la "Farmacopea Europea".

(4) El proceso de fabricación deberá cumplir los requisitos previstos en el Real Decreto 109/1995, de 27 de enero, sobre medicamentos veterinarios, en lo que se refiere a los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de los medicamentos veterinarios, y los principios y directrices relativos a las prácticas correctas de fabricación publicados por la Comisión en el volumen 4 de las "Normas aplicables a los medicamentos en la Unión Europea".

(5) En la solicitud deberá incluirse toda la información útil para la evaluación del medicamento en cuestión, tanto si le resulta favorable como si no. En particular, se proporcionarán todos los datos correspondientes sobre todo estudio o ensayo incompleto o abandonado en relación con el medicamento.

(6) Se llevarán a cabo estudios farmacológicos, toxicológicos, de residuos y de seguridad de conformidad con las disposiciones sobre buenas prácticas de laboratorio establecidas en el Real Decreto 822/1993, de 28 de mayo por el que se establecen los principios de buenas prácticas de laboratorio y su aplicación en la realización de estudios no clínicos sobre sustancias y productos químicos, sobre inspección y verificación de buenas prácticas de laboratorio.

(7) Todos los experimentos con animales se deberán llevar a cabo de conformidad con el Real Decreto 1201/2005, de 10 de octubre, sobre Protección de los Animales Utilizados para Experimentación y otros Fines Científicos.

(8) A efectos del seguimiento de la evaluación de la relación beneficio-riesgo, deberá presentarse a la autoridad competente toda nueva información que no figure en la solicitud original y todos los datos sobre farmacovigilancia. Después de que se haya concedido la autorización de comercialización, cualquier cambio del contenido del expediente se presentará a las autoridades competentes de conformidad con los

Reglamentos (CE) n.º 1084/2003 de la Comisión según establece el Capítulo VI del Real Decreto 1246/2008, de 18 de julio.

(9) El expediente incluirá la evaluación del riesgo medioambiental relacionado con la aprobación de medicamentos veterinarios que contengan o consistan en organismos modificados genéticamente en el sentido del Real Decreto 178/2004, de 30 de enero, por el que se aprueba el Reglamento general para el desarrollo y ejecución de la Ley 9/2003, de 25 de abril, por la que se establece el régimen jurídico de la utilización confinada, liberación voluntaria y comercialización de organismos modificados genéticamente. La información se presentará de conformidad con las disposiciones del Real Decreto 178/2004, de 30 de enero, por el que se aprueba el Reglamento general para el desarrollo y ejecución de la Ley 9/2003, de 25 de abril, por la que se establece el régimen jurídico de la utilización confinada, liberación voluntaria y comercialización de organismos modificados genéticamente y del Reglamento (CE) n.º 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, teniendo en cuenta los documentos de orientación publicados por la Comisión.

(10) Podrá aplicarse un planteamiento más flexible a las solicitudes de autorización de comercialización de medicamentos veterinarios que estén destinados a determinadas especies animales o tengan indicaciones que representan a sectores más pequeños del mercado. En estos casos, se tendrán en cuenta las directrices o los asesoramientos científicos correspondientes.

El presente anexo está dividido en cuatro títulos:

En el título I se presentan los requisitos estándar para solicitudes relativas a medicamentos veterinarios no inmunológicos.

En el título II se presentan los requisitos estándar para solicitudes relativas a medicamentos veterinarios inmunológicos.

En el título III se presentan tipos específicos de expedientes de autorización de comercialización y sus requisitos.

En el título IV se presentan los requisitos para los expedientes de determinados tipos de medicamentos veterinarios.

TÍTULO I

Requisitos relativos a los medicamentos veterinarios no inmunológicos

Los siguientes requisitos se aplicarán a los medicamentos veterinarios no inmunológicos, salvo indicación contraria en el título III.

PARTE 1: RESUMEN DEL EXPEDIENTE

A. Datos administrativos

El medicamento veterinario objeto de la solicitud se identificará por su nombre y por el nombre de sus principios activos, junto con su concentración, forma farmacéutica, vía y modo de administración de acuerdo con lo establecido en el apartado 5 del artículo 6 del Real Decreto 1246/2008, de 18 de julio, y con una descripción de la presentación final del producto, incluidos el envase, el etiquetado y el prospecto de acuerdo con lo previsto en el apartado 5 letra l) del artículo 6 del Real Decreto 1246/2008, de 18 de julio.

Se hará constar el nombre y domicilio del solicitante, junto con el nombre y dirección de los fabricantes y las instalaciones que intervienen en las distintas fases de producción control y liberación (incluidos el fabricante del producto terminado y el fabricante de los principios activos) y, en su caso, del importador.

El solicitante comunicará el número y el título de los volúmenes de documentación que envía en apoyo de la solicitud o se registrará por la guía para la presentación de expedientes en soporte electrónico publicada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios e indicará, en su caso, las muestras que adjunta si así le es solicitado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

B. Ficha técnica (resumen de características del producto), etiquetado y prospecto

El solicitante propondrá una ficha técnica (resumen de las características del producto) de conformidad con el anexo II del Real Decreto 1246/2008, de 18 de julio.

Se presentará el texto propuesto para el etiquetado del envase primario y del envase externo de conformidad con el anexo III del Real Decreto 1246/2008, de 18 de julio, así como para el prospecto. Además, el solicitante presentará una o varias muestras o modelos a escala del medicamento veterinario en su presentación para la venta, al menos en castellano. Las maquetas podrán ser en blanco y negro y presentarse en formato electrónico.

C. Resúmenes exhaustivos y críticos

De conformidad con el artículo 6, apartado 5, letra j) del Real Decreto 1246/2008, de 18 de julio, se presentarán resúmenes exhaustivos y críticos de los resultados de las pruebas farmacéuticas, fisicoquímicas, biológicas o microbiológicas, los estudios de seguridad y de residuos, los estudios preclínicos y clínicos y los destinados a evaluar los riesgos que plantea el medicamento veterinario para el medio ambiente.

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

Todos los datos importantes se resumirán en un apéndice, siempre que sea posible en forma de cuadros o gráficos. Estos resúmenes exhaustivos y críticos y sus apéndices remitirán con precisión a la información contenida en el documento principal.

Los resúmenes exhaustivos y críticos irán firmados y fechados, y contendrán información sobre la educación, la formación académica y la experiencia profesional de su autor. Se hará constar la relación profesional del autor con el solicitante.

Cuando se trate de un principio activo de un medicamento para uso humano autorizado de conformidad con lo establecido en el anexo I del Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente, el resumen global de la calidad al que hace referencia el módulo 2, punto 2.3, de dicho anexo podrá reemplazar al resumen de la documentación relacionada con el principio activo o el producto, según proceda.

**PARTE 2: INFORMACIÓN FARMACÉUTICA, FISICOQUÍMICA, BIOLÓGICA
O MICROBIOLÓGICA (CALIDAD)**

Principios y requisitos básicos

Los datos y documentos que deben acompañar a la solicitud de autorización de comercialización de conformidad con el artículo 6, apartado 5, letra j), del Real Decreto 1246/2008, de 18 de julio, se presentarán según lo establecido a continuación.

Figurarán como información farmacéutica (fisicoquímica, biológica o microbiológica) del principio activo y del medicamento veterinario datos del proceso de fabricación, la caracterización y las propiedades, los procedimientos y requisitos de control de calidad, la estabilidad, así como también una descripción de la composición, el desarrollo y la presentación del medicamento veterinario.

Se aplicarán todas las monografías pertinentes, incluidas las monografías generales y los capítulos generales de la "Farmacopea Europea" o, en su defecto, la de un Estado miembro.

Todos los procedimientos de prueba cumplirán los criterios de análisis y control de calidad de los materiales de partida y del producto terminado y tendrán en cuenta las directrices y los requisitos establecidos. Se proporcionarán los resultados de los estudios de validación.

Todos los procedimientos analíticos deberán describirse de forma detallada, con objeto de que puedan reproducirse en las pruebas de control que se efectúen a solicitud de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; deberá asimismo describirse con el necesario detalle todo aparato o equipo especial que pueda utilizarse, descripción que irá acompañada de esquemas, cuando sea posible. La composición de los reactivos de laboratorio deberá completarse, en su caso, con el método de preparación. En el caso de procedimientos analíticos incluidos en la "Farmacopea Europea" o en la farmacopea de un Estado miembro, esta descripción podrá sustituirse por una referencia precisa a la farmacopea en cuestión.

Cuando proceda, se utilizará material de referencia químico y biológico de la "Farmacopea Europea". Si se utilizan otras preparaciones y normas de referencia, se identificarán y se describirán detalladamente.

Cuando se trate de un principio activo ya utilizado en un medicamento para uso humano autorizado de conformidad con lo establecido en el anexo I del Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente, la información farmacéutica, fisicoquímica y biológica o microbiológica prevista en su módulo 3 de la documentación técnica común podrá reemplazar a la documentación relacionada con el principio activo o el producto terminado, según proceda.

A. Composición cualitativa y cuantitativa

1. Composición cualitativa.—Se entenderá por "composición cualitativa" la designación o descripción de todos los componentes del medicamento, esto es:

- sus principios activos,
- los excipientes, independientemente de su naturaleza o cantidad, incluidos colorantes, conservantes, adyuvantes, estabilizantes, espesantes, emulgentes, correctores del sabor y agentes aromáticos,
- los componentes de la cobertura exterior de los medicamentos (cápsulas, cápsulas de gelatina, etc.) que vayan a ser ingeridos o administrados a los animales de otra forma.

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

2. Terminología usual.—Sin perjuicio de lo dispuesto en el artículo 6, apartado 5, letra c) del Real Decreto 1246/2008, de 18 de julio, se entenderá por "terminología usual" para la designación de los componentes de los medicamentos veterinarios:

cuando se trate de componentes que figuren en la "Farmacopea Europea" o, en su defecto, en la de uno de los Estados miembros, la denominación principal recogida en el encabezamiento de la correspondiente monografía, con referencia a la farmacopea de que se trate, y su equivalente con la denominación oficial española (DOE).

para los restantes componentes, la denominación común internacional (DCI) recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y su equivalente con la denominación oficial española (DOE), que podrá ir acompañada por otra denominación común o, en su defecto, la denominación científica exacta; los componentes que carezcan de DCI o de denominación científica exacta se designarán mediante referencia a su origen

y modo de obtención, completándose estos datos con cualquier otra observación de utilidad, en caso necesario,

para las materias colorantes, la designación por el indicativo "E" que les atribuye la Directiva 94/36/CE, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 30 de junio de 1994, relativa a los colorantes utilizados en productos alimenticios.

3. Composición cuantitativa.

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

Las unidades de actividad biológica se emplearán en las sustancias que no pueden definirse en términos químicos.

Cuando la Organización Mundial de la Salud haya definido una unidad internacional de actividad biológica, es ésta la que deberá usarse. En los casos en los que no se haya definido una unidad internacional, las unidades de actividad biológica se expresarán de forma que proporcionen información inequívoca sobre la actividad de la sustancia, utilizando, cuando proceda, las unidades de la "Farmacopea Europea".

Siempre que sea posible, se indicará la actividad biológica por unidad de masa o volumen. Se expresará también, como información adicional:

en el caso de monodosis, la masa o las unidades de actividad biológica de cada principio activo contenido en el envase unitario, teniendo en cuenta, en su caso, el volumen utilizable del producto tras la reconstitución,

en el caso de medicamentos veterinarios que se administren en forma de gotas, la masa o las unidades de actividad biológica de cada principio activo contenidas por gota o en el número de gotas que corresponda a 1 ml o a 1 g de preparado,

cuando se trate de jarabes, emulsiones, granulados o cualquier otra forma farmacéutica que se administre en cantidades medidas, la masa o las unidades de actividad biológica de cada principio activo por cantidad medida.

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

3.3 En el caso de los medicamentos veterinarios que contengan un principio activo cuya autorización se haya solicitado por primera vez en la Unión Europea, la declaración cuantitativa de un principio activo que sea una sal o un hidrato se expresará sistemáticamente en términos de masa de las fracciones activas de la molécula. La composición cuantitativa se expresará de la misma manera para el mismo principio activo en todas las autorizaciones ulteriores de medicamentos veterinarios que se concedan en los Estados miembros.

4. Desarrollo farmacéutico.—Se explicará la elección de la composición, los componentes, el envase primario, otros envases en su caso, el envase externo si procede, la función de los excipientes en el producto terminado y el método de fabricación de este último. Esta explicación se justificará con datos científicos sobre el desarrollo farmacéutico. Deberá indicarse y justificarse la posible sobredosificación. Las características microbiológicas (pureza microbiológica y actividad antimicrobiana) y las instrucciones de uso tendrán que ser adecuadas al uso previsto del medicamento veterinario según lo especificado en el expediente de solicitud de autorización de comercialización.

B. Descripción del método de fabricación

Se hará constar el nombre, la dirección y la responsabilidad de cada fabricante, junto con cada lugar de producción o instalación que interviene en la fabricación y los estudios.

La descripción del método de fabricación que, conforme a lo establecido en el artículo 6, apartado 5, letra d) del Real Decreto 1246/2008, de 18 de julio, debe acompañar a la

solicitud de autorización de comercialización se redactará de forma que ofrezca una idea clara del carácter de las operaciones efectuadas. Con este fin, dicha descripción deberá incluir, como mínimo:

una referencia a las diferentes fases del proceso de fabricación que permita apreciar si los procedimientos utilizados para producir la forma farmacéutica han podido provocar una alteración de los componentes,

en caso de fabricación continua, información completa sobre las precauciones tomadas para garantizar la homogeneidad del producto terminado,

la fórmula real de fabricación, con indicación cuantitativa de todas las sustancias utilizadas, pudiéndose, no obstante, indicar las cantidades del excipiente de forma aproximada, en la medida en que la forma farmacéutica lo exija; se hará mención de las sustancias que puedan desaparecer en el transcurso del proceso de fabricación; deberá indicarse y justificarse toda sobredosificación,

la indicación de las fases de la fabricación en las que se efectúen tomas de muestras con objeto de llevar a cabo análisis de control durante el proceso, junto con los límites aplicados, cuando de otros datos que aparezcan en los documentos adjuntos a la solicitud se desprenda que dichos análisis son necesarios para el control de calidad del producto terminado,

estudios experimentales que validen el proceso de fabricación y, en su caso, un sistema de validación de proceso para lotes de escala de producción,

para los productos esterilizados en condiciones que no respondan al estándar de la farmacopea, detalles de los procesos de esterilización o asépticos utilizados.

C. Control de los materiales de partida

1. Requisitos generales.—A los efectos de la presente sección, se entenderá por “materiales de partida” todos los componentes del medicamento veterinario y, si es necesario, del envase, incluido su cierre, tal y como se establece en la sección A, punto 1 del presente anexo.

En el expediente figurará información técnica detallada sobre las pruebas que se llevarán a cabo para el control de calidad de todos los lotes de materiales de partida.

Las pruebas sistemáticas que se realicen en cada lote de materiales de partida deberán llevarse a cabo tal y como estén descritas en la solicitud de autorización de comercialización. La utilización de pruebas que no figuran en una farmacopea se justificará demostrando que los materiales de partida cumplen los requisitos de calidad de esa farmacopea.

Cuando la Dirección Europea de Calidad del Medicamento y Asistencia Sanitaria haya emitido un certificado de conformidad de un material de partida, un principio activo o un excipiente, dicho certificado constituye la referencia a la correspondiente monografía de la “Farmacopea Europea”.

Cuando se haga referencia a un certificado de conformidad, el fabricante dará por escrito al solicitante garantías de que el proceso de fabricación no se ha modificado desde la emisión del certificado de conformidad por la Dirección Europea de Calidad del Medicamento y Asistencia Sanitaria.

Se presentarán certificados de análisis de los materiales de partida para demostrar el cumplimiento de las características técnicas definidas.

1.1 Principios activos.—Se hará constar el nombre, la dirección y la responsabilidad de cada fabricante, junto con cada lugar de fabricación propuesto o instalación que interviene en la fabricación y las pruebas de un principio activo.

El fabricante de un principio activo bien definido o el solicitante pueden concertar la presentación directa por el fabricante a las autoridades competentes, en un documento aparte, de la siguiente información como archivo de referencia (ASMF) del principio activo:

- a) la descripción detallada del proceso de fabricación;
- b) una descripción del control de calidad durante la fabricación;
- c) una descripción de la validación del proceso.

En este caso, sin embargo, el fabricante deberá proporcionar al solicitante todos los datos necesarios para que este último pueda asumir la responsabilidad del medicamento veterinario. El fabricante confirmará por escrito al solicitante que garantizará la homogeneidad de los lotes y que no modificará el proceso de fabricación o las características técnicas sin informarle. Los documentos y los datos que justifican la solicitud de tal modificación se presentarán a las autoridades competentes y también al solicitante cuando tengan que ver con la parte del solicitante del archivo de referencia (ASMF) del principio activo.

También se presentará información sobre el método de fabricación, el control de calidad y las impurezas, así como estudios de la estructura molecular cuando no exista certificado de conformidad del principio activo:

1. La información sobre el proceso de fabricación incluirá una descripción del proceso de fabricación del principio activo que represente el compromiso del solicitante con respecto a la fabricación del principio activo. Se presentará una relación de todos los materiales necesarios para fabricar los principios activos, identificando en qué parte del proceso se utiliza cada material. Se facilitará información sobre la calidad y el control de dichos materiales. También se ofrecerá información para demostrar que los materiales cumplen las normas pertinentes para su utilización prevista.

2. En la información sobre el control de calidad figurarán las pruebas (incluidos los criterios de aceptación) realizadas en cada paso crítico, información sobre la calidad y el control de los pasos intermedios y estudios de validación o evaluación de procesos, según el caso. También figurarán datos de validación de los métodos analíticos aplicados al principio activo, cuando proceda.

3. En la información sobre impurezas se indicarán las impurezas previsibles y la composición cuantitativa y cualitativa de las impurezas observadas. También se indicará, en su caso, la inocuidad de dichas impurezas.

4. En el caso de los medicamentos veterinarios biotecnológicos, entre los datos probatorios de la estructura molecular figurará la secuencia esquemática de los aminoácidos y la masa molecular relativa.

1.1.1 Principios activos descritos en las farmacopeas.—Las monografías generales y específicas de la “Farmacopea Europea” serán aplicables a todos los principios activos que figuren en ella.

A efectos del cumplimiento de lo dispuesto en el artículo 6, apartado 5, letra i), del Real Decreto 1246/2008, de 18 de julio, será suficiente la conformidad de los componentes respecto a las prescripciones de la “Farmacopea Europea” o de la farmacopea de uno de los Estados miembros.

En este caso, la descripción de los métodos y procesos analíticos será reemplazada en cada sección pertinente por la correspondiente referencia a la farmacopea en cuestión.

Cuando la especificación de una monografía de la “Farmacopea Europea” o de la farmacopea de un Estado miembro no sea suficiente para garantizar la calidad del principio activo, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá exigir especificaciones más apropiadas al solicitante, incluidos límites de impurezas específicas con procedimientos de control validados.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios informará de ello a las autoridades responsables de la farmacopea de que se trate. El titular de la autorización de comercialización comunicará a las autoridades responsables de dicha farmacopea los pormenores de la pretendida insuficiencia y las especificaciones adicionales que se hayan aportado.

Cuando un principio activo no esté descrito en una monografía de la “Farmacopea Europea” y sí lo esté en una de la farmacopea de un Estado miembro, es admisible que se siga esta última.

Cuando un principio activo no esté descrito en la “Farmacopea Europea” ni en la farmacopea de un Estado miembro, es admisible que se siga la farmacopea de un tercer

país, si queda demostrado que es adecuada; en estos casos, el solicitante presentará un ejemplar de la monografía acompañada, cuando sea necesario, de una traducción. Se presentarán los datos probatorios de que la monografía permite controlar adecuadamente la calidad del principio activo.

1.1.2 Principios activos no descritos en una farmacopea.—Los componentes que no figuren en ninguna farmacopea serán objeto de una monografía que haga referencia a cada uno de los puntos siguientes:

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

b) la definición de la sustancia, redactada de forma similar a la que se emplea en la “Farmacopea Europea”, se acompañará de todas las explicaciones necesarias, en particular por lo que respecta a la estructura molecular; cuando las sustancias no puedan definirse más que por su método de fabricación, este deberá detallarse lo suficiente como para caracterizar una sustancia constante en cuanto a su composición y a sus efectos;

c) los medios de identificación, que podrán describirse en forma de las técnicas completas que se siguen para la obtención de la sustancia, y en forma de los controles que deben efectuarse sistemáticamente;

d) los controles de pureza se describirán en función de cada una de las impurezas previsibles, especialmente de las que puedan producir efectos nocivos y, de ser necesario, de aquellas que, teniendo en cuenta la asociación de sustancias que sean objeto de la solicitud, puedan influir negativamente en la estabilidad del medicamento o alterar los resultados analíticos;

e) se describirán los ensayos y los límites para controlar los parámetros pertinentes del producto terminado, tales como el tamaño de las partículas y la esterilidad, y se validarán los métodos si procede;

f) en lo que atañe a las sustancias complejas de origen vegetal o animal, deberá distinguirse el caso en que la multiplicidad de acciones farmacológicas exija un control químico, físico o biológico de los principales componentes y aquel otro caso de sustancias que contengan uno o varios grupos de principios de actividad análoga para los que pueda admitirse un método global de dosificación.

Esos datos demostrarán que el conjunto propuesto de procedimientos de control es suficiente para verificar la calidad del principio activo de la fuente definida.

1.1.3 Características fisicoquímicas que pueden modificar la biodisponibilidad. Deberán proporcionarse los datos que figuran a continuación, referentes a los principios activos descritos o no en las farmacopeas, como elementos de la descripción general de los principios activos, cuando condicionen la biodisponibilidad del medicamento:

forma cristalina y coeficientes de solubilidad,
tamaño de partículas, en su caso tras pulverización,
estado de hidratación,
coeficiente de reparto aceite/agua,
valores de pK/pH.

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

1.2 Excipientes.—Las monografías generales y específicas de la “Farmacopea Europea” serán aplicables a todas las sustancias que figuren en ella.

Los excipientes cumplirán los requisitos de la correspondiente monografía de la “Farmacopea Europea”. Cuando no exista tal monografía, podrá hacerse referencia a la farmacopea de un Estado miembro o, en su defecto, a la farmacopea de un tercer país. En este caso deberá demostrarse que la monografía es adecuada. En su caso, los requisitos de la monografía se completarán con pruebas adicionales para controlar parámetros tales como el tamaño de las partículas, la esterilidad o los disolventes residuales. Cuando no exista una monografía de una farmacopea, se propondrá y justificará una especificación.

Se seguirán los requisitos establecidos para los principios activos en la sección 1.1.2, letras a) a e). Se presentarán los métodos propuestos y los datos de validación en apoyo de los mismos.

Los colorantes que vayan a formar parte de medicamentos veterinarios satisfarán los requisitos de la Directiva 94/36/CE, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 30 de junio de 1994, salvo en el caso de determinados productos sanitarios veterinarios de uso tópico, como collares antiparasitarios y marcas crotales, en los que está justificado el uso de otros colorantes.

Los colorantes cumplirán los criterios de pureza establecidos en la Directiva 95/45/CE de la Comisión, de 26 de julio de 1995, por la que se establecen criterios específicos de pureza en relación con los colorantes utilizados en los productos alimenticios.

En el caso de excipientes nuevos, es decir, que se usan por primera vez en un medicamento veterinario o por una nueva vía de administración, se darán los detalles de fabricación, caracterización y controles, con referencias tanto clínicas como no clínicas en apoyo de los datos de seguridad.

1.3 Envases-Sistemas de cierre.

1.3.1 Principio activo.—Se dará información sobre el envase y el sistema de cierre del principio activo. El grado de información requerido vendrá determinado por el estado físico (sólido o líquido) del principio activo.

1.3.2 Producto terminado.—Se dará información sobre el envase y el sistema de cierre del producto terminado. El grado de información requerido vendrá determinado por la vía de administración del medicamento veterinario y el estado físico (sólido o líquido) de la presentación.

Los materiales de envasado cumplirán los requisitos de la correspondiente monografía de la "Farmacopea Europea". Cuando no exista tal monografía, podrá hacerse referencia a la farmacopea de un Estado miembro o, en su defecto, a la farmacopea de un tercer país. En este caso deberá demostrarse que la monografía es adecuada.

Cuando no exista una monografía de una farmacopea, se propondrá y justificará una especificación del material de envasado.

Se presentarán datos científicos sobre la elección y conveniencia del material de envasado.

Se presentará información sobre la composición, fabricación y seguridad de los materiales de envasado nuevos en contacto con el medicamento.

Se presentarán las características técnicas y, si procede, los datos de rendimiento de todo dispositivo que se emplee para dosificar o administrar el medicamento veterinario y que se suministre junto con él.

1.4 Sustancias de origen biológico.—Cuando en la fabricación del medicamento veterinario se utilicen materiales básicos como microorganismos, tejidos de origen vegetal o animal, células o líquidos (incluida la sangre) de origen humano o animal, así como construcciones celulares biotecnológicas, se describirán y documentarán el origen y los antecedentes de los materiales de partida.

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

Cuando se usen líneas celulares, deberá demostrarse que las características de las células se han mantenido inalteradas en las distintas fases de producción y posteriormente.

Los materiales de siembra, las líneas celulares, el suero y, siempre que sea posible, los materiales de partida de los que se hayan obtenido, deberán someterse a estudios para comprobar que estén libres de agentes extraños.

Cuando se utilicen materiales de partida de origen animal o humano, se describirán las medidas que se han tomado para garantizar la ausencia de agentes potencialmente patógenos.

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

Se suministrará documentación para demostrar que los materiales de siembra, las líneas celulares, los lotes de suero y demás materiales procedentes de especies animales por las que puedan transmitirse las EET se ajustan a la Nota explicativa sobre cómo minimizar los riesgos de transmisión de los agentes de las encefalopatías espongiformes animales a través de los medicamentos humanos y veterinarios, así como a la correspondiente monografía de la "Farmacopea Europea". Como justificante de cumplimiento podrán utilizarse los certificados de conformidad emitidos por la Dirección Europea de Calidad del Medicamento y Asistencia Sanitaria, con referencia a la correspondiente monografía de la "Farmacopea Europea".

D. Pruebas de control efectuadas en una fase intermedia del proceso de fabricación

Se adjuntarán al expediente los datos y documentos relativos a los controles que hayan podido efectuarse en una fase intermedia del proceso de fabricación, con objeto de garantizar la constancia de las características tecnológicas y del proceso de producción.

Tales pruebas serán indispensables para comprobar la adecuación del medicamento veterinario a la fórmula en los casos excepcionales en que el solicitante proponga, para controlar el producto terminado, un método analítico que no incluya la determinación de la totalidad de los principios activos (o de todos los excipientes sometidos a las mismas exigencias que los principios activos).

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

En los casos en que un producto intermedio pueda almacenarse antes de su transformación ulterior o montaje primario, se definirá un período de validez del mismo sobre la base de los resultados de estudios de estabilidad.

E. Pruebas de control del producto terminado

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

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

Se adjuntarán al expediente datos de las pruebas de control realizadas en el producto terminado en el momento de la aprobación. Dichos controles se presentarán con arreglo a las siguientes prescripciones.

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

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

1. Características generales del producto terminado.—Entre los controles de un producto terminado figurarán siempre determinados controles de las características generales del mismo. Estas pruebas de control se referirán, siempre que sea procedente, a la determinación de las masas medias y las desviaciones máximas, los estudios mecánicos, físicos o microbiológicos, los caracteres organolépticos y las características físicas como la densidad, el pH, el índice de refracción, etc. El solicitante deberá definir, en cada caso particular, las normas y los límites de tolerancia de cada una de estas características.

Las condiciones de los ensayos y, en su caso, el aparato o equipo utilizado y las normas se describirán con precisión cuando no figuren en la "Farmacopea Europea" o las farmacopeas de los Estados miembros, o cuando no sean aplicables los métodos prescritos por dichas farmacopeas.

Además, las formas farmacéuticas sólidas que deban ser administradas por vía oral serán sometidas a estudios in vitro de la liberación y la velocidad de disolución de los principios activos, salvo que estas puedan justificarse de otro modo; dichos estudios se efectuarán igualmente en caso de administración por otra vía si las autoridades competentes del Estado miembro en cuestión lo consideran necesario.

2. Identificación y determinación de los principios activos.—La identificación y la determinación de los principios activos se efectuarán bien con una muestra representativa del lote de fabricación, bien con un determinado número de dosis analizadas aisladamente.

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

Basándose en los estudios de estabilidad, el fabricante propondrá y justificará límites de desviación máxima tolerable del contenido de principio activo en el producto terminado, aplicables hasta la fecha de caducidad propuesta

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

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

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

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

3. Identificación y determinación de los excipientes.—Se presentará obligatoriamente una prueba de identificación y una prueba de límite superior e inferior de cada conservante

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

4. Pruebas de seguridad.—Independientemente de las pruebas toxicofarmacológicas presentadas con la solicitud de autorización de comercialización, deberán figurar en el expediente analítico los pormenores de las pruebas de seguridad como las de esterilidad y de endotoxinas bacterianas, cuando deban efectuarse sistemáticamente para comprobar la calidad del producto.

F. Estudios de estabilidad

1. Principio activo.—Se especificarán las condiciones de almacenamiento y el período de reanálisis del principio activo, excepto cuando sea objeto de una monografía en la “Farmacopea Europea” y el fabricante del producto terminado someta el principio activo a una nueva prueba completa inmediatamente antes de usarlo para la fabricación del producto terminado.

Se presentarán datos de estabilidad en apoyo de las condiciones de almacenamiento y el período de reanálisis del principio activo que se hayan especificado. Se describirá el tipo de estudios de estabilidad realizados, los protocolos y procedimientos analíticos utilizados y su validación, junto con sus resultados detallados. Con el resumen del protocolo se presentará el compromiso de estabilidad.

Sin embargo, cuando exista un certificado de conformidad del principio activo de la fuente propuesta que especifique sus condiciones de almacenamiento y el período de reanálisis, no serán obligatorios los datos de estabilidad del principio activo de dicha fuente.

2. Producto terminado.—Deberán describirse las investigaciones que hayan permitido determinar el período de validez, las condiciones de conservación que se recomiendan y las especificaciones al final del período de validez que propone el solicitante.

Se describirá el tipo de estudios de estabilidad realizados, los protocolos y procedimientos analíticos utilizados y su validación, junto con sus resultados detallados.

Si un producto terminado tiene que ser reconstituido o diluido previamente a su administración, se especificarán los pormenores relativos al período de validez y a las especificaciones que se proponen para el medicamento reconstituido o diluido, junto con los datos pertinentes sobre su estabilidad.

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

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

Las conclusiones contendrán los resultados de los análisis, justificando el período de validez propuesto y, en su caso, el período de validez una vez abierto, en las condiciones de almacenamiento que se recomiendan, y las especificaciones del producto terminado al expirar su período de validez y, en su caso, su período de validez una vez abierto, en las condiciones recomendadas de almacenamiento.

Deberá indicarse el nivel máximo aceptable, individual y total, de los productos de degradación al expirar el período de validez.

Se presentará un estudio sobre la interacción del medicamento y el recipiente en los casos en que dicha interacción sea posible, especialmente cuando se trate de preparados inyectables.

Con el resumen del protocolo se presentará el compromiso de estabilidad.

G. Otra información

El expediente podrá contener información sobre la calidad del medicamento veterinario que no haya quedado cubierta en las secciones previas.

En el caso de premezclas medicamentosas (que se incorporarán a piensos medicamentosos), se dará información sobre tasas de incorporación, instrucciones de incorporación, homogeneidad y estabilidad en el pienso, compatibilidad o adecuación de los piensos, y período de validez en los mismos. Asimismo se indicarán las especificaciones de los piensos medicamentosos fabricados con dichas premezclas de conformidad con las instrucciones recomendadas para su uso.

PARTE 3: ESTUDIOS DE SEGURIDAD Y DE RESIDUOS

Los datos y documentos que deben acompañar la solicitud de autorización de comercialización de conformidad con el artículo 6, apartado 5, letra j), apartados segundo y cuarto, se presentarán según lo establecido a continuación.

A. ESTUDIOS DE SEGURIDAD

Capítulo I: Realización de las pruebas

La documentación relativa a la seguridad deberá poner de manifiesto:

- a) la posible toxicidad del medicamento veterinario y los efectos peligrosos o no deseados que pudieran producirse en el animal en las condiciones de uso propuestas; estos efectos se valorarán en función de la gravedad del proceso patológico de que se trate;
- b) los posibles efectos nocivos para las personas de los residuos del medicamento veterinario o la sustancia presentes en productos alimenticios procedentes de animales tratados y los inconvenientes que puedan crear dichos residuos en la transformación industrial de los productos alimenticios;
- c) los posibles riesgos resultantes de la exposición de las personas al medicamento veterinario, por ejemplo durante su administración al animal;
- d) los posibles riesgos medioambientales debidos al uso del medicamento veterinario.

Todos los resultados deberán ser fiables y de validez general. Cuando proceda, se utilizarán procedimientos matemáticos y estadísticos para la elaboración de los métodos experimentales y la valoración de los resultados. Además, se dará información sobre el potencial terapéutico del medicamento y los riesgos relacionados con su uso.

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

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

1. Identificación exacta del medicamento y su principio activo.

denominación común internacional (DCI),
nombre de la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (UIQPA),
número CAS (Chemical Abstract Service),
clasificación terapéutica, farmacológica y química,
sinónimos y abreviaturas,
fórmula estructural,
fórmula molecular,
peso molecular,
grado de impurezas,
composición cualitativa y cuantitativa de las impurezas,
descripción de las propiedades físicas,

punto de fusión,
punto de ebullición,
presión de vapor,
solubilidad en el agua y en los solventes orgánicos expresada en g/l, con indicación de la temperatura,
densidad,
espectros de refracción, rotación, etc.,
formulación del producto.

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

Sin embargo, los estudios farmacológicos también pueden ser de utilidad para el análisis de los fenómenos toxicológicos.

Además, si un medicamento veterinario produce un efecto farmacológico exento de toxicidad o bien el efecto se logra con dosis inferiores a las tóxicas, habrá que tener en cuenta dicho efecto farmacológico al evaluar la seguridad del medicamento.

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

2.1 Farmacodinamia.—Se dará información sobre el mecanismo de acción de los principios activos, y sobre los efectos farmacodinámicos primarios y secundarios, que ayude a comprender cualquier efecto nocivo que se produzca en los estudios con animales.

2.2 Farmacocinética.—Se proporcionarán datos sobre el destino del principio activo y sus metabolitos en las especies utilizadas en los estudios toxicológicos, entre los que figurarán la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción. Para determinar la exposición adecuada, los datos se cotejarán con los resultados de la relación dosis-efecto que figuran en los estudios farmacológicos y toxicológicos. La comparación con los datos farmacocinéticos obtenidos en los estudios con las especies de destino (parte 4, capítulo I, sección A.2) se incluirá en la parte 4 a fin de determinar la pertinencia de los resultados de los estudios de toxicidad para las especies de destino.

3. Toxicología.—La documentación toxicológica se ajustará a las directrices publicadas por la Agencia Europea del Medicamento en cuanto al planteamiento general de la prueba y a los estudios particulares. Entre estas orientaciones figuran:

- 1) las pruebas básicas necesarias para todo nuevo medicamento veterinario que vaya a administrarse a animales destinados a la producción de alimentos, con vistas a evaluar la seguridad de cualquier residuo presente en alimentos para el consumo humano;
- 2) pruebas adicionales que puedan necesitarse, en función de cuestiones toxicológicas específicas como las relacionadas con la estructura, la clase y el mecanismo de acción de los principios activos;
- 3) pruebas especiales que puedan contribuir a interpretar los datos obtenidos en las pruebas básicas o en las adicionales.

Los estudios se llevarán a cabo con el principio activo, no con el medicamento formulado. Más adelante se indica en qué casos se requieren estudios del medicamento formulado.

3.1 Toxicidad por dosis única.—El estudio de la toxicidad por dosis única puede ser útil para prever:

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

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

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

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

Cuando se trate de principios farmacológicamente activos o de medicamentos veterinarios que vayan a administrarse únicamente a animales no destinados a la producción de alimentos, en principio será suficiente el estudio de la toxicidad por administración repetida en una especie animal de experimentación. Este estudio podrá sustituirse por uno realizado en la especie animal de destino. La frecuencia y la vía de administración, así como la duración del estudio, se determinarán teniendo en cuenta las condiciones previstas de uso clínico. El investigador deberá justificar la envergadura y la duración de los estudios, así como las dosis escogidas.

Cuando se trate de sustancias o medicamentos que vayan a administrarse a animales destinados a la producción de alimentos, la toxicidad por administración repetida (90 días) se estudiará en dos especies, de las cuales una no pertenecerá al orden de los roedores, para identificar órganos diana, establecer criterios toxicológicos de valoración e identificar las especies apropiadas y las dosis que deben utilizarse en pruebas de toxicidad crónica, si procede.

El investigador justificará la elección de las especies, basándose en los conocimientos adquiridos sobre el metabolismo del producto en los animales y en las personas. La sustancia objeto del ensayo se administrará por vía oral. El investigador describirá con claridad y justificará el método y la frecuencia de la administración, así como la duración de los ensayos.

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

La evaluación de los efectos tóxicos se basará en la observación del comportamiento y el crecimiento, en los análisis hematológicos y fisiológicos —particularmente de los órganos excretores— y en los informes necrópsicos e histológicos.

La elección y extensión de cada grupo de estudios dependerá de la especie animal que se utilice y del estado de los conocimientos científicos en el momento.

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

3.3 Tolerancia en la especie animal de destino.—Se presentará un resumen de los signos de intolerancia que se observen durante los estudios realizados con la especie de destino —en general, con el producto terminado— de conformidad con los requisitos de la parte 4, capítulo I, sección B.

Se indicarán el estudio, la especie y la raza de que se trate, así como la dosis a la que se manifiesta la intolerancia. Se detallará también cualquier alteración fisiológica imprevista. Los informes detallados de estos estudios se incluirán en la parte 4.

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

3.4.1 Estudio de los efectos en la reproducción.—La finalidad de este estudio es detectar posibles disfunciones reproductoras del macho o la hembra, o efectos nocivos para la prole tras la administración del medicamento o sustancia objeto de la investigación.

En el caso de principios farmacológicamente activos o de medicamentos veterinarios que vayan a administrarse a animales destinados a la producción de alimentos, el estudio de

los efectos en la reproducción será multigeneración y estará diseñado para detectar cualquier efecto en la reproducción de los mamíferos. Se incluyen aquí efectos en la fertilidad del macho y de la hembra, el apareamiento, la concepción, la implantación, la capacidad de que la preñez llegue a término, el parto, la lactancia, la supervivencia, el crecimiento y el desarrollo de la descendencia desde el nacimiento hasta el destete, la madurez sexual y la subsiguiente función reproductora de la prole como adultos. Se utilizarán, como mínimo, tres dosis distintas. La dosis máxima se seleccionará de manera que haga aparecer los efectos nocivos. La dosis mínima no deberá provocar ningún efecto tóxico.

3.4.2 Estudio de la teratogenicidad.—Cuando se trate de principios farmacológicamente activos o de medicamentos veterinarios que vayan a administrarse a animales destinados a la producción de alimentos, se llevarán a cabo pruebas de teratogenicidad. Estas pruebas estarán diseñadas para detectar cualquier efecto nocivo en la hembra, el embrión o el feto consecutivo a la exposición de la hembra desde la implantación, durante toda la gestación, hasta el día anterior al previsto para el parto. Entre estos efectos nocivos figuran la toxicidad aumentada con respecto a la observada en hembras no preñadas, la muerte del embrión o el feto, la alteración del crecimiento fetal y los cambios estructurales en el feto. Se requiere una prueba de teratogenicidad en la rata. En función de los resultados, puede tener que realizarse un estudio con otra especie, según las directrices establecidas.

Cuando se trate de principios farmacológicamente activos o de medicamentos veterinarios que vayan a administrarse únicamente a animales no destinados a la producción de alimentos, se realizará un estudio de la teratogenicidad como mínimo en una especie, que podrá ser la especie de destino si el producto va a utilizarse con hembras que puedan destinarse a la cría. Sin embargo, cuando el uso del medicamento veterinario dé lugar a una exposición significativa del usuario, se realizarán los estudios estándar de teratogenicidad.

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

Los principios activos se presentarán normalmente a una serie estándar de pruebas de genotoxicidad, *in vitro* e *in vivo*, según las directrices establecidas. En algunos casos, puede también ser necesario someter a prueba a uno o más metabolitos que constituyen residuos en productos alimenticios.

3.6 Carcinogenicidad.—Para decidir si es necesario realizar pruebas de carcinogenicidad se tendrán en cuenta los resultados de las de genotoxicidad, las relaciones entre estructura y actividad y las pruebas generales de toxicidad que puedan ser pertinentes para lesiones neoplásicas en estudios a más largo plazo.

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

Cuando hacen falta pruebas de carcinogenicidad, suele necesitarse un estudio de dos años con ratas y uno de dieciocho meses con ratones. Con la debida justificación científica, los estudios de carcinogenicidad pueden llevarse a cabo en una sola especie de roedores, preferiblemente ratas.

3.7 Excepciones.—Se deberá estudiar la absorción sistémica de los medicamentos veterinarios de uso tópico en la especie animal de destino.

Si se demuestra que dicha absorción es desdeñable, se podrán omitir las pruebas de toxicidad por administración repetida, las de toxicidad sobre la función reproductora y las de carcinogenicidad, a menos que:

se prevea la ingestión del medicamento por parte del animal en las condiciones de uso establecidas,

se prevea la exposición del usuario del medicamento veterinario por vías distintas de la cutánea en las condiciones de uso establecidas, o

el principio activo o los metabolitos puedan introducirse en productos alimenticios procedentes del animal tratado.

4. Otros requisitos.

4.1 Estudios especiales.—En caso de determinados grupos de sustancias, o si los efectos observados en estudios de administración repetida a los animales apuntan a variaciones de la inmunotoxicidad, neurotoxicidad o a disfunciones endocrinas, se requerirán otras pruebas, como estudios de sensibilización o ensayos de neurotoxicidad diferida. Según la naturaleza del medicamento, podrán necesitarse estudios adicionales para evaluar el mecanismo subyacente del efecto tóxico o del potencial de irritación. En general, estos estudios se llevarán a cabo con el producto terminado.

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

4.2 Propiedades microbiológicas de los residuos.

4.2.1 Posibles efectos sobre la flora intestinal humana.—Se investigará el riesgo microbiológico que suponen los residuos de compuestos antimicrobianos para la flora intestinal humana, de acuerdo con las directrices establecidas.

4.2.2 Posibles efectos sobre los microorganismos utilizados en la transformación industrial de productos alimenticios.—En algunos casos puede resultar necesario efectuar pruebas para determinar si los residuos microbiológicamente activos pueden interferir con los procesos técnicos de transformación industrial de productos alimenticios.

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

4.4 Aparición de resistencia.—Los datos sobre la posible aparición de bacterias resistentes de interés para la salud humana son necesarios para los medicamentos veterinarios. Especial importancia al respecto reviste el mecanismo de aparición de dicha resistencia. En caso necesario, se propondrán medidas para limitar la aparición de resistencia con la utilización prevista del medicamento veterinario.

La resistencia de interés para el uso clínico del medicamento se abordará de conformidad con la parte 4.

Cuando proceda, se hará referencia a los datos establecidos en la parte 4.

5. Seguridad para el usuario.—En esta sección se comentarán los efectos encontrados en las secciones anteriores, que se relacionarán con el tipo y grado de exposición humana al medicamento con objeto de formular las correspondientes advertencias para el usuario y demás medidas de gestión del riesgo.

6. Evaluación del riesgo medioambiental.

6.1 Evaluación del riesgo medioambiental de medicamentos veterinarios que no contienen o no consisten en organismos modificados genéticamente.—Se evaluará el riesgo medioambiental en busca de los posibles efectos dañinos del uso del medicamento veterinario y para determinar el riesgo de tales efectos. En la evaluación se identificará asimismo cualquier medida preventiva que pueda ser necesaria para reducir tal riesgo.

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

las especies animales de destino y la utilización propuesta,
el modo de administración y, en particular, el grado probable de incorporación directa del producto al ecosistema,

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

En la segunda fase se investigará de manera específica el destino y los efectos del medicamento en ecosistemas particulares, según las directrices establecidas. Se tendrá en cuenta la amplitud y duración de la exposición del medio ambiente al medicamento y la información disponible sobre las propiedades fisicoquímicas, farmacológicas o toxicológicas de las sustancias en cuestión que se haya obtenido durante la realización de las demás pruebas exigidas en virtud del presente real decreto.

6.2 Evaluación del riesgo medioambiental de medicamentos veterinarios que contienen o consisten en organismos modificados genéticamente.—Cuando un medicamento veterinario contenga o consista en organismos modificados genéticamente, se adjuntarán también a la solicitud los documentos establecidos en el Real Decreto 178/2004, de 30 de enero, por el que se aprueba el Reglamento general para el desarrollo y ejecución de la Ley 9/2003, de 25 de abril, por la que se establece el régimen jurídico de la utilización confinada, liberación voluntaria y comercialización de organismos modificados genéticamente.

Capítulo II: Presentación de los datos y documentos

El expediente de las pruebas de seguridad deberá contener:

- un índice de todos los estudios que contenga,
- una declaración de la inclusión de todos los datos, favorables o desfavorables, conocidos por el solicitante al presentar el expediente,
- la justificación de la omisión de cualquier tipo de estudio,
- una explicación de la inclusión de un tipo alternativo de estudio,
- una explicación de lo que puede aportar a la evaluación global del riesgo cualquier estudio precedente a los realizados conforme a las buenas prácticas de laboratorio según el Real Decreto 822/1993, de 28 de mayo.

Cada informe de estudio incluirá:

- una copia del plan de estudio (protocolo),
- una declaración de que se cumplen las buenas prácticas de laboratorio, en su caso,
- una descripción de los métodos, instrumentos y materiales utilizados,
- una descripción y una justificación del sistema de prueba,
- una descripción de los resultados obtenidos, lo suficientemente detallada para que puedan evaluarse críticamente con independencia de la interpretación del autor,
- en su caso, un análisis estadístico de los resultados,
- un comentario sobre los resultados, los efectos observados y no observados, y cualquier resultado inusual,
- una descripción pormenorizada y una minuciosa discusión de los resultados del estudio de seguridad del principio activo y de su importancia para la evaluación de los riesgos que implican los residuos para las personas.

B. ESTUDIO DE LOS RESIDUOS

Capítulo I: Realización de las pruebas

1. Introducción.—A efectos del presente anexo, se aplicarán las definiciones del Reglamento (CE) n.º 470/2009 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de mayo de 2009, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la fijación de los límites de residuos de las sustancias farmacológicamente activas en los alimentos de origen animal, se deroga el Reglamento (CEE) n.º 2377/90 del Consejo y se modifican la Directiva 2001/82/CE del Parlamento Europeo y del Consejo y el Reglamento (CE) N.º 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo.

El propósito de estudiar la depleción de residuos de los tejidos comestibles o de los huevos, la leche y la miel procedentes de animales tratados es determinar en qué condiciones y hasta qué punto pueden persistir residuos en productos alimenticios procedentes de estos animales. Además, estos estudios permitirán determinar el tiempo de espera.

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

- 1) en qué medida y durante cuánto tiempo sigue habiendo residuos del medicamento veterinario o sus metabolitos en los tejidos comestibles del animal tratado o en su leche, huevos o miel;
- 2) que es posible, para prevenir riesgos para la salud de los consumidores de productos alimenticios procedentes de animales tratados, o los inconvenientes de su transformación industrial, establecer un tiempo de espera razonable que pueda respetarse en condiciones prácticas de explotación;
- 3) que los métodos analíticos utilizados en el estudio de eliminación de los residuos están lo suficientemente validados como para tener la certeza de que los datos presentados sobre los residuos son adecuados para establecer el tiempo de espera.

2. Metabolismo y cinética de los residuos.

2.1 Farmacocinética (absorción, distribución, metabolismo y excreción).—Se presentará un resumen de los datos farmacocinéticos, con referencia a los estudios farmacocinéticos en especies de destino presentados en la parte 4. No es preciso presentar el informe completo del estudio.

El estudio farmacocinético de los residuos de medicamentos veterinarios tiene como objeto evaluar la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción del producto en la especie de destino.

Se administrará a la especie animal de destino la dosis máxima recomendada del producto terminado o de una formulación comparable en términos de biodisponibilidad.

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

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

Se describirán las vías de excreción del medicamento en la especie animal de destino. Se identificarán y caracterizarán los metabolitos principales.

2.2 Eliminación de los residuos.—Este estudio, que consiste en medir la velocidad de eliminación de los residuos en la especie animal de destino después de la última administración del medicamento, tiene por objeto permitir la determinación de tiempos de espera.

Se determinarán las cantidades de residuos presentes en el animal de experimentación en distintos momentos después de la última administración del medicamento, utilizando para ello métodos analíticos validados; se indicará el procedimiento técnico así como la fiabilidad y sensibilidad del método empleado.

3. Método de análisis de residuos.—Se hará una descripción detallada de los métodos analíticos empleados en el estudio o estudios de depleción de residuos y su validación.

Se describirán las siguientes características:

- especificidad,
- exactitud,
- precisión,
- límite de detección,
- límite de cuantificación,

practicabilidad y aplicabilidad en condiciones normales de laboratorio,
sensibilidad a las interferencias,
estabilidad de los residuos encontrados.

La idoneidad del método analítico propuesto se valorará a la luz del estado de los conocimientos científicos y técnicos en el momento en que se presente la solicitud.
El método analítico se presentará en un formato internacionalmente aceptado.

Capítulo II: Presentación de los datos y documentos

1. Identificación del medicamento.—Los medicamentos veterinarios utilizados en el estudio se identificarán mediante los siguientes datos:

composición,
resultados de pruebas físicas y químicas (potencia y pureza) de los lotes en cuestión,
identificación del lote,
relación con el producto terminado,
actividad específica y pureza radiológica de las sustancias marcadas,
posición de los átomos marcados en la molécula.

El expediente del estudio de los residuos contendrá:

un índice de todos los estudios que contenga,
una declaración de la inclusión de todos los datos, favorables o desfavorables, conocidos por el solicitante al presentar el expediente,
la justificación de la omisión de cualquier tipo de estudio,
una explicación de la inclusión de un tipo alternativo de estudio,
una explicación de lo que puede aportar a la evaluación global del riesgo cualquier estudio precedente a los realizados conforme a las buenas prácticas de laboratorio,
una propuesta de tiempo de espera.

Cada informe de estudio incluirá:

una copia del plan de estudio (protocolo),
una declaración de que se cumplen las buenas prácticas de laboratorio, en su caso,
una descripción de los métodos, instrumentos y materiales utilizados,
una descripción de los resultados obtenidos, lo suficientemente detallada para que puedan evaluarse críticamente con independencia de la interpretación del autor,
en su caso, un análisis estadístico de los resultados,
un comentario sobre los resultados,
una presentación objetiva de los resultados obtenidos, y las propuestas de tiempos de espera necesarias para garantizar que en los productos alimenticios procedentes de animales tratados no quedan residuos que puedan poner en peligro a los consumidores.

PARTE 4: ESTUDIOS PRECLÍNICOS Y CLÍNICOS

Los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización de comercialización, de conformidad con el artículo 6, apartado 5, letra j), apartado tercero, se presentarán con arreglo a lo dispuesto a continuación.

Capítulo I: Estudios preclínicos

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

A. Farmacología

A.1 Farmacodinamia.—Se caracterizarán los efectos farmacodinámicos de los principios activos del medicamento veterinario.

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

Por otra parte, se proporcionará una valoración farmacológica global del principio activo, con especial referencia a la posibilidad de que existan efectos farmacológicos secundarios. Por lo general se examinarán los efectos en las principales funciones corporales.

Se estudiará cualquier efecto de las demás características de los medicamentos (como la vía de administración o la presentación) en la actividad farmacológica del principio activo.

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

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

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

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

A.2 Aparición de resistencia.—Hay casos en los que los datos sobre la posible aparición de organismos resistentes, de interés clínico, son necesarios para los medicamentos veterinarios. Especial importancia al respecto reviste el mecanismo de aparición de dicha resistencia. El solicitante propondrá medidas para limitar la aparición de resistencia con la utilización prevista del medicamento veterinario.

Cuando proceda, se hará referencia a los datos establecidos en la parte 3.

A.3 Farmacocinética.—Se necesitan los datos farmacocinéticos básicos de un nuevo principio activo en el contexto de la evaluación de la seguridad y la eficacia clínica del medicamento veterinario.

Los objetivos de estudios farmacocinéticos en las especies animales de destino pueden dividirse en tres ámbitos principales:

- i) la farmacocinética descriptiva, que permite determinar los parámetros básicos,
- ii) la utilización de dichos parámetros en el estudio de la relación entre la posología, la concentración plasmática y tisular con el paso del tiempo y los efectos farmacológicos, terapéuticos o tóxicos,
- iii) en su caso, la comparación de la cinética entre diversas especies de destino y el estudio de posibles diferencias de especie que repercuten en la seguridad para la especie de destino y la eficacia del medicamento veterinario.

En las especies animales de destino, los estudios farmacocinéticos son necesarios, por regla general, como complemento a los estudios farmacodinámicos para contribuir a establecer pautas posológicas efectivas (vía y lugar de la administración, dosis, intervalo de administración, número de administraciones, etc.). Pueden ser precisos otros estudios farmacocinéticos para establecer pautas posológicas según determinadas variables de población.

Cuando se hayan presentado estudios farmacocinéticos en la parte 3, podrá hacerse referencia a ellos.

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

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

para comparar la nueva formulación de un medicamento veterinario con la existente, en caso necesario, para comparar un nuevo modo o vía de administración con uno ya establecido.

B. *Tolerancia en la especie animal de destino*

Se estudiará la tolerancia local y sistémica del medicamento veterinario en la especie animal de destino. La finalidad de estos estudios es caracterizar los signos de intolerancia y establecer un margen adecuado de seguridad para las vías recomendadas de administración. Esto puede lograrse aumentando la dosis terapéutica o la duración del tratamiento. El informe sobre los ensayos contendrá detalles de todos los efectos farmacológicos previsibles y de todas las reacciones adversas.

Capítulo II: Estudios clínicos

1. Principios generales.—Los estudios clínicos tienen por objeto mostrar o fundamentar el efecto del medicamento veterinario tras la administración de la dosis propuesta por la vía recomendada y establecer las indicaciones y contraindicaciones en función de la especie, edad, raza y sexo, las instrucciones de uso y cualquier posible efecto adverso.

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

Salvo debida justificación, los estudios clínicos se realizarán con animales testigo (estudios clínicos comparativos). Los resultados de eficacia obtenidos deben compararse con aquellos de las especies animales de destino que han recibido un medicamento veterinario autorizado en la Comunidad para las mismas indicaciones y para uso en las mismas especies animales de destino, o un placebo, o ningún tratamiento. Se informará de todos los resultados obtenidos, ya sean positivos o negativos.

Salvo debida justificación, se utilizarán principios estadísticos establecidos en el diseño, el análisis y la evaluación del protocolo de estudios clínicos.

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

- 1) al rendimiento del producto animal;
- 2) a la calidad del mismo (cualidades organolépticas, nutritivas, higiénicas y tecnológicas);
- 3) a la eficiencia nutricional y al crecimiento de la especie animal de destino;
- 4) al estado de salud general de la especie animal de destino.

2. Realización de los estudios clínicos.—Todos los estudios clínicos veterinarios se llevarán a cabo de conformidad con un protocolo de ensayo pormenorizado.

Salvo debida justificación, los ensayos clínicos de campo se llevarán a cabo de conformidad con los principios establecidos de buenas prácticas clínicas.

Antes de empezar cualquier ensayo de campo, será necesario obtener y acreditar documentalmente el consentimiento fundamentado del propietario de los animales que se vayan a utilizar en el ensayo. En particular, se informará por escrito al propietario de los animales acerca de las consecuencias de la participación en el ensayo por lo que se refiere al destino posterior de los animales tratados o a la obtención de productos

alimenticios a partir de los mismos. En la documentación del ensayo se incluirá una copia de dicha notificación, fechada y refrendada por el propietario del animal.

A menos que el ensayo de campo se realice con enmascaramiento, el Capítulo III, sección 2.^a Garantías de identificación del medicamento: etiquetado será aplicable por analogía al etiquetado de las formulaciones que se vayan a utilizar en los ensayos veterinarios de campo. En todos los casos, en el etiquetado deberá figurar de forma visible e indeleble la expresión "uso exclusivo en ensayos clínicos veterinarios".

Capítulo III: Datos y documentos

En el expediente de eficacia figurarán todos los datos o resultados preclínicos y clínicos de estudios del medicamento veterinario, favorables o desfavorables, que permitan una evaluación general objetiva de la relación beneficio-riesgo del medicamento.

1. Resultado de los estudios preclínicos.—Cuando sea posible, se aportarán datos sobre los resultados de:

- a) los estudios que pongan de manifiesto las acciones farmacológicas;
- b) los estudios que evidencien los mecanismos farmacodinámicos responsables del efecto terapéutico;
- c) los estudios que demuestren el principal perfil farmacocinético;
- d) los estudios de seguridad para la especie animal de destino;
- e) las pruebas destinadas a estudiar la resistencia.

Si durante la realización de las pruebas aparecen resultados inesperados, deberán detallarse.

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

- a) un resumen;
- b) un protocolo experimental detallado con la descripción de los métodos, instrumentos y materiales utilizados, la identificación de los animales, su especie, su edad, peso, sexo, número y raza o linaje, la posología, vía y pauta de administración;
- c) un análisis estadístico de los resultados, cuando proceda;
- d) una presentación objetiva de los resultados obtenidos, de la que se deduzcan conclusiones sobre la eficacia y la seguridad del medicamento veterinario.

Deberá justificarse la omisión total o parcial de cualquiera de estos datos.

2. Resultado de los estudios clínicos.—Todos los investigadores deberán proporcionar la información en fichas individuales cuando el tratamiento sea individual y en fichas colectivas cuando el tratamiento sea colectivo.

Los datos se facilitarán de la siguiente manera:

- a) nombre, dirección, función y cualificación del investigador responsable;
- b) lugar y fecha del tratamiento; nombre y dirección del propietario de los animales;
- c) pormenores del protocolo de ensayo clínico que describan los métodos empleados, incluidos los de aleatorización y enmascaramiento, la vía y la pauta de administración, la posología, la identificación de los animales de experimentación, su especie, raza o linaje, edad, peso, sexo y estado fisiológico;
- d) método de cría y alimentación de los animales, con indicación de la composición de los piensos y de la naturaleza y cantidad de cualquier aditivo que contengan;
- e) historia clínica (con toda la información posible), aparición y evolución de enfermedades intercurrentes;
- f) diagnóstico y métodos empleados para llegar a él;
- g) signos clínicos, si es posible según criterios convencionales;
- h) identificación exacta de la formulación del medicamento veterinario utilizado en el ensayo clínico y resultados de las pruebas físicas y químicas de los lotes pertinentes;

- i) posología del medicamento veterinario, modo, vía y frecuencia de administración y, en su caso, precauciones que se hayan tomado durante la administración (duración de la inyección, etc.);
- j) duración del tratamiento y período de observación posterior;
- k) todos los datos sobre otros medicamentos veterinarios que se hayan administrado durante el período de observación, bien previamente, bien simultáneamente al producto en estudio y, en este último caso, detallando cualquier interacción observada;
- l) todos los resultados de los estudios clínicos, que se describirán detalladamente sobre la base de los criterios de eficacia y los criterios de valoración especificados en los protocolos de estudios clínicos, con inclusión de análisis estadísticos, en su caso;
- m) toda la información relativa a cualquier acontecimiento involuntario observado, nocivo o no, así como las medidas consiguientes que se hayan adoptado; en la medida de lo posible, se investigará la relación causa-efecto;
- n) el efecto en la producción de los animales, si procede;
- o) la incidencia en la calidad de los productos alimenticios procedentes de animales tratados, en particular cuando se trate de medicamentos empleados para estimular la producción;
- p) una conclusión sobre la seguridad y la eficacia en cada caso individual, o bien resumido en términos de frecuencias u otras variables apropiadas cuando se haya aplicado un tratamiento colectivo.

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

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

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

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

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

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

TÍTULO II

Requisitos relativos a los medicamentos veterinarios inmunológicos

Sin perjuicio de los requisitos específicos establecidos por la legislación comunitaria para el control y la erradicación de enfermedades animales infecciosas específicas, los requisitos siguientes se aplicarán a los medicamentos veterinarios inmunológicos, excepto cuando estén destinados al uso en determinadas especies o con indicaciones específicas, según lo definido en el título III y en las correspondientes directrices.

PARTE 1: RESUMEN DEL EXPEDIENTE

A. *Datos administrativos*

El medicamento veterinario inmunológico objeto de la solicitud deberá identificarse por su nombre y el nombre de sus principios activos, junto con la actividad biológica, la potencia, la forma farmacéutica, la vía y, en su caso, el método de administración y la descripción de la presentación final del producto, incluidos el envase, el etiquetado y el prospecto. Los diluyentes podrán envasarse con los viales de vacuna o por separado.

Se incluirá en el expediente la información sobre los diluyentes necesaria para hacer la preparación final de la vacuna. Un medicamento veterinario inmunológico se considerará como un solo producto aunque necesite más de un diluyente, de modo que puedan obtenerse diversas preparaciones del producto terminado, que podrá administrarse por diversas vías o mediante métodos diferentes.

Se hará constar el nombre y domicilio del solicitante, junto con el nombre y dirección de los fabricantes y las instalaciones que intervienen en las distintas fases de producción y verificación (incluidos el fabricante del producto terminado y el fabricante de los principios activos) y, en su caso, del importador.

El solicitante comunicará el número y el título de los volúmenes de documentación que envía en apoyo de la solicitud o se registrará por la guía para la presentación de expedientes en soporte electrónico publicada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios e indicará, en su caso, las muestras que adjunta si así le es solicitado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Se adjuntará a la información administrativa copia de un documento que demuestre que el fabricante está autorizado para fabricar medicamentos veterinarios inmunológicos. También se presentará la lista de los organismos que se manejan en las instalaciones de producción.

El solicitante presentará la relación de los países en los que se haya concedido autorización, y la lista de países en que se haya presentado la solicitud o haya sido rechazada.

B. *Resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto*

El solicitante propondrá un resumen de las características del producto de conformidad con el anexo II del presente real decreto.

Se presentará el texto propuesto para el etiquetado del envase primario y del envase externo de conformidad con el anexo III del presente real decreto así como para el prospecto. Además, el solicitante presentará una o varias muestras de las maquetas del medicamento veterinario en su presentación para la venta, al menos en castellano. Las maquetas podrán ser en blanco y negro y presentarse en formato electrónico.

C. *Resúmenes exhaustivos y críticos*

Cada uno de los resúmenes exhaustivos y críticos a los que hace referencia el artículo 6, apartado 5 del presente real decreto, se elaborará teniendo en cuenta el estado de los conocimientos científicos en el momento de presentación de la solicitud. Contendrá una evaluación de los diversos estudios y ensayos que constituyen el expediente de solicitud de autorización de comercialización, y abordará todos los puntos necesarios para evaluar la calidad, la seguridad y la eficacia del medicamento veterinario inmunológico. Dará resultados detallados de los estudios y de los ensayos realizados y referencias bibliográficas exactas.

Todos los datos importantes se resumirán en un apéndice de los resúmenes exhaustivos y críticos, siempre que sea posible en forma de cuadros o gráficos. Estos resúmenes exhaustivos y críticos remitirán con precisión a la información contenida en el documento principal.

Los resúmenes exhaustivos y críticos irán firmados y fechados, y contendrán información sobre la educación, la formación académica y la experiencia profesional de su autor. Se hará constar la relación profesional del autor con el solicitante.

PARTE 2: INFORMACIÓN FARMACÉUTICA, FISCOQUÍMICA, BIOLÓGICA O MICROBIOLÓGICA (CALIDAD)

Todos los procedimientos de prueba cumplirán los criterios necesarios para el análisis y el control de la calidad de los materiales de partida y del producto terminado y estarán validados. Se proporcionarán los resultados de los estudios de validación. Deberá asimismo describirse con el necesario detalle todo instrumento o equipo especial que pueda utilizarse, cuando sea posible, también mediante esquemas. La composición de los reactivos de laboratorio deberá completarse, en su caso, con el método de fabricación.

En el caso de procedimientos analíticos incluidos en la "Farmacopea Europea" o en la farmacopea de un Estado miembro, esta descripción podrá sustituirse por una referencia precisa a la farmacopea en cuestión.

Cuando exista, se utilizará material de referencia químico y biológico de la "Farmacopea Europea". Si se utilizan otras preparaciones y normas de referencia, se identificarán y se describirán detalladamente.

A. *Composición cualitativa y cuantitativa*

1. Composición cualitativa.—Se entenderá por "composición cualitativa" la designación o descripción de todos los componentes del medicamento veterinario inmunológico, esto es:

- sus principios activos,
- los componentes de los adyuvantes,
- los excipientes, independientemente de su naturaleza o cantidad, incluidos conservantes, estabilizantes, emulgentes, colorantes, correctores del sabor, agentes aromáticos, marcadores, etc.,
- los componentes de la forma farmacéutica administrada a los animales.

Estas indicaciones deberán complementarse con toda información útil sobre el envase y, en su caso, el tipo de cierre, y deberán también describirse detalladamente los dispositivos que se empleen para utilizar o administrar el medicamento veterinario inmunológico y que se suministren junto con él. Cuando el dispositivo no se suministre junto con el medicamento veterinario inmunológico, se dará sobre el mismo la información que sea precisa para evaluar el medicamento.

2. Terminología usual.—Sin perjuicio de lo dispuesto en el artículo 6, apartado 5, letra c) del presente real decreto, se entenderá por "terminología usual" para la designación de los componentes de los medicamentos veterinarios inmunológicos:

cuando se trate de componentes que figuren en la "Farmacopea Europea" o, en su defecto, en la de uno de los Estados miembros, la denominación principal recogida en el

encabezamiento de la correspondiente monografía, con referencia a la farmacopea de que se trate, y su equivalente con la denominación oficial española DOE.

para los restantes componentes, la denominación común internacional (DCI) recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y su equivalente con la denominación oficial española DOE, que podrá ir acompañada por otra denominación común o, en su defecto, la denominación científica exacta; los componentes que carezcan de DCI o de denominación científica exacta se designarán mediante referencia a su origen y modo de obtención, completándose estos datos con cualquier otra observación de utilidad, en caso necesario,

para las materias colorantes, la designación por el indicativo "E" que les atribuye la Directiva 94/36/CE.

3. Composición cuantitativa.—Para proporcionar la "composición cuantitativa" de los principios activos de un medicamento veterinario inmunológico, será preciso especificar siempre que sea posible el número de organismos, su contenido proteico específico, la masa, el número de unidades internacionales (UI) o unidades de actividad biológica, bien sea por dosis o por unidad de volumen, y, por lo que respecta al adyuvante y a los excipientes, la masa o el volumen de cada uno de ellos, teniendo debidamente en cuenta lo especificado en la sección B.

Cuando se haya definido una unidad internacional de actividad biológica, se utilizará.

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

4. Desarrollo farmacéutico.—Se explicará la elección de la composición, los componentes y los envases, y se justificará con datos científicos relativos al desarrollo farmacéutico. Deberá indicarse y justificarse la posible sobredosificación.

B. Descripción del método de fabricación

La descripción del método de fabricación que, conforme a lo establecido en el artículo 6, apartado 5, letra d) del presente real decreto, debe acompañar a la solicitud de autorización de comercialización se redactará de forma que ofrezca una idea clara del carácter de las operaciones efectuadas.

Con este fin, dicha descripción deberá incluir como mínimo:

las diversas fases de fabricación (incluidos la producción del antígeno y los procesos de purificación), de forma que puedan evaluarse la reproducibilidad del proceso de fabricación y los riesgos de efectos negativos en el producto terminado, como la contaminación microbiológica; deberá demostrarse la validación de etapas clave y del conjunto del proceso de producción, presentando resultados de tres lotes consecutivos fabricados mediante el método descrito,

en caso de fabricación continua, información completa sobre las precauciones tomadas para garantizar la homogeneidad y la constancia de cada lote del producto terminado,

una relación de todas las sustancias en los distintos pasos en que se utilizan, incluidas las que no pueden recuperarse en el curso de la fabricación,

datos sobre la mezcla, con la composición cuantitativa de todas las sustancias utilizadas,

una declaración de las fases de fabricación en las que se lleva a cabo el muestreo para las pruebas de control durante la producción.

C. Producción y control de los materiales de partida

A los efectos de la presente sección, se entenderá por "materiales de partida" todos los componentes utilizados en la producción del medicamento veterinario inmunológico. Los medios de cultivo que tengan varios componentes utilizados para producir el principio activo se considerarán un solo material de partida. No obstante, se presentará la

composición cualitativa y cuantitativa de cualquier medio de cultivo siempre que las autoridades consideren que esta información es pertinente para la calidad del producto terminado y para cualquier riesgo que pudiera surgir. Si se utilizan materiales de origen animal para preparar estos medios de cultivo, se indicará la especie animal y el tejido utilizados.

El expediente contendrá las especificaciones, información sobre los estudios que se realizarán para el control de calidad de todos los lotes de materiales de partida y los resultados en un lote para todos los componentes utilizados, y se presentará de conformidad con las siguientes disposiciones.

1. Materiales de partida descritos en las farmacopeas.—Las monografías de la “Farmacopea Europea” serán aplicables a todos los productos que figuren en ella.

Para las restantes sustancias, cada Estado miembro podrá exigir el cumplimiento de su farmacopea nacional en relación con los productos que se fabriquen en su territorio.

A efectos del cumplimiento de lo dispuesto en el artículo 6, apartado 5, letra i), será suficiente la conformidad de los componentes respecto a las prescripciones de la “Farmacopea Europea” o de la farmacopea de uno de los Estados miembros.

En estos casos, la descripción de los métodos de análisis podrá sustituirse por una referencia detallada a la farmacopea de que se trate.

En todos los casos, los colorantes deberán reunir los requisitos que se establecen en la Directiva 94/36/CE.

Los estudios sistemáticos que se realicen en cada lote de materiales de partida deberán llevarse a cabo tal y como estén descritas en la solicitud de autorización de comercialización. Si se utilizan estudios distintos de los mencionados en una farmacopea, deberá demostrarse que los materiales de partida corresponden a las exigencias de calidad de dicha farmacopea.

En aquellos casos en que las especificaciones u otras disposiciones incluidas en una monografía de la “Farmacopea Europea” o en la farmacopea de un Estado miembro puedan no ser suficientes para garantizar la calidad de la sustancia, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrán exigir al solicitante de la autorización de comercialización que presente características más apropiadas. La presunta insuficiencia se notificará a las autoridades responsables de la farmacopea en cuestión.

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

Cuando se utilicen materiales de partida de origen animal, cumplirán lo indicado en las monografías pertinentes, incluidas las monografías generales y los capítulos generales de la “Farmacopea Europea”. Las pruebas y los controles que se efectúen serán apropiados para el material de partida.

El solicitante suministrará documentación para demostrar que los materiales de partida y la fabricación del medicamento veterinario se ajustan a la Nota explicativa sobre cómo minimizar los riesgos de transmisión de los agentes de las encefalopatías espongiiformes animales a través de los medicamentos humanos y veterinarios, así como a la correspondiente monografía de la “Farmacopea Europea”. Como justificante de cumplimiento podrán utilizarse los certificados de conformidad emitidos por la Dirección Europea de Calidad del Medicamento y Asistencia Sanitaria, con referencia a la correspondiente monografía de la “Farmacopea Europea”.

2. Materiales de partida no descritos en una farmacopea.

Materiales de partida de origen biológico.—La descripción se presentará en forma de monografía. Siempre que sea posible, la producción de vacunas se basará en un sistema de lotes de siembra y en líneas celulares bien establecidas. Para la producción de medicamentos veterinarios inmunológicos consistentes en sueros, se indicarán el origen,

el estado de salud general y la situación inmunitaria de los animales donantes y se indicará la procedencia del conjunto de sueros utilizados.

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

Se comprobará la identidad de los materiales de siembra, las líneas celulares y el suero de partida para producción de antisueros, y la ausencia de agentes extraños en ellos.

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

Esta información incluirá:

- datos sobre el origen de los materiales,
- datos sobre cualquier proceso, purificación o inactivación realizados, así como sobre la validación de estos procesos y los controles durante la fabricación,
- datos de las pruebas de control de contaminación realizadas con cada lote de la sustancia.

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

Cuando se utilicen líneas celulares, deberá demostrarse que las características celulares se han mantenido inalteradas hasta el pase más alto utilizado en la producción.

En el caso de vacunas atenuadas, deberá demostrarse la estabilidad de las características de atenuación de la siembra.

Se suministrará documentación para demostrar que los materiales de siembra, las líneas celulares, los lotes de suero y demás materiales procedentes de especies animales por las que puedan transmitirse las EET se ajustan a la Nota explicativa sobre cómo minimizar los riesgos de transmisión de los agentes de las encefalopatías espongiiformes animales a través de los medicamentos humanos y veterinarios, así como a la correspondiente monografía de la "Farmacopea Europea". Como justificante de cumplimiento podrán utilizarse los certificados de conformidad emitidos por la Dirección Europea de Calidad del Medicamento y Asistencia Sanitaria, con referencia a la correspondiente monografía de la "Farmacopea Europea".

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

Materiales de partida de origen no biológico.—La descripción se presentará en forma de monografía con los siguientes encabezamientos:

- el nombre del material de partida que cumpla los requisitos del punto 2 de la sección A irá acompañado por sus sinónimos comerciales o científicos,
- la descripción del material de partida, establecida de forma similar a la utilizada en las descripciones de la "Farmacopea Europea",
- la función del material de partida,
- métodos de identificación,
- cualquier precaución que pueda ser necesaria durante el almacenamiento del material de partida y, en su caso, su período de validez.

D. Pruebas de control efectuadas durante la producción

1. El expediente incluirá detalles de las pruebas de control realizadas en productos intermedios para verificar la constancia del proceso de fabricación y del producto terminado.
2. Para las vacunas inactivadas o detoxificadas, se comprobarán durante cada ciclo de producción la inactivación o detoxificación lo antes posible una vez finalizadas y, en su caso, tras la neutralización, pero siempre antes de la siguiente fase de producción.

E. Pruebas de control del producto terminado

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

El expediente contendrá datos de las pruebas de control del producto terminado. Cuando haya monografías adecuadas, si se utilizan métodos de control y límites distintos de los mencionados en las monografías de la "Farmacopea Europea" o, en su defecto, de la farmacopea de un Estado miembro, deberá demostrarse que el producto terminado, si se sometiera a control con arreglo a estas monografías, cumpliría los requisitos de calidad establecidos en dicha farmacopea para la forma farmacéutica correspondiente. La solicitud de autorización de comercialización presentará una relación de estas pruebas, que se realizarán con muestras representativas de cada lote del producto terminado. Se indicará la frecuencia de las pruebas que no se realicen con cada lote. Se indicarán también las especificaciones a la liberación del lote.

Cuando exista, se utilizará material de referencia químico y biológico de la "Farmacopea Europea". Si se utilizan otras preparaciones y normas de referencia, se identificarán y se describirán detalladamente.

1. Características generales del producto terminado.—Los controles de las características generales se referirán, siempre que proceda, a la determinación de las masas medias y las desviaciones máximas, los estudios mecánicos, físicos o químicos, las características físicas como la densidad, el pH, la viscosidad, etc. El solicitante deberá definir las especificaciones de cada una de estas características, con límites de aceptación apropiados.

2. Identificación de los principios activos.—En caso necesario, se realizará una prueba específica de identificación.

3. Valoración cuantitativa o potencia del lote.—El principio activo se cuantificará en cada lote para confirmar que cada lote contiene la potencia o la valoración cuantitativa apropiada que garantice su seguridad y su eficacia.

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

5. Identificación y determinación de los excipientes.—En la medida de lo necesario, el excipiente o excipientes serán objeto de, como mínimo, pruebas de identificación.

Los conservantes se presentarán obligatoriamente a una prueba de límite superior e inferior. Cualquier otro componente del excipiente que pueda producir una reacción adversa se presentará obligatoriamente a una prueba de límite superior.

6. Pruebas de seguridad.—Aparte de los resultados de estudios presentados con arreglo a la parte 3 del presente título (estudios de seguridad), deberán indicarse datos de las pruebas de seguridad del lote. Estas pruebas consistirán preferentemente en estudios de sobredosificación realizados en, al menos, una de las especies de destino más sensibles y siguiendo, al menos, la vía de administración recomendada que plantee el mayor riesgo. Podrá suprimirse la realización sistemática de la prueba de seguridad del lote, en aras del bienestar animal, si se ha fabricado un número suficiente de lotes consecutivos de producción que cumplen los requisitos de la prueba.

7. Pruebas de esterilidad y pureza.—Deberán realizarse pruebas adecuadas para demostrar la ausencia de contaminación por agentes extraños u otras sustancias, según la naturaleza del medicamento veterinario inmunológico, el método y las condiciones de

fabricación. Si con cada lote se realiza sistemáticamente un número menor de pruebas que las requeridas por la correspondiente monografía de la "Farmacopea Europea", las pruebas que se lleven a cabo serán vitales para determinar el cumplimiento de los requisitos.

Hay que demostrar que el medicamento veterinario inmunológico cumpliría los requisitos, si se sometiera al conjunto de las pruebas de la monografía.

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

9. Inactivación.—Se realizará una prueba de las vacunas inactivadas para verificar la inactivación en su envase final, a menos que se haya llevado a cabo en las últimas fases del proceso.

F. *Constancia entre lotes*

Con el fin de garantizar que la calidad del medicamento es constante entre lotes y demostrar su conformidad con las especificaciones, se presentará un protocolo completo de tres lotes consecutivos, en el que figurarán los resultados de todas las pruebas realizadas durante la fabricación y con el producto terminado.

G. *Estudios de estabilidad*

Los datos y los documentos que acompañen una solicitud de autorización de comercialización de conformidad con el artículo 6, apartado 5, letras f) e i) del presente real decreto, se presentarán de conformidad con las siguientes prescripciones.

Se describirán los estudios realizados en apoyo del período de validez propuesto por el solicitante. Estos estudios serán siempre estudios en tiempo real; se llevarán a cabo en un número suficiente de lotes fabricados según el proceso de producción descrito y en productos almacenados en su envase final; incluirán estudios de estabilidad biológica y fisicoquímica.

En las conclusiones figurarán los resultados de los análisis y se justificará el período de validez propuesto en todas las condiciones propuestas de almacenamiento.

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

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

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

Los datos de estabilidad de medicamentos combinados podrán utilizarse como datos preliminares de los productos derivados que contengan uno o más de los mismos componentes.

Se justificará el período de validez propuesto para el medicamento una vez abierto.

Deberá demostrarse la eficacia del sistema de conservación utilizado.

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

H. *Otra información*

El expediente podrá contener información sobre la calidad del medicamento veterinario inmunológico que no haya quedado cubierta en las secciones previas.

PARTE 3: ESTUDIOS DE SEGURIDAD

A. *Introducción y requisitos generales*

Los estudios de seguridad mostrarán los riesgos potenciales que pueden derivarse del medicamento veterinario inmunológico en las condiciones propuestas de utilización en los

animales: dichos riesgos deberán evaluarse en relación con los posibles efectos beneficiosos del producto.

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

Los estudios de seguridad se realizarán en la especie de destino. La dosis que debe utilizarse será la cantidad del producto que debe recomendarse para el uso, y el lote utilizado para la prueba de seguridad se tomará de un lote o lotes producidos según el proceso de fabricación descrito en la parte 2 de la solicitud.

En el caso de un medicamento veterinario inmunológico que contenga un organismo vivo, la dosis que debe utilizarse en los estudios de laboratorio descritas en las secciones B.1 y B.2 será la cantidad del producto que contenga el título máximo. En caso necesario podrá ajustarse la concentración del antígeno para lograr la dosis requerida. Salvo debida justificación, la dosis que debe utilizarse para las vacunas inactivadas será la cantidad recomendada para el uso que tenga el máximo contenido de antígeno.

Los datos de seguridad se utilizarán para evaluar los riesgos que pueden derivarse de la exposición de las personas al medicamento veterinario, por ejemplo durante su administración al animal.

B. Estudios de laboratorio

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

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

Este estudio puede formar parte del estudio de administración repetida de una dosis establecido en el punto 3, o bien omitirse si el estudio de sobredosis establecido en el punto 2 no pone de manifiesto signos de reacción generalizada o local.

2. Seguridad de una sola administración de una sobredosis.—Solamente los medicamentos veterinarios inmunológicos que contengan microorganismos vivos han de someterse a la prueba de la sobredosis.

Se administrará una sobredosis del medicamento veterinario inmunológico por cada vía recomendada de administración a animales de las categorías más sensibles de las especies de destino, a menos que esté justificado seleccionar la vía más sensible de varias similares. En el caso de los medicamentos veterinarios inmunológicos administrados por inyección, se elegirán las dosis y las vías de administración para tener en cuenta el volumen máximo que puede administrarse en cualquier punto único de inyección. Los animales se observarán y examinarán durante un período mínimo de catorce días a partir de la última administración, para detectar posibles signos de reacciones generalizadas y locales. Se registrarán otros criterios objetivos, como la temperatura rectal y mediciones de la producción.

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

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

administración. Estas pruebas se llevarán a cabo en las categorías más sensibles de las especies de destino (como determinadas razas o categorías de edad), utilizando cada vía de administración recomendada.

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

4. Examen de la función reproductora.—Se tendrá en cuenta un examen de la función reproductora cuando haya datos que sugieran que el material de partida del que deriva el producto pueda ser un factor de riesgo. Se estudiará la función reproductora de machos y de hembras gestantes y no gestantes con la dosis recomendada y por la vía de administración más sensible. También se investigarán los posibles efectos adversos en la progenie, así como los efectos teratogénicos y abortivos.

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

5. Examen de la función inmunológica.—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 inmunológica.

6. Requisitos especiales para las vacunas atenuadas.

6.1 Transmisión de la cepa vacunal.—Se investigará la transmisión de la cepa vacunal desde los animales de destino vacunados hacia los no vacunados, por la vía de administración recomendada que con más probabilidad pueda dar lugar a la transmisión. Además, podrá ser necesario investigar la transmisión a especies no destinatarias que puedan ser muy sensibles a la cepa de la vacuna atenuada.

6.2 Distribución en el animal vacunado.—Se investigará la presencia del microorganismo en las heces, orina, leche, huevos y secreciones orales, nasales y de otro tipo, según proceda. Además, podrá ser necesario realizar estudios sobre la distribución de la cepa vacunal en el cuerpo, prestando especial atención a los lugares favoritos de replicación del microorganismo. En el caso de las vacunas atenuadas contra zoonosis, en el sentido del Real Decreto 1940/2004, de 27 de septiembre, sobre la vigilancia de las zoonosis y agentes zoonóticos destinadas a animales productores de alimentos, dichos estudios tendrán particularmente en cuenta la persistencia del microorganismo en el lugar de inyección.

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

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

6.5 Recombinación o redistribución genómica de las cepas.—Se discutirá la probabilidad de recombinación o redistribución genómica con cepas silvestres o de otro tipo.

7. Seguridad para el usuario.—En esta sección se comentarán los efectos encontrados en las precedentes, que se relacionarán con el tipo y grado de exposición humana al medicamento con objeto de formular las correspondientes advertencias para el usuario y demás medidas de gestión del riesgo.

8. Estudio de los residuos.—En el caso de medicamentos veterinarios inmunológicos, normalmente no será necesario realizar un estudio de residuos. Sin embargo, cuando se utilicen adyuvantes o conservantes en la fabricación de medicamentos veterinarios inmunológicos, habrá que considerar la posibilidad de que quede algún residuo en los alimentos. En caso necesario, habrá que investigar los efectos de tales residuos.

Se presentará una propuesta de tiempo de espera y se comentará su validez en relación con los estudios de residuos que se hayan realizado.

9. Interacciones.—Si en el resumen de características del producto hay una declaración de compatibilidad con otros productos inmunitarios veterinarios, se investigará la seguridad de la asociación. Se describirán otras interacciones conocidas con medicamentos veterinarios.

C. Estudios de campo

Salvo casos debidamente justificados, los resultados de estudios de laboratorio deberán completarse con datos procedentes de estudios de campo, utilizando lotes según el proceso de fabricación descrito en la solicitud de autorización de comercialización. En los mismos estudios de campo pueden investigarse tanto la seguridad como la eficacia.

D. Evaluación del riesgo medioambiental

Mediante la evaluación del riesgo medioambiental se trata de sopesar los posibles efectos nocivos para el medio ambiente del uso del medicamento e identificar cualquier medida preventiva que pueda ser necesaria para reducirlos.

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

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

En el caso de cepas de vacunas atenuadas posiblemente zoonóticas, se evaluará el riesgo para las personas.

Cuando las conclusiones de la primera fase apunten a una posible exposición medioambiental al medicamento, el solicitante pasará a la segunda fase e investigará el riesgo que el medicamento veterinario podría constituir 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 no de destino).

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

Cuando un medicamento veterinario contenga o consista en organismos modificados genéticamente, se adjuntarán también a la solicitud los documentos establecidos en el Real Decreto 178/2004, de 30 de enero, por el que se aprueba el Reglamento general para el desarrollo y ejecución de la Ley 9/2003, de 25 de abril, por la que se establece el régimen jurídico de la utilización confinada, liberación voluntaria y comercialización de organismos modificados genéticamente

PARTE 4: ESTUDIOS DE EFICACIA

Capítulo I

1. Principios generales.—El objetivo de los estudios descritos en esta parte consiste en demostrar o confirmar la eficacia del medicamento veterinario inmunológico. Todas las declaraciones realizadas por el solicitante en relación con las propiedades, efectos y utilización del medicamento deberán estar plenamente justificadas por los resultados de estudios específicos incluidos en la solicitud de autorización de comercialización.

2. Realización de los estudios.—Todos los estudios de eficacia se realizarán con arreglo a un protocolo pormenorizado que deberá consignarse por escrito antes de iniciar el estudio. Durante la elaboración de todo protocolo de estudio y a lo largo de la realización de este, se tendrá en cuenta en todo momento el bienestar de los animales de experimentación, aspecto que será objeto de supervisión veterinaria.

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

Salvo debida justificación, los estudios de campo se llevarán a cabo de conformidad con los principios establecidos de buenas prácticas clínicas.

Antes de empezar cualquier estudio de campo, será necesario obtener y acreditar documentalmente el consentimiento fundamentado del propietario de los animales que se vayan a utilizar en el ensayo. En particular, se informará por escrito al propietario de los animales acerca de las consecuencias de la participación en el ensayo por lo que se refiere al destino posterior de los animales tratados o a la obtención de productos alimenticios a partir de los mismos. En la documentación del estudio se incluirá una copia de dicha notificación, fechada y refrendada por el propietario del animal. A menos que el estudio de campo se realice con enmascaramiento, las disposiciones del Capítulo III, sección 2ª Garantías de identificación del medicamento: etiquetado serán aplicables por analogía al etiquetado de las formulaciones que se vayan a utilizar en los estudios veterinarios de campo. En todos los casos, en el etiquetado deberá figurar de forma visible e indeleble la expresión “uso exclusivo en ensayos clínicos veterinarios”.

Capítulo II*A. Requisitos generales*

1. La selección de los antígenos de las cepas vacunales deberá basarse en datos epizooticos.

2. Los estudios de eficacia realizados en el laboratorio serán estudios controlados incluyendo animales testigo no tratados, salvo que ello no sea posible por razones de bienestar animal y que la eficacia pueda demostrarse de otro modo.

En general, estos estudios deberán ir acompañados por estudios de campo con animales testigo no tratados.

Todos los estudios deberán describirse con el suficiente detalle para que puedan reproducirse en estudios controlados realizados a instancia de las autoridades competentes. El investigador deberá demostrar la validez de todas las técnicas utilizadas.

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

3. La eficacia de un medicamento veterinario inmunológico deberá demostrarse para cada categoría de especie de destino cuya vacunación se recomiende, utilizando cada una de las vías de administración recomendadas y siguiendo la posología propuesta. Deberá evaluarse adecuadamente la influencia que tienen sobre la eficacia de una vacuna los anticuerpos adquiridos pasivamente y los procedentes de la madre. Salvo debida justificación, el comienzo y la duración de la inmunidad se establecerán y confirmarán por datos procedentes de los estudios.

4. Deberá demostrarse la eficacia de cada uno de los componentes de los medicamentos veterinarios inmunológicos multivalentes o asociados. Si se recomienda

administrar el medicamento en asociación con otro medicamento veterinario o al mismo tiempo, será necesario demostrar su compatibilidad.

5. Siempre que un medicamento forme parte de un programa de vacunación recomendado por el solicitante, deberá demostrarse el efecto de sensibilización o de recuerdo o la aportación del medicamento veterinario inmunológico a la eficacia del conjunto del programa.

6. La dosis que debe utilizarse será la cantidad del producto que debe recomendarse para el uso, y el lote utilizado para el estudio de eficacia se tomará de un lote o lotes producidos según el proceso de fabricación descrito en la parte 2 de la solicitud.

7. Si en el resumen de características del producto hay una declaración de compatibilidad con otros productos inmunitarios, se investigará la eficacia de la asociación. Se describirán otras interacciones conocidas con medicamentos veterinarios. Podrá permitirse un uso coincidente o simultáneo si lo justifican estudios apropiados.

8. Si se trata de medicamentos veterinarios inmunológicos de diagnóstico administrados a los animales, el solicitante deberá indicar cómo hay que interpretar las reacciones al producto.

9. Para las vacunas destinadas a diferenciar entre animales vacunados e infectados (vacunas marcadoras) cuya declaración de eficacia se basa en estudios de diagnóstico *in vitro*, se proporcionarán suficientes datos de dichos estudios para poder evaluar adecuadamente lo declarado sobre las propiedades marcadoras.

B. *Estudios de laboratorio*

1. En principio, la demostración de la eficacia deberá realizarse en condiciones de laboratorio perfectamente controladas mediante una prueba de desafío 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 desafío reproducirán las condiciones naturales de la infección. Se dará información detallada de la cepa utilizada en el desafío y su relevancia.

Salvo debida justificación, en vacunas atenuadas se utilizarán lotes que contengan la potencia o el valor cuantitativo mínimo. Salvo debida justificación, en otros productos se utilizarán lotes con el mínimo contenido antigénico.

2. Si es posible, se especificará y documentará el mecanismo inmunitario (humoral o mediado por células, inmunoglobulinas generales o locales) que se desencadena tras la administración del medicamento veterinario inmunológico a la especie de destino por la vía de administración recomendada.

C. *Estudios de campo*

1. Salvo debida justificación, los resultados de estudios de laboratorio se completarán con datos de estudios realizados de campo con lotes representativos del proceso de fabricación descrito en la solicitud de autorización de comercialización.

En los mismos estudios de campo pueden investigarse tanto la seguridad como la eficacia.

2. Si los estudios de laboratorio no pueden demostrar la eficacia, podrá aceptarse que únicamente se realicen estudios de campo.

PARTE 5: DATOS Y DOCUMENTOS

A. *Introducción*

El expediente de los estudios de seguridad y eficacia contendrá una introducción para definir el tema e indicar los estudios que se han llevado a cabo de acuerdo con las partes 3 y 4, así como un resumen, con referencias detalladas a la bibliografía existente. El resumen incluirá una presentación objetiva de todos los resultados obtenidos, y llevará a una conclusión sobre la seguridad y la eficacia del medicamento veterinario inmunológico. Deberá indicarse y justificarse la omisión de cualquiera de esas pruebas.

B. Estudios de laboratorio

En cada estudio se hará constar lo siguiente:

- 1) un resumen;
- 2) la denominación del organismo que ha realizado los estudios;
- 3) un protocolo experimental detallado con una descripción de los métodos, instrumentos y materiales utilizados, datos como la especie, raza o linaje de los animales, categorías de animales, su procedencia, identificación y número, condiciones de alojamiento y alimentación (especificando, entre otros aspectos, si estaban libres de patógenos específicos o de anticuerpos específicos, o la naturaleza y cantidad de cualquier aditivo de los piensos), dosis, vía, plan y fechas de administración, descripción y justificación de los métodos estadísticos utilizados;
- 4) en caso de animales testigo, si han recibido un placebo o no han recibido tratamiento;
- 5) en el caso de los animales tratados, si procede, si han recibido el producto en estudio u otro medicamento autorizado en la Comunidad;
- 6) todas las observaciones generales e individuales y los resultados obtenidos (con medias y desviaciones estándar), tanto si son favorables como desfavorables. Se incluirá una descripción de los datos lo suficientemente detallada como para que puedan evaluarse críticamente con independencia de la interpretación del autor. Los datos brutos se presentarán en forma de cuadros. A modo de explicación e ilustración, los resultados podrán ir acompañados por reproducciones de registros, fotomicrografías, etc.;
- 7) la naturaleza, frecuencia y duración de las reacciones adversas observadas;
- 8) el número de animales retirados de los estudios antes de la terminación de estos y la causa de dicha retirada;
- 9) un análisis estadístico de los resultados, cuando lo exija el programa del estudio, y discrepancias entre los datos;
- 10) aparición y curso de cualquier enfermedad intercurrente;
- 11) todos los detalles relativos a los medicamentos veterinarios (distintos del producto en estudio) cuya administración haya sido necesaria durante el estudio;
- 12) una presentación objetiva de los resultados obtenidos que lleve a una conclusión sobre la seguridad y la eficacia del medicamento.

C. Estudios de campo

Los datos relativos a los estudios de campo serán lo suficientemente detallados como para que pueda hacerse un juicio objetivo. Incluirán los siguientes aspectos:

- 1) un resumen;
- 2) nombre, dirección, función y cualificación del investigador encargado;
- 3) lugar y fecha de administración, código de identificación que pueda relacionarse con el nombre y dirección del propietario de los animales;
- 4) datos del protocolo de ensayo, con una descripción de los métodos, instrumentos y materiales utilizados, con aspectos como la vía de administración, el programa de administración, la dosis, las categorías de animales, la duración de la observación, la respuesta serológica y otros estudios realizados con los animales tras la administración;
- 5) en caso de animales testigo, si han recibido un placebo o no han recibido tratamiento;
- 6) identificación de los animales tratados y de los animales testigo (colectiva o individual, según proceda), como especie, raza o linaje, edad, peso, sexo y estado fisiológico;
- 7) breve descripción del método de cría y alimentación, especificando la naturaleza y cantidad de cualquier aditivo de los piensos;
- 8) todos los datos relativos a las observaciones, producción de los animales y resultados (con medias y desviaciones estándar); se indicarán los datos individuales cuando los estudios y mediciones se hayan realizado individualmente;

9) todas las observaciones y resultados de los estudios, tanto si han sido favorables como desfavorables, con una declaración completa de las observaciones y resultados de los estudios objetivos de actividad requeridas para evaluar el medicamento; habrá que especificar las técnicas utilizadas y explicar la significación de cualquier variación en los resultados;

10) efectos en la producción de los animales;

11) el número de animales retirados de los estudios antes de la terminación de estos y la causa de dicha retirada;

12) la naturaleza, frecuencia y duración de las reacciones adversas observadas;

13) aparición y curso de cualquier enfermedad intercurrente;

14) todos los datos sobre otros medicamentos veterinarios (distintos del producto en estudio) que se hayan administrado bien previamente o bien simultáneamente al producto en estudio, o durante el período de observación; datos de las posibles interacciones observadas;

15) una presentación objetiva de los resultados obtenidos que lleve a una conclusión sobre la seguridad y la eficacia del medicamento.

PARTE 6: BIBLIOGRAFÍA

Se presentarán una relación detallada y copias de las citas bibliográficas incluidas en el resumen mencionado en la parte 1.

TÍTULO III

Requisitos relativos a solicitudes específicas de autorización de comercialización

1. Medicamentos veterinarios genéricos.—Las solicitudes basadas en el artículo 7 del presente real decreto (medicamentos veterinarios genéricos) contendrán los datos mencionados en las partes 1 y 2 del título I del presente anexo, así como una evaluación del riesgo medioambiental y datos que demuestren que el medicamento tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica que el medicamento de referencia, junto con datos que demuestren la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Si el medicamento veterinario de referencia es biológico, deberán cumplirse los requisitos de documentación indicados en la sección 2 para medicamentos veterinarios biológicos similares.

Los resúmenes exhaustivos y críticos de la seguridad y la eficacia de los medicamentos veterinarios genéricos se centrarán particularmente en los siguientes elementos:

los motivos por los que se afirma la similaridad esencial,

un resumen de las impurezas presentes en lotes de los principios activos y en el producto terminado (y, cuando proceda, los productos de descomposición que se forman en almacenamiento) tal como se propone para su comercialización, junto con una evaluación de las impurezas,

una evaluación de los estudios de bioequivalencia o la justificación de su omisión, con referencia a directrices establecidas,

el solicitante presentará, en su caso, datos adicionales para demostrar la equivalencia de las propiedades de seguridad y eficacia de diversas sales, ésteres o derivados de un principio activo autorizado; esos datos deberán demostrar que no cambian las propiedades farmacocinéticas o farmacodinámicas de la fracción terapéutica ni la toxicidad de modo que pudieran alterarse las características de seguridad o eficacia.

Cada afirmación que figure en el resumen de las características del producto sin conocerse o haberse deducido de las propiedades del medicamento o su categoría terapéutica deberá justificarse en los resúmenes clínicos o no clínicos apoyándose en datos bibliográficos o en estudios suplementarios.

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

pruebas de la eliminación equivalente o diferente de los residuos del lugar de administración, que podrán consistir en estudios apropiados de depleción de residuos, pruebas de la tolerancia por el animal de destino en el lugar de administración, que podrán consistir en estudios apropiados de tolerancia.

2. Medicamentos veterinarios biológicos similares.—De conformidad con el artículo 8 del presente real decreto, cuando un medicamento veterinario biológico que sea similar a un medicamento veterinario biológico de referencia no cumpla las condiciones de la definición de medicamentos genéricos, la información que debe suministrarse no se limitará a las partes 1 y 2 (datos farmacológicos, químicos y biológicos), complementados con datos de bioequivalencia y biodisponibilidad. En estos casos se presentarán datos adicionales, en especial sobre la seguridad y la eficacia del medicamento:

el tipo y la cantidad de datos suplementarios (datos toxicológicos, otros estudios de seguridad y estudios clínicos pertinentes) se determinará en cada caso de conformidad con las directrices científicas en la materia,

dada la diversidad de medicamentos veterinarios biológicos, la autoridad competente determinará los estudios necesarios previstos en las partes 3 y 4, teniendo en cuenta las características específicas de cada medicamento veterinario biológico.

Los principios generales que deben aplicarse se recogerán en la directriz que publicará la Agencia Europea del Medicamento, teniendo en cuenta las características del medicamento veterinario biológico en cuestión. Si el medicamento veterinario biológico de referencia tiene más de una indicación, se justificarán o, si es preciso, se demostrarán por separado para cada una de las indicaciones alegadas la eficacia y la seguridad del medicamento veterinario biológico presuntamente similar.

3. Uso veterinario bien establecido.—Se aplicarán las siguientes normas específicas a los principios activos de medicamentos veterinarios que han tenido “un uso veterinario bien establecido” en el sentido del artículo 9 del presente real decreto y presentan una eficacia reconocida y una seguridad aceptable.

El solicitante presentará las partes 1 y 2 tal como se especifica en el título I del presente anexo.

Para las partes 3 y 4, una bibliografía científica detallada abordará todos los aspectos de seguridad y eficacia.

Se aplicarán las siguientes normas específicas para demostrar el uso veterinario bien establecido:

3.1 Para declarar un uso veterinario bien establecido de componentes de medicamentos veterinarios se estudiarán los siguientes factores:

- a) el período durante el que se ha utilizado un principio activo;
- b) los aspectos cuantitativos del empleo del mismo;
- c) el grado de interés científico de su utilización (reflejado en la bibliografía científica);
- d) la coherencia de las evaluaciones científicas.

Pueden ser necesarios lapsos de tiempo diferentes para declarar un uso veterinario bien establecido de diversas sustancias. De todos modos, el lapso necesario para declarar que un componente de un medicamento tiene un uso veterinario bien establecido no podrá ser inferior a diez años, contados a partir de su primera utilización sistemática y documentada como medicamento veterinario en la Comunidad.

3.2 La documentación presentada por el solicitante cubrirá todos los aspectos de la evaluación de seguridad y eficacia del medicamento para la indicación propuesta en las especies de destino por la vía de administración y en las dosis propuestas. Incluirá o hará referencia a un estudio de la bibliografía al respecto, como estudios previos y posteriores a la comercialización y bibliografía científica relativa a la experiencia, en forma de estudios

epidemiológicos, en particular comparativos. Deberán comunicarse todos los datos existentes, tanto favorables como desfavorables.

Respecto a las disposiciones sobre uso veterinario bien establecido, es particularmente necesario aclarar que la referencia bibliográfica a otras fuentes (estudios posteriores a la comercialización, estudios epidemiológicos, etc.), y no sólo los datos de estudios y estudios, podrá considerarse prueba válida de la seguridad y la eficacia de un medicamento si una solicitud explica y justifica satisfactoriamente la utilización de estas fuentes de información.

3.3 Se prestará especial atención a los datos que falten y se justificará por qué puede afirmarse la existencia de un nivel aceptable de seguridad o eficacia pese a la ausencia de determinados estudios.

3.4 Los resúmenes exhaustivos y críticos relativos a la seguridad y a la eficacia deben explicar la pertinencia de cualquier dato presentado referido a un producto distinto del que se pretende comercializar. Se deberá apreciar si el producto en estudio puede considerarse similar al producto cuya autorización de comercialización se ha solicitado, a pesar de las diferencias existentes.

3.5 La experiencia posterior a la comercialización de otros productos que contengan los mismos componentes es muy importante, y los solicitantes deberán insistir especialmente en este aspecto.

4. Nuevas asociaciones de principios activos autorizados.—Para las solicitudes basadas en el artículo 10 del presente real decreto se presentará un expediente de la asociación que contendrá las partes 1, 2, 3 y 4. No será necesario presentar estudios sobre la seguridad y eficacia de cada principio activo. Sin embargo, se podrá incluir información sobre cada sustancia en la solicitud de una combinación fija.

La presentación de datos sobre cada principio activo, junto con los estudios requeridos de seguridad para el usuario, los de depleción de residuos y los estudios clínicos con la combinación fija de medicamentos, podrán considerarse justificación suficiente para omitir datos sobre dicha combinación, por razones de bienestar animal y para evitar estudios innecesarios con animales, a menos que se sospeche una interacción con riesgo de toxicidad añadida. Si procede, se facilitará información sobre los lugares de fabricación y la evaluación de la seguridad de los agentes extraños.

5. Solicitudes con consentimiento informado.—Las solicitudes basadas en el artículo 11 del presente real decreto contendrán los datos mencionados en la parte 1 del título I del presente anexo, siempre que el titular de la autorización de comercialización del medicamento veterinario original haya dado al solicitante su consentimiento para que haga referencia al contenido de las partes 2, 3 y 4 del expediente de dicho medicamento. En este caso, no hay necesidad de presentar resúmenes exhaustivos y críticos de la calidad, la seguridad y la eficacia.

6. Documentación para solicitudes de autorización en circunstancias excepcionales. Podrá concederse una autorización de comercialización supeditada al requisito de que el solicitante presente procedimientos específicos, en particular con respecto a la seguridad y la eficacia del medicamento veterinario, cuando, conforme a lo dispuesto en el artículo 28 del presente real decreto el solicitante pueda demostrar que no puede dar datos completos de la eficacia y la seguridad en condiciones normales de uso.

La determinación de requisitos esenciales para todas las solicitudes mencionadas en esta sección estará sujeta a directrices que publicará la Agencia Europea del Medicamento.

7. Solicitudes mixtas de autorización de comercialización.—Las solicitudes mixtas de autorización de comercialización son aquellas en las cuales las partes 3 ó 4 del expediente constan de estudios de seguridad y eficacia realizados por el solicitante junto con referencias bibliográficas. Las demás partes se ajustan a la estructura descrita en la parte 1 del título I del presente anexo. La autoridad competente decidirá si acepta el formato propuesto por el solicitante considerando individualmente cada caso.

TÍTULO IV

Requisitos relativos a solicitudes de autorización de comercialización de determinados medicamentos veterinarios

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

1. MEDICAMENTOS VETERINARIOS INMUNOLÓGICOS

A. *Archivo de referencia de antígenos vacunales*

No obstante lo dispuesto en el título II, parte 2, sección C, sobre principios activos, para medicamentos veterinarios inmunológicos particulares se introduce el concepto de “archivo de referencia de antígenos vacunales” (VAMF).

A efectos del presente anexo, se entiende por “archivo de referencia de antígenos vacunales” una parte independiente del expediente de solicitud de autorización de comercialización de una vacuna, que contiene toda la información pertinente sobre la calidad de cada uno de los principios activos que forman parte de este medicamento veterinario. La parte independiente podrá ser común a una o varias vacunas monovalentes o combinadas que presente el mismo solicitante o titular de autorización de comercialización.

La Agencia Europea del Medicamento publicará directrices científicas de presentación y evaluación de un archivo de referencia de antígenos vacunales. El procedimiento de presentación y evaluación de un archivo de referencia de antígenos vacunales se ajustará a la orientación publicada por la Comisión en las Normas aplicables a los medicamentos en la Unión Europea, volumen 6B, Nota a los solicitantes.

B. *Expediente multicepas*

No obstante lo dispuesto en el título II, parte 2, sección C, sobre principios activos, para determinados medicamentos veterinarios inmunológicos (fiebre aftosa, influenza aviar y lengua azul) se introduce el concepto de presentación de un “expediente multicepas”.

Por “expediente multicepas” se entiende que un solo expediente contiene los datos pertinentes para una evaluación científica única y completa de las diversas opciones o combinaciones de cepas que permiten la autorización de vacunas contra virus antigénicamente variables.

La Agencia Europea del Medicamento publicará directrices científicas de presentación y evaluación de un expediente multicepas. El procedimiento de presentación y evaluación de un expediente multicepas se ajustará a la orientación publicada por la Comisión en las Normas aplicables a los medicamentos en la Unión Europea, volumen 6B, Nota a los solicitantes.

2. MEDICAMENTOS VETERINARIOS HOMEOPÁTICOS

En esta sección se establecen disposiciones específicas sobre la aplicación del título I, partes 2 y 3, a los medicamentos veterinarios homeopáticos según se definen en el artículo 2, letra z) del presente real decreto.

Parte 2

Lo dispuesto en la parte 2 se aplicará a los documentos presentados de conformidad con el artículo 41 del presente real decreto en el registro simplificado de medicamentos veterinarios homeopáticos mencionado en el artículo 40 del presente real decreto, así como a los documentos para la autorización de otros medicamentos veterinarios homeopáticos a los que hace referencia el artículo 39 a), con las modificaciones que se exponen a continuación.

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

b) Control de los materiales de partida.—Los datos y documentos sobre todos los materiales de partida utilizados (desde las materias primas, pasando por los productos intermedios, hasta la dilución final que haya de incorporarse al medicamento homeopático final) que se adjunten a la solicitud se completarán con datos adicionales sobre la cepa homeopática.

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

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

c) Pruebas de control del producto terminado.—Los requisitos generales de calidad se aplicarán a los medicamentos veterinarios homeopáticos finales. Cualquier excepción habrá de ser debidamente justificada por el solicitante.

Se efectuará la identificación y determinación cuantitativa de todos los componentes pertinentes desde un punto de vista toxicológico. En caso de que pueda justificarse que no es posible la identificación o el ensayo de todos los componentes pertinentes desde un punto de vista toxicológico (por ejemplo, dada su dilución en el producto terminado), la calidad deberá demostrarse mediante la validación completa del proceso de fabricación y dilución.

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

Parte 3

Lo dispuesto en la parte 3 se aplicará al registro simplificado de medicamentos veterinarios homeopáticos mencionado en el artículo 40 del presente real decreto con la siguiente especificación, sin perjuicio de lo dispuesto en el Reglamento (CE) n.º 470/2009 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de mayo de 2009, para sustancias incluidas en las cepas homeopáticas que vayan a administrarse a especies animales destinadas a la producción de alimentos.

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