

2. Gasóleos A y B en estación de servicio o aparato surtidor.

	Pesetas por litro
Gasóleo A	86,4
Gasóleo B	52,2

3. Gasóleo C:

	Pesetas por litro
a) Entregas a granel a consumidores directos de suministros unitarios en cantidades entre 2.000 y 5.000 litros.	46,8
b) En estación de servicio o aparato surtidor.	49,7

A los precios de los productos a que hace referencia esta Resolución les serán de aplicación los recargos máximos vigentes establecidos para los mismos por forma y tamaño de suministro.

Lo que se hace público para general conocimiento. Madrid, 2 de marzo de 1995.—La Directora general, María Luisa Huidobro y Arriba.

5652 *RESOLUCION de 2 de marzo de 1995, de la Dirección General de la Energía, por la que se publican los precios máximos de venta al público de gasolinas y gasóleos, Impuesto General Indirecto Canario excluido, aplicables en el ámbito de la Comunidad Autónoma de Canarias a partir del día 4 de marzo de 1995.*

Por Orden de 28 de diciembre de 1994, previo Acuerdo de la Comisión Delegada del Gobierno para Asuntos Económicos de 28 de diciembre de 1994, se aprobó el sistema de precios máximos de venta al público de gasolinas y gasóleos en el ámbito de la Comunidad Autónoma de Canarias.

En cumplimiento de lo dispuesto en dicha Orden, Esta Dirección General de la Energía ha resuelto lo siguiente:

Desde las cero horas del día 4 de marzo de 1995, los precios máximos de venta al público en el ámbito de la Comunidad Autónoma de Canarias de los productos que a continuación se relacionan, Impuesto General Indirecto Canario excluido, serán los siguientes:

1. Gasolinas auto en estación de servicio o aparato surtidor:

	Pesetas por litro
Gasolina auto I.O.97 (súper)	77,5
Gasolina auto I.O.92 (normal)	74,5
Gasolina auto I.O.95 (sin plomo)	72,8

2. Gasóleo en estación de servicio o aparato surtidor:

	Pesetas por litro
Gasóleo A	57,4

Lo que se hace público para general conocimiento. Madrid, 2 de marzo de 1995.—La Directora general, María Luisa Huidobro y Arriba.

MINISTERIO DE LA PRESIDENCIA

5653 *REAL DECRETO 109/1995, de 27 de enero, sobre medicamentos veterinarios.*

Los medicamentos veterinarios han venido regulándose por el Real Decreto 163/1981, de 23 de enero, sobre productos zoonosanitarios y otras sustancias utilizadas en la producción animal, aplicándose tanto a las sustancias medicamentosas como a otras destinadas a la nutrición animal.

La incorporación de España a la Comunidad Europea dio lugar a importantes modificaciones en este sector. La obligación genérica de adaptación de nuestra legislación a la comunitaria, impedía seguir aplicando el mencionado Real Decreto, ya que las sustancias que en él tenían una regulación única, en el ámbito de la Comunidad, pasaban a ser objeto de disposiciones legales diferenciadas.

Este hecho, unido a la promulgación de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, planteaban la necesidad de actualizar la normativa aplicable a medicamentos veterinarios.

En tal sentido, se transponen mediante esta disposición, las Directivas 81/851/CEE, del Consejo, de 28 de septiembre, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre medicamentos veterinarios, y 81/852/CEE, del Consejo, de 28 de septiembre, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre normas y protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos y clínicos en materia de pruebas de medicamentos veterinarios, junto con las posteriores modificaciones de las mismas: Directiva 87/20/CEE, del Consejo, de 22 de diciembre de 1986; Directiva 90/676/CEE, del Consejo, de 13 de diciembre; Directiva 90/677/CEE, del Consejo, de 13 de diciembre; Directiva 92/18/CEE, de la Comisión, de 20 de marzo y la Directiva 93/40/CEE, del Consejo, de 14 de junio.

Asimismo, se transpone mediante la presente disposición la Directiva 91/412/CEE, de la Comisión, de 23 de julio, por la que se establecen los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de medicamentos veterinarios.

Finalmente, con esta disposición se adecua, para los medicamentos veterinarios la legislación española a la Directiva 87/22/CEE, del Consejo, de 22 de diciembre de 1986, sobre la comercialización de medicamentos de alta tecnología, en particular, los obtenidos por biotecnología y la Directiva 78/25/CEE, del Consejo, de 12 de diciembre de 1977, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros referentes a las materias que puedan añadirse a los medicamentos para su coloración.

Ha de tenerse en cuenta lo previsto en el Reglamento (CEE) 2309/1993, de 22 de julio, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y supervisión de medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea para la Evaluación del Medicamento.

Sobre los medicamentos veterinarios, el presente Real Decreto regula, siguiendo la pauta comunitaria, tanto los farmacológicos como los inmunológicos, incluidas las premezclas destinadas a los piensos medicamentosos, así como los medicamentos veterinarios no preparados de antemano, destinados a tratamientos individualizados. Las demás formas de medicamentos, y productos y material con ellos relacionados, aunque vinculados a la misma, se remiten a sus respectivas y específicas normativas.

En el presente Real Decreto se establecen los requisitos necesarios para la observancia de la seguridad, eficacia y calidad de los medicamentos veterinarios en todo el proceso de su autorización, elaboración, comercio, almacenamiento, suministro y utilización, en relación con los animales de destino, así como, indirectamente, la seguridad, habida cuenta de sus repercusiones sobre la salud pública y el medio ambiente, y articulando, además, los mecanismos precisos para el oportuno control.

En consecuencia el presente Real Decreto, habiendo sido consultados los sectores afectados, se dicta de acuerdo con lo dispuesto en los artículos 149.1.10.^a y 149.1.16.^a de la Constitución que, respectivamente, atribuyen al Estado la competencia exclusiva en materia de comercio exterior y de bases de la sanidad y legislación de productos farmacéuticos. Asimismo, se fundamenta en lo dispuesto en el artículo 40.5 y 6 y en la disposición adicional cuarta de la Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad, y en los artículos 43 al 50 y disposiciones concordantes de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, cuya disposición final autoriza al Gobierno para que apruebe los reglamentos y normas para la aplicación y desarrollo de dicha Ley.

En su virtud, a propuesta de los Ministros de Agricultura, Pesca y Alimentación y de Sanidad y Consumo, con la aprobación del Ministro para las Administraciones Públicas, de acuerdo con el Consejo de Estado y previa deliberación del Consejo de Ministros en su reunión del día 27 de enero de 1995,

DISPONGO:

TÍTULO I

Disposiciones generales

Artículo 1. *Ambito de aplicación.*

1. El presente Real Decreto regula, en desarrollo de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, y en el ámbito de las competencias que corresponden a la Administración General del Estado, la fabricación, elaboración, control de calidad, circulación, distribución, comercialización, información y publicidad, importación, exportación, almacenamiento, prescripción, dispensación, evaluación, autorización y registro de los medicamentos de uso veterinarios y de las sustancias, excipientes y materiales utilizados para su fabricación, preparación y envasado.

2. El presente Real Decreto no se aplicará a los aditivos de incorporación a los alimentos de los animales, regulados por el Real Decreto 418/1987, de 20 de febrero, sobre sustancias y productos que intervienen en la alimentación de los animales. Sin embargo, será de aplicación a las sustancias medicamentosas que, además de estar incluidas en las listas de aditivos, puedan incorporarse también a las premezclas medicamentosas.

Artículo 2. *Competencias.*

1. Las funciones que la Ley 25/1990 atribuye a la Administración General del Estado en materia de medicamentos veterinarios, serán ejercidas por el Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación de acuerdo con el Ministerio de Sanidad y Consumo, sin perjuicio de las competencias de las Comunidades Autónomas.

2. Toda la documentación que haya de dirigirse a la Administración General del Estado en relación con medicamentos veterinarios se dirigirá a la Dirección General de Sanidad de la Producción Agraria del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación y se presentará en dicho centro directivo o en cualquiera de los órganos del artículo 38.4 de la Ley 30/1992, de 26

de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común.

Artículo 3. *Incompatibilidades profesionales.*

Sin perjuicio de las incompatibilidades establecidas para el ejercicio de actividades públicas y de lo establecido en el apartado 2 del artículo 10 del presente Real Decreto, el ejercicio clínico de la veterinaria y el ejercicio profesional del farmacéutico en oficina de farmacia o en un servicio farmacéutico, en relación con medicamentos veterinarios estarán sometidos al régimen de incompatibilidades regulado en el artículo 4 de la Ley 25/1990.

Artículo 4. *Control general sobre medicamentos veterinarios.*

1. Nadie podrá poseer o tener bajo su control, con fines industriales o comerciales, medicamentos veterinarios o sustancias que posean propiedades anabolizantes, antiinfecciosas, antiparasitarias, antiinflamatorias, hormonales o psicotropas que puedan utilizarse como medicamento veterinario, a menos que tenga una autorización expresa expedida por los órganos competentes de las Comunidades Autónomas, o esté amparado en las normas de esta disposición.

2. Los productores y distribuidores autorizados para poseer sustancias activas que puedan ser utilizadas en la fabricación de medicamentos veterinarios y que posean las propiedades mencionadas en el apartado 1, deberán mantener registros detallados de todas las transacciones relativas a dichas sustancias. Los registros habrán de estar a disposición de los órganos competentes de las Comunidades Autónomas, a efectos de inspección, durante un período de al menos tres años, que se computará a partir de la fecha de realización de las transacciones anteriormente citadas.

Artículo 5. *Deber de información entre las Administraciones Públicas.*

1. Las Administraciones Públicas están obligadas a comunicarse cuantos datos, actuaciones o informaciones se deriven del ejercicio de sus competencias y resulten necesarias para la correcta aplicación de esta disposición.

2. Las Comunidades Autónomas comunicarán al Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, y éste a su vez al Ministerio de Sanidad y Consumo, la relación de productores y distribuidores de materias primas utilizadas en la fabricación de medicamentos veterinarios autorizados, así como el resto de autorizaciones concedidas para la elaboración de autovacunas, ensayos clínicos, distribución, dispensación, resultados obtenidos en la farmacovigilancia y del procedimiento sancionador y, en general, las actuaciones que se hayan seguido en esta materia que tengan repercusión en el ámbito estatal. Todo ello a efectos de comunicación a la Comunidad Europea y a los demás Estados miembros a través del cauce correspondiente.

3. El Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, de acuerdo con el Ministerio de Sanidad y Consumo mantendrá, al objeto de proporcionar información a la Comisión Europea, una lista de los productores y distribuidores de materias primas utilizadas en la fabricación de medicamentos veterinarios autorizados.

TITULO II
Medicamentos
CAPITULO I

Medicamentos veterinarios legalmente reconocidos y sus clases

Artículo 6. Medicamentos veterinarios legalmente reconocidos.

1. Sólo serán medicamentos veterinarios los legalmente reconocidos como tales y que se enumeran a continuación:

- a) Las especialidades farmacéuticas de uso veterinario.
- b) Los medicamentos prefabricados de uso veterinario.
- c) Las premezclas medicamentosas y los productos intermedios elaborados con las mismas con destino a piensos.
- d) Las fórmulas magistrales destinadas a los animales.
- e) Los preparados o fórmulas oficinales.
- f) Las autovacunas de uso veterinario.

2. Tendrán el tratamiento legal de medicamentos veterinarios, a efectos de la aplicación del presente Real Decreto y de su control general, las sustancias o combinaciones de sustancias especialmente calificadas como «productos en fase de investigación clínica», autorizadas para su empleo en ensayos o para investigación en animales.

3. Corresponde a la Dirección General de Sanidad de la Producción Agraria del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, de acuerdo con la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad y Consumo, resolver sobre las atribuciones de la condición de medicamento veterinario a determinadas sustancias o productos, mediante el correspondiente procedimiento administrativo.

4. Los remedios secretos están prohibidos en medicina veterinaria.

5. Es obligatorio declarar a la autoridad sanitaria todas las características conocidas de los medicamentos veterinarios.

Artículo 7. Actividades prohibidas.

1. La elaboración, fabricación, importación, exportación, distribución, comercialización, prescripción, dispensación o transporte, entrega y utilización de productos o preparados que se presentaren con características de medicamentos veterinarios y no estuvieran legalmente reconocidos, así como el mal uso o abuso de los reconocidos, dará lugar a las responsabilidades y sanciones previstas en el presente Real Decreto, con independencia de las medidas cautelares o provisionales que puedan adoptarse.

2. Queda expresamente prohibido:

a) El ofrecimiento directo o indirecto de cualquier tipo de incentivo, primas u obsequios, por parte de quien tenga intereses directos o indirectos en la producción, fabricación y comercialización de medicamentos veterinarios, a los profesionales sanitarios implicados en el ciclo de prescripción, dispensación y administración, o a sus parientes y personas de su convivencia y, en su caso, a los ganaderos.

b) La actuación de estos mismos profesionales, siempre que estén en ejercicio, como delegados de visita veterinaria, representantes, comisionistas o agentes

informadores de los laboratorios de especialidades farmacéuticas de uso veterinario.

c) La publicidad de fórmulas magistrales con destino a los animales o de autovacunas de uso veterinario.

d) La venta a domicilio y cualquier tipo de venta indirecta al público de medicamentos veterinarios, sin perjuicio del reparto, distribución o suministro a las entidades legalmente autorizadas para la dispensación al público. A los efectos del oportuno control, dichos medicamentos tendrán que estar acompañados en las distintas fases de su comercialización por un albarán, factura o receta, según proceda.

e) La tenencia por centros dispensadores de medicamentos veterinarios o en las explotaciones ganaderas, de sustancias medicamentosas no reconocidas oficialmente como medicamentos veterinarios, como piensos medicamentosos o como aditivos destinados a los animales.

Artículo 8. Definiciones.

A los efectos del presente Real Decreto se entenderá por:

1. «Medicamento»: toda sustancia medicinal y sus asociaciones o combinaciones destinadas a su utilización en los animales que se presente dotada de propiedades para prevenir, diagnosticar, tratar, aliviar o curar enfermedades o dolencias o para modificar las funciones corporales. También se consideran medicamentos las sustancias medicinales o sus combinaciones que puedan ser administradas a los animales con cualquiera de estos fines, aunque se ofrezcan sin explícita referencia a ellos.

Los preparados que contengan vitaminas, minerales, aminoácidos u otros micronutrientes, con excepción de los destinados a cubrir las necesidades nutritivas con la ración diaria, se entenderán de uso terapéutico y, por tanto, como medicamentos.

Entre los modificadores de las funciones corporales se incluyen los estimulantes de las producciones animales que no tengan la condición de aditivo para piensos.

Como medicamento inmunológico veterinario se considerará al que tiene como finalidad producir un estado de inmunidad activa o pasiva o al diagnóstico de dicho estado en los animales.

Los reactivos biológicos utilizados para el diagnóstico «in vitro» no se consideran como medicamentos, pero podrán estar sometidos a las normas generales de control de calidad del presente Real Decreto, siempre que razones de orden zosanitario así lo exijan.

2. «Sustancia medicinal»: toda materia, cualquiera que sea su origen animal, vegetal, químico o de otro tipo, a la que se atribuye una actividad apropiada para constituir un medicamento veterinario.

3. «Excipiente»: aquella materia que, incluida en las formas galénicas, se añade a las sustancias medicinales veterinarias o a sus asociaciones para servirles de vehículo, posibilitar su preparación y estabilidad, modificar sus propiedades organolépticas o determinar las propiedades fisicoquímicas del medicamento y su biodisponibilidad.

4. «Materia prima»: toda sustancia activa o inactiva, empleada en la fabricación de un medicamento veterinario, ya permanezca inalterada, se modifique o desaparezca en el transcurso del proceso.

5. «Forma galénica o forma farmacéutica»: la disposición individualizada a que se adaptan las sustancias medicinales y excipientes para constituir un medicamento.

6. «Especialidad farmacéutica de uso veterinario»: el medicamento veterinario de composición e indicación definidas, de forma farmacéutica y dosificación determinadas, preparado para su uso medicinal inmediato, dispuesto y acondicionado para su dispensación al públi-

co, con denominación, embalaje, envase y etiquetado uniformes, al que la Administración General del Estado otorgue autorización sanitaria e inscriba en el Registro de Especialidades Farmacéuticas como medicamentos de uso veterinario.

7. «Medicamento veterinario prefabricado»: el medicamento veterinario que no se ajusta a la definición de especialidad farmacéutica de uso veterinario y que se comercializa en una forma farmacéutica que puede utilizarse sin necesidad de tratamiento industrial y al que la Administración General del Estado otorgue autorización sanitaria e inscriba en el Registro correspondiente.

8. «Premezcla medicamentosa para piensos»: medicamento veterinario elaborado para ser incorporado a un pienso.

9. «Pienso medicamentoso»: todo pienso que lleva incorporado alguna premezcla medicamentosa.

10. «Fórmula magistral destinada a los animales»: la prescrita por un veterinario y destinada a un animal individualizado o a un reducido número de animales de una explotación concreta, bajo el cuidado directo de dicho facultativo, y preparado por un farmacéutico o bajo su dirección en su oficina de farmacia.

11. «Preparado o fórmula oficial»: medicamento elaborado y garantizado por un farmacéutico o bajo su dirección, dispensado en su oficina de farmacia, enumerado y descrito por el Formulario Nacional como de uso veterinario para entrega previa prescripción veterinaria.

12. «Autovacuna de uso veterinario»: medicamento veterinario inmunológico individualizado, elaborado a partir de organismos patógenos y antígenos no virales, obtenidos de un animal o animales de una misma explotación, inactivados y destinados para el tratamiento de dicho animal o explotación.

13. «Producto intermedio»: el destinado a una posterior transformación industrial por un fabricante autorizado, incluido el elaborado con una premezcla medicamentosa.

14. «Producto en fase de investigación clínica»: aquél que se destina únicamente a ser utilizado por expertos calificados por su formación científica y experiencia para la investigación en animales, sobre su seguridad y eficacia.

15. «Tiempo de espera»: es el tiempo que debe transcurrir entre la última aplicación del medicamento y el aprovechamiento de los alimentos obtenidos del animal tratado, con objeto de que no existan residuos de dicho medicamento en el alimento, o que dichos residuos se encuentren en proporción inferior al límite máximo admitido para dicho medicamento y alimento.

16. «Residuos de medicamentos veterinarios»: todas las sustancias farmacológicamente activas, ya sean principios activos, excipientes o productos de degradación y sus metabolitos, que permanezcan en los productos alimenticios obtenidos a partir de animales a los que se les hubiera administrado el medicamento veterinario de que se trate.

17. «Garantía de calidad farmacéutica»: la totalidad de las medidas adoptadas con objeto de asegurar que los medicamentos veterinarios sean de la calidad requerida para el uso al que están destinados.

18. «Normas de correcta fabricación»: la parte de la garantía de calidad que asegura que los medicamentos son elaborados y controlados de manera constante, de acuerdo con las normas de calidad apropiadas para el uso al que están destinados.

19. «Reacción adversa»: cualquier reacción que sea nociva e involuntaria y que tenga lugar a dosis que se apliquen normalmente en el animal o para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades, o para la modificación de funciones fisiológicas.

20. «Reacción adversa grave»: cualquier reacción adversa que sea mortal, que pueda poner en peligro la vida, que provoque lesiones, invalidez o incapacidad o que cause síntomas permanentes o prolongados en el animal tratado.

21. «Reacción adversa inesperada»: cualquier reacción adversa que no figure en el resumen de características del producto.

22. «Reacción adversa grave e inesperada»: cualquier reacción adversa que sea a la vez grave e inesperada.

CAPITULO II

Comisión Nacional de Evaluación de Medicamentos Veterinarios

Artículo 9. Régimen jurídico.

La Comisión Nacional de Evaluación de Medicamentos Veterinarios, regulada en la Ley 25/1990, es un órgano colegiado de la Administración General del Estado adscrito a la Dirección General de Sanidad de la Producción Agraria del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación.

Artículo 10. Composición.

1. La Comisión Nacional de Evaluación de Medicamentos Veterinarios, se compone de los siguientes miembros designados por los titulares de los Departamentos correspondientes:

a) Presidente: el responsable del área de sanidad animal, con rango orgánico de Subdirector general, del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación.

En caso de vacante, ausencia, enfermedad o cualquier otra causa legal, el Presidente será sustituido por el Vicepresidente.

b) Vicepresidente: el responsable del área de evaluación de medicamentos, con rango orgánico de Subdirector general, del Ministerio de Sanidad y Consumo.

c) Vocales:

1.º Cuatro designados por el Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación en función de su experiencia en materia de sanidad animal, de entre el personal, con nivel de Jefe de Sección como mínimo, de la Dirección General de Sanidad de la Producción Agraria.

2.º Cuatro designados por el Ministerio de Sanidad y Consumo, de los que al menos uno de ellos pertenecerá a la Dirección General de Salud Pública con experiencia en Higiene de los Alimentos, Zoonosis e Higiene Ambiental y el resto, a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios con experiencia en evaluación de medicamentos. Tendrán, como mínimo, nivel de Jefes de Sección.

3.º Los Ministerios de Agricultura, Pesca y Alimentación y de Sanidad y Consumo, podrán designar conjuntamente un número máximo de seis Vocales vinculados a los campos de la enseñanza o de la investigación y de reconocido prestigio por su formación o experiencia en materia de medicamentos veterinarios o de sanidad animal.

4.º Otros dos Vocales serán designados respectivamente por el Consejo General de Colegios Oficiales de Veterinarios y por el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.

Una vez nombrados, estos Vocales formarán parte de la Comisión de forma plena y actuarán con voz y voto.

d) Secretario: actuará como tal uno de los Vocales designados por el Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación.

2. La pertenencia a la Comisión Nacional de Evaluación de Medicamentos Veterinarios será incompatible con cualquier clase de intereses derivados de la fabricación y venta de los medicamentos veterinarios y otros productos zosanitarios.

3. Cuando así lo estime oportuno el Presidente de la Comisión, podrá solicitar, en relación con aspectos concretos de un expediente, el asesoramiento de personas ajenas a la misma con reconocida cualificación científica.

4. La Comisión podrá permitir la presencia de un representante de organizaciones privadas de los ámbitos de la producción y la comercialización de medicamentos veterinarios.

5. Sin perjuicio de las peculiaridades organizativas establecidas en este Real Decreto, el régimen jurídico y el funcionamiento de la Comisión Nacional de Medicamentos Veterinarios, se ajustará a lo establecido para los órganos colegiados en los artículos 22 y siguientes de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común.

Artículo 11. Funciones.

1. La Comisión Nacional de Evaluación de Medicamentos Veterinarios, tendrá como funciones:

a) Estudio y dictamen sobre los principios activos que han de ser incluidos en la relación de los que precisarán prescripción veterinaria, sobre la base de que vayan a destinarse a:

1.º Medicamentos cuyo suministro o utilización están sujetos a restricciones oficiales, como las restricciones derivadas de la aplicación de los pertinentes convenios de las Naciones Unidas contra el tráfico ilícito de sustancias estupefacientes y psicotrópicas, así como las restricciones derivadas de la legislación comunitaria.

2.º Medicamentos respecto de los cuales los veterinarios deban adoptar precauciones especiales al objeto de evitar riesgos innecesarios para las especies a que se destinan, para la persona que administre dichos medicamentos a los animales, para los consumidores de productos alimenticios procedentes de los animales tratados y para el medio ambiente.

3.º Medicamentos destinados a tratamientos o procesos patológicos que requieran un diagnóstico preciso previo, o de cuyo uso puedan derivarse consecuencias que dificulten o interfieran las acciones diagnósticas o terapéuticas posteriores.

Asimismo, en relación con los medicamentos que contengan un principio activo cuya utilización en los medicamentos veterinarios lleve menos de cinco años autorizada, la Comisión se pronunciará sobre si han de cumplir inexcusablemente con el requisito de prescripción veterinaria o pueden ser eximidos del mismo, bien porque de las informaciones y detalles facilitados por el solicitante o bien de la experiencia adquirida en la utilización práctica del producto, tenga constancia de que no les es exigible dicho requisito.

b) La evaluación científica de los expedientes de autorización para la puesta en el mercado de especialidades farmacéuticas, medicamentos prefabricados de uso veterinario y premezclas medicamentosas objeto del presente Real Decreto, así como de las modificaciones o revalidaciones de los ya autorizados, al objeto de emitir el informe preceptivo, previo a la autorización o denegación de los mismos.

c) El estudio y dictamen de los aspectos que hayan de ser sometidos a la Comisión Europea.

d) El informe sobre las resoluciones de suspensión o extinción de autorización de medicamentos veterinarios o productos afines.

e) El dictamen sobre las solicitudes para la realización de ensayos en los animales y propuestas de cuantas medidas procedan en estos casos, con el fin de evitar cualquier riesgo para la salud de las personas, los animales o para el medio ambiente.

f) La evaluación posterior a la concesión de las autorizaciones de puesta en el mercado, de la información recogida sobre la aplicación y el uso de los productos objeto de esta disposición.

g) El estudio y el dictamen de cuantos aspectos, relacionados con la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos veterinarios y productos afines, le sean encomendados.

2. Cuando la Comisión lo estime oportuno, podrá conceder una comparecencia ante la misma a los interesados o a una representación de los mismos, al objeto de que tenga la oportunidad de exponer y responder las cuestiones planteadas en materia de calidad, seguridad y eficacia de un determinado producto, así como a representaciones de los sectores relacionados para informarles sobre dichos aspectos cuando éstos se consideren afectados.

Artículo 12. Informes vinculantes.

De conformidad con lo establecido en el apartado 3 del artículo 44 de la Ley 25/1990, los informes de la Comisión Nacional de Evaluación de Medicamentos Veterinarios serán vinculantes cuando por razones de salud pública, sean negativos o propongan determinadas limitaciones, prohibiciones, requisitos o exigencias de utilización.

CAPITULO III

Evaluación, autorización y registro de medicamentos veterinarios

Artículo 13. Autorización y registro.

1. Ningún medicamento veterinario tendrá la consideración de especialidad farmacéutica, medicamento prefabricado de uso veterinario o de premezcla medicamentosa para piensos, ni en consecuencia, podrá ser puesto en el mercado para su comercialización como tal, sin la previa autorización sanitaria de la Administración General del Estado expedida por la Dirección General de Sanidad de la Producción Agraria del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, de acuerdo con la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad y Consumo, y sin la previa inscripción en el Registro de Especialidades Farmacéuticas, regulado en el artículo 9.1 de la Ley 25/1990 o hasta que no se haya concedido una autorización previa a la comercialización conforme al Reglamento (CEE) 2309/93 del Consejo, de 22 de julio, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y supervisión de medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos.

2. Toda modificación, transmisión y extinción de las autorizaciones de productos referidos en el apartado 1, deberá constar en el Registro antes citado, que a estos efectos tendrá, del mismo modo que la inscripción, carácter constitutivo.

3. Las Administraciones Públicas no podrán adquirir medicamentos veterinarios autorizados en España para

sus servicios sanitarios en condiciones distintas de las que establece el referido Registro, salvo autorización expresa y justificada de la Dirección General de Sanidad de la Producción Agraria del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación de acuerdo con la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad y Consumo.

Artículo 14. *Condiciones para la autorización.*

1. Para la concesión de las autorizaciones de puesta en el mercado a que se hace referencia en el artículo precedente, será preciso que tales productos satisfagan las siguientes condiciones:

a) Ser seguros, lo que implica que, en condiciones normales de utilización, no produzcan efectos tóxicos o indeseables sobre los animales, que sean desproporcionados al beneficio que procuran. Además, deberá tenerse en cuenta:

1.º Que cuando se administran a animales productores de alimentos destinados al consumo humano, debe conocerse el tiempo de espera adecuado para eliminar los riesgos a las personas, derivados de los residuos o metabolitos de aquéllos. En tal sentido, no se podrá autorizar la puesta en el mercado de un medicamento veterinario, con excepción de los inmunológicos, para ser administrado a animales, cuya carne o cuyos productos estén destinados al consumo humano, si se incumple lo previsto en el Reglamento (CEE) 2377/1990, del Consejo, de 26 de junio, por el que se establece un procedimiento comunitario de fijación de los límites máximos de residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos de origen animal.

2.º Las repercusiones sobre las personas que los manejan, principalmente para los productos destinados a la mezcla con los piensos.

3.º Las influencias sobre el medio ambiente, cuando pueda dar lugar a una acción residual a través de los productos de desecho.

4.º Las repercusiones epizooticas, cuando se trate de productos inmunológicos y de las vacunas en particular.

5.º Cuando proceda, con preferencia en el caso de los estimulantes de las producciones, las repercusiones sobre la calidad de los alimentos de origen animal, tanto intrínseca como en relación con los procesos tecnológicos a los que se someten.

b) Ser eficaces en las indicaciones terapéuticas para las que se ofrece, o en las producciones ganaderas, si se trata de productos estimulantes de las mismas.

c) Alcanzar los requisitos mínimos de calidad y pureza que se establezcan.

d) Estar correctamente identificados y acompañados por la información precisa.

2. En el caso de las premezclas medicamentosas, en orden a que puedan cumplirse los referidos postulados de seguridad y eficacia, tras su adición al pienso, la autorización se condiciona, con carácter general, a que la incorporación al mismo esté prevista, al menos, al 0,2 por 100.

Las autorizaciones para incorporaciones a concentraciones inferiores a las señaladas, únicamente serán concedidas en circunstancias especialmente justificadas.

3. El titular de la autorización o, en su caso, el fabricante, debe contar con los medios materiales y personales, la organización y la capacidad operativa suficientes para su correcta manufactura.

4. La eficacia, seguridad, no toxicidad y efecto terapéutico serán examinadas y apreciadas en relación recíproca, en función del estado del avance de la ciencia

y teniendo en cuenta el destino del medicamento veterinario.

5. La persona responsable de la comercialización de medicamentos veterinarios deberá estar establecida en la Unión Europea.

6. A los medicamentos veterinarios autorizados en el momento de entrada en vigor del presente Real Decreto, le será de aplicación el mismo, si fuere necesario, con ocasión de la renovación quinquenal de la autorización previa a la comercialización a que se refiere el artículo 28.

Artículo 15. *Informaciones y documentos requeridos.*

Para la concesión de las autorizaciones de puesta en el mercado previstas en el artículo 13 del presente Real Decreto, los interesados deberán presentar una solicitud en la forma establecida en el artículo 21, en la que adjuntarán, sin perjuicio de que el solicitante pueda acogerse a lo establecido en el párrafo f) del artículo 35 de la Ley 30/1992, los datos y documentos siguientes:

1. Nombre o razón social y domicilio o sede social del responsable de la puesta en el mercado y, en caso de no coincidir, del fabricante o de los fabricantes implicados, así como la indicación de las instalaciones donde se lleve a cabo la fabricación.

2. Denominación del medicamento veterinario (nombre comercial, denominación común acompañada o no de una marca o del nombre del fabricante, denominación científica o fórmula, acompañada o no de una marca o del nombre del fabricante).

3. Características cualitativas y cuantitativas de todos los componentes del medicamento veterinario en términos usuales, con excepción de fórmulas químicas empíricas, y con la denominación común internacional recomendada por la Organización Mundial de la Salud, en caso de que tal denominación exista.

En los medicamentos veterinarios inmunológicos, la composición cualitativa y cuantitativa de los componentes incluirá asimismo una descripción de la actividad biológica o del contenido proteínico, y se deberá citar la denominación completa común o científica de los componentes activos.

Para las premezclas medicamentosas, las propiedades fisicoquímicas del medicamento relacionadas con su homogeneidad y su estabilidad en el pienso y posibles interacciones con otros componentes de este último.

4. Descripción del método de preparación.

5. Indicaciones terapéuticas o zootécnicas, si se trata de estimulantes, de las producciones, contraindicaciones y efectos secundarios.

6. Posología para las diferentes especies animales a las que esté destinado el medicamento veterinario, forma farmacéutica, modo y vía de administración y fecha de caducidad. Cuando se trate de premezclas medicamentosas, indicaciones para la adecuada incorporación al pienso y caducidad en el mismo.

7. Si procede, justificación de las medidas de precaución y seguridad que deban tomarse al almacenar el medicamento, al administrarlo a los animales y al eliminar los desechos, adjuntando una indicación de los riesgos potenciales que el medicamento pueda representar para el medio ambiente, la salud humana y animal, así como para las plantas.

8. Indicación del tiempo de espera necesario entre la última administración del medicamento veterinario a un animal en las condiciones normales de empleo y la obtención de productos alimenticios que procedan de dicho animal, para garantizar que dichos productos alimenticios no contengan residuos en cantidades que superen los límites máximos fijados. Cuando sea nece-

sario, el solicitante propondrá y justificará un nivel aceptable de residuos en los productos alimenticios que no presente riesgos para el consumidor, así como unos métodos de análisis rutinarios que puedan utilizar las autoridades competentes para la detección de residuos.

9. Descripción de los métodos de control utilizados por el fabricante (análisis cualitativo y cuantitativo de los componentes y del producto final, pruebas específicas, por ejemplo, pruebas de esterilidad, pruebas para detectar la presencia de sustancias pirógenas y metales pesados, pruebas de estabilidad, pruebas biológicas y de toxicidad, controles de los productos intermedios de la fabricación).

En el caso de las premezclas medicamentosas se incluirá asimismo el método de control en los piensos de las sustancias activas.

10. Resultados de las pruebas: fisicoquímicas, biológicas o microbiológicas; toxicológicas y farmacológicas; clínicas.

Sin embargo, y sin perjuicio de la legislación relativa a la protección de la propiedad industrial y comercial:

a) Salvo en lo que respecta a los estudios de biodisponibilidad para determinar la bioequivalencia, el solicitante no precisará presentar los resultados de las pruebas toxicológicas, farmacológicas y clínicas, si puede demostrar:

1.º Que el medicamento veterinario es esencialmente similar a otro medicamento autorizado y que el responsable de la autorización de puesta en el mercado del medicamento veterinario original ha dado su consentimiento para que se empleen, con vistas al estudio de la solicitud en cuestión, las referencias toxicológicas, farmacológicas o clínicas contenidas en el expediente del medicamento veterinario original.

A estos efectos se considerará que un medicamento veterinario es esencialmente similar a otro cuando la composición cuantitativa y cualitativa de los principios activos y la forma farmacéutica sea la misma y, cuando sea necesario, la bioequivalencia entre ambos haya sido comprobada mediante estudios apropiados de biodisponibilidad.

2.º O que el componente o componentes del medicamento veterinario son sustancias cuyo uso en medicina veterinaria está firmemente establecido, con una eficacia reconocida y un nivel aceptable de seguridad, con una bibliografía científica detallada,

3.º O que el medicamento veterinario es esencialmente similar a algún otro producto autorizado en la Comunidad Europea, según las disposiciones vigentes en la misma, desde seis años antes como mínimo, y comercializado en España. El citado período se elevará a diez años cuando se trate de los medicamentos veterinarios de alta tecnología regulados en el Reglamento (CEE) 2309/1993. Además, se podrá igualmente ampliar el citado período a diez años mediante una decisión única del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, de acuerdo con el Ministerio de Sanidad y Consumo, que abarque todos los productos comercializados en España, cuando se estime que así lo exige la salud pública. Asimismo, se podrá suspender la aplicación del período de seis años antes mencionado, una vez agotado el plazo de la patente que ampare el producto original.

b) En el caso de medicamentos veterinarios nuevos que contengan componentes conocidos pero que todavía no hayan sido asociados entre sí con fines terapéuticos, se deberán presentar los resultados de las pruebas toxicológicas, farmacológicas y clínicas relativas a esta nueva asociación, pero no será necesario suministrar referencias sobre cada uno de los componentes.

11. Un resumen de las características —ficha técnica— del producto, con arreglo a lo dispuesto en el artículo siguiente y las propuestas del modelo a escala del medicamento veterinario en su presentación para la venta, junto con la del prospecto que se pretende acompañar al envase.

12. Un documento que atestigüe que el fabricante está autorizado a elaborar medicamentos veterinarios, de acuerdo con lo establecido en el presente Real Decreto.

13. Cuando proceda, una copia de cada autorización previa a la comercialización del medicamento veterinario de que se trate, obtenida en otro Estado miembro o en un país tercero, junto con la lista de los Estados miembros en los que se esté estudiando una solicitud de autorización presentada de conformidad con la Directiva 81/851/CEE, una copia resumen de las características del producto propuesto por el solicitante de conformidad con el artículo 16 o aprobado por la autoridad competente del Estado miembro interesado, y una copia del prospecto propuesto, los pormenores de cualquier decisión de denegación de autorización que se haya adoptado en la Comunidad o en un país tercero y los motivos de tal decisión.

Esta información deberá actualizarse periódicamente.

14. En el caso de los medicamentos que contengan nuevos principios activos que no se mencionan en los anexos I, II o III del Reglamento (CEE) 2377/1990, una copia de los documentos presentados a la Comisión Europea, de conformidad con el anexo V de dicho Reglamento.

Las informaciones y documentos adjuntados a la solicitud de autorización de puesta en el mercado, en virtud de lo previsto en este artículo, serán presentados por los interesados, de conformidad con el anexo I del presente Real Decreto, y teniendo en cuenta las directrices de la «Nota explicativa para los solicitantes de autorizaciones de comercialización de medicamentos veterinarios en los Estados miembros de la Comunidad Europea», publicada por la comisión en el volumen V «Medicamentos Veterinarios» de las «Normas sobre medicamentos». Igualmente tendrán que tener en cuenta las directrices comunitarias sobre calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos veterinarios, publicadas por la Comisión Europea en las «Normas sobre medicamentos de la Comunidad Europea».

En la solicitud deberá incluirse toda la información útil para la evaluación del medicamento, tanto los resultados favorables como desfavorables al producto. En particular, se proporcionarán todos los datos pertinentes sobre toda prueba o ensayo incompleto o abandonado en relación con el medicamento.

En el caso en que, en virtud de los párrafos a) o b) del apartado 10 citado, se presentase una documentación bibliográfica, dicho anexo I será aplicable por analogía.

Artículo 16. *Resumen de características. Ficha técnica.*

El resumen de las características del producto a que se refiere el apartado 11 del artículo anterior, contendrá los siguientes datos:

1. Denominación del medicamento veterinario.
2. Composición cualitativa y cuantitativa, en términos de principios activos y componentes del excipiente, cuyo conocimiento sea necesario para una correcta administración del medicamento. Siempre que existan, se utilizarán las denominaciones comunes internacionales recomendadas por la Organización Mundial de la Salud y, a falta de éstas, las denominaciones comunes usuales o las denominaciones químicas. En los productos inmunológicos la composición cualitativa y cuantitativa designará la composición del producto expresada en términos de actividad biológica o de contenido proteínico.

3. Forma farmacéutica.

4. Propiedades farmacológicas y, en la medida en que esta información sea útil para fines terapéuticos, datos farmacocinéticos.

5. Datos clínicos:

- a) Especies a las que va destinado el medicamento.
- b) Indicaciones de uso con especificación de las especies a las que va destinado el medicamento. Para las premezclas medicamentosas, además, referencia a las posibles repercusiones de los procesos tecnológicos utilizados en la elaboración de los piensos, así como normas para la adecuada incorporación a éstos.
- c) Contraindicaciones.
- d) Efectos indeseables (frecuencia y gravedad).
- e) Precauciones particulares que deben tomarse durante su uso.
- f) Uso durante la gestación y lactancia.
- g) Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción.
- h) Posología y métodos de administración.
- i) Sobredosis (síntomas, medidas de urgencia, antidotos) (en caso de ser necesario).
- j) Advertencias particulares según la especie animal.
- k) Tiempos de espera.
- l) Precauciones específicas que deberá tomar la persona que administre el producto a los animales y los operarios de la fabricación de piensos, en referencia a las premezclas medicamentosas.

6. Datos farmacéuticos:

- a) Incompatibilidades (de importancia).
- b) Período de caducidad, cuando sea necesario tras la reconstitución del medicamento o cuando se abra por primera vez el envase, y en el pienso, para las premezclas medicamentosas.
- c) Precauciones especiales de conservación.
- d) Naturaleza y contenido del envase.
- e) Nombre o razón social y domicilio o sede social del titular de la autorización de la puesta en el mercado.
- f) Precauciones especiales que deban observarse para eliminar el medicamento no utilizado o, en su caso, sus residuos.

El resumen de características podrá contener, además, información de otras dosificaciones o vías de administración del mismo medicamento.

Artículo 17. *Expertos.*

1. Los documentos e informaciones enumerados en los apartados 8, 9 y 10 del artículo 15, serán elaborados por expertos que posean las cualificaciones técnicas o profesionales necesarias, antes de ser dirigidos a la Dirección General de Sanidad de la Producción Agraria del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación.

Estos documentos e informaciones serán firmados por dichos expertos.

2. Según su cualificación, el papel de los expertos será:

1. Proceder a los trabajos que correspondan a su disciplina (análisis, farmacología y ciencias experimentales análogas, clínica) y describir objetivamente los resultados obtenidos (cuantitativos y cualitativos);

2. Describir las comprobaciones que hubiera hecho, de conformidad con las normas y protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos y clínicos en materia de ensayos de medicamentos veterinarios que figuran en el anexo I y, establecer, en particular:

a) Para el analista, si el producto coincide con la composición declarada, toda justificación sobre los métodos de control que vayan a ser utilizados por el fabricante;

b) Para el farmacólogo, así como para el especialista que tenga las competencias adecuadas:

1.ºCuál es la toxicidad del producto y cuáles son las propiedades farmacológicas comprobadas.

2.º Si tras la administración del medicamento veterinario en las condiciones normales de empleo y observancia del tiempo indicado, los productos alimenticios procedentes de los animales tratados no contienen residuos que puedan presentar peligros para la salud del consumidor.

c) Para el clínico, si ha podido encontrar en los animales tratados con el producto los efectos que correspondan a las informaciones dadas por el fabricante en aplicación del artículo 15, si el producto es bien tolerado qué posología aconseja y cuáles son las eventuales contraindicaciones y efectos secundarios.

3. Justificar el recurso eventual a la documentación bibliográfica mencionada en el párrafo a) del apartado 10 del artículo 15, en las condiciones previstas en el anexo I.

3. Los informes detallados redactados por los expertos formarán parte del expediente que el solicitante presente a las autoridades referidas en el apartado 1. Se adjuntará a cada uno de estos informes un breve «curriculum vitae» de su autor, haciendo constar la relación profesional que guarda con el solicitante.

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

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

Artículo 18. *Denominaciones oficiales españolas.*

1. La denominación oficial española (DOE) de las sustancias medicinales será de uso obligatorio, conforme a lo dispuesto en el artículo 15 de la Ley 25/1990.

2. No podrán registrarse como marcas para distinguir medicamentos, las denominaciones oficiales españolas o las denominaciones comunes internacionales o aquellas otras denominaciones que puedan confundirse con unos y otras.

Las autoridades sanitarias promoverán, de oficio, las actuaciones necesarias para que se declare la nulidad de una marca que se hubiere inscrito en el Registro de la Propiedad Industrial contraviniendo esta prohibición.

3. Los organismos públicos, siempre que mencionen sustancias medicinales, deberán utilizar las DOE, si existen o, en su defecto, la denominación común internacional o, a falta de ésta, la denominación usual o científica.

4. Lo dispuesto en el apartado anterior será de aplicación a todos los supuestos en que por exigencias legales o reglamentarias deba figurar la composición de una especialidad farmacéutica o medicamento, bien en el embalaje, envase, resumen de características, prospecto o material publicitario.

Artículo 19. *Denominación de los medicamentos veterinarios.*

1. Podrá designarse a los medicamentos veterinarios con un nombre de fantasía o marca comercial o bien con una denominación oficial española y, en su

defecto, con una denominación común o científica unidas ya a una marca, ya al nombre del titular de la autorización o fabricante.

2. Tal denominación cuando sea una marca comercial o un nombre de fantasía, no podrá confundirse con una denominación oficial española o denominación común internacional ni inducir a error sobre las propiedades terapéuticas o la naturaleza del medicamento veterinario en cuestión.

3. En los embalajes, envases y etiquetas, así como en la publicidad de un medicamento veterinario que sólo contiene una sustancia medicinal deberá figurar necesariamente, junto a la marca comercial o nombre de fantasía en caracteres legibles, la denominación oficial española o, en su defecto, la denominación común internacional o la denominación común usual o científica de dicha sustancia.

4. En todo caso, en el resumen de características y en el prospecto figurará claramente destacada la denominación oficial española de las sustancias medicinales que contenga el medicamento veterinario o, en su defecto, la denominación común internacional o la denominación común usual o científica.

Artículo 20. *Código Nacional de Medicamentos.*

1. El Código Nacional de Medicamentos a que se refiere el artículo 18 de la Ley 25/1990, que establezca el Ministerio de Sanidad y Consumo, será de general aplicación, con las adaptaciones precisas, a los medicamentos veterinarios para facilitar su pronta identificación, incluso por medios mecánicos o informáticos.

2. Podrá exigirse que sus números o claves figuren en sus embalajes, envases, etiquetado, prospectos, fichas técnicas, resumen de características y material informativo y publicitario.

Artículo 21. *Presentación de solicitudes.*

1. Salvo en los casos previstos en el artículo 37 para el procedimiento centralizado, las solicitudes para la autorización de puesta en el mercado de medicamentos veterinarios, regulada en el artículo 13 del presente Real Decreto, se podrán presentar ante la Dirección General de Sanidad de la Producción Agraria, según lo establecido en el apartado 2 del artículo 2, o en cualquiera de los lugares a que se refiere el artículo 38.4 de la Ley 30/1992.

Dichas solicitudes deberán ir acompañadas de la memoria, información y documentación señalada en los artículos 15, 16 y 17, así como de un sumario-resumen de la documentación que se entrega. Se establecerán modelos normalizados de solicitudes, con indicación de las copias requeridas, conforme a lo dispuesto en el artículo 70.4 de la citada Ley.

2. La memoria a que se ha hecho mención en el apartado anterior se presentará en tres partes diferenciadas y por separado, de acuerdo con los incisos que figuran en el primer párrafo del apartado 10 del artículo 15 del presente Real Decreto, y se acompañarán los correspondientes informes periciales.

3. Toda la documentación se presentará redactada, al menos, en la lengua española oficial del Estado, incluida la bibliografía aportada en respuesta a los requisitos exigidos para la evaluación del medicamento, en los supuestos previstos en el artículo 15, aunque en este caso se tendrá que acompañar también la publicación original de la misma.

No obstante, cuando se trate de bibliografía que se presente como información complementaria en apoyo del expediente, podrá aceptarse el idioma original en que estuviera redactada, pero podrá exigirse la traducción al español cuando se considere oportuno.

4. En principio, las solicitudes de puesta en el mercado de diferentes formas farmacéuticas de un medicamento veterinario y sus distintas composiciones cualitativas, requerirán la presentación y tramitación de expedientes por separado. No obstante, ello no será necesario en el caso de que se trate de varias formas de presentación o variantes por volúmenes, número de dosis y número de unidades posológicas, siempre que se justifique su necesidad o conveniencia y se uniformen dichas presentaciones.

Artículo 22. *Tramitación del procedimiento.*

1. Una vez recibidas las solicitudes de autorización a que se ha hecho referencia en el artículo anterior, se efectuará una primera comprobación sobre la conformidad de los mismos y, en caso de observar deficiencias subsanables, se requerirá al interesado para que en el plazo de diez días las corrija, con apercibimiento de que si no lo hiciera el expediente se archivará sin más trámite.

2. Cuando la documentación sea considerada conforme y una vez recibido el original del documento que acredite el pago de la tasa a que se refiere el título VIII del presente Real Decreto, se procederá a la tramitación del procedimiento para su evaluación, asignándosele un número de tramitación que servirá de referencia en todas las comunicaciones y diligencias relacionadas con el mismo, hasta su resolución.

3. Cuando se proceda al reconocimiento de autorizaciones concedidas por otros Estados miembros, el procedimiento se someterá a lo que se establece en los artículos 35 y 36.

Artículo 23. *Duración del procedimiento.*

1. El plazo máximo para la resolución del procedimiento de otorgamiento de autorización de puesta en el mercado será de doscientos diez días.

2. En cumplimiento del artículo 9.3 de la Directiva 81/851/CEE, y de acuerdo con el artículo 1.5 del Real Decreto 1778/1994, de 5 de agosto, por el que se adecuan a la Ley 30/1992, las normas reguladoras de los procedimientos de otorgamiento, modificación y extinción de autorizaciones, el cómputo del plazo se suspenderá cuando se exija al solicitante que complete el expediente en lo referente a los elementos mencionados en el artículo 15 del presente Real Decreto y durante el tiempo concedido, en su caso, al solicitante para explicarse oralmente o por escrito, comenzando a correr de nuevo cuando hayan sido facilitados los datos complementarios requeridos.

3. La Comisión Nacional de Evaluación de Medicamentos Veterinarios, podrá solicitar que se amplíen las informaciones exigidas en virtud del artículo 15 del presente Real Decreto.

Transcurrido el plazo que se dé para ampliar informaciones se continuará con la tramitación del expediente.

Artículo 24. *Instrucción del procedimiento de la solicitud de autorización de puesta en el mercado.*

En la instrucción del procedimiento de la solicitud presentada en demanda de una autorización de puesta en el mercado de medicamentos veterinarios, el Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación:

1. Someterá el expediente a la Comisión Nacional de Evaluación de Medicamentos Veterinarios para que:

a) Emita el correspondiente dictamen tras verificar la conformidad con el artículo 15 del expediente, presentado y examinar, basándose en los informes elaborados por los expertos de conformidad con el artículo

lo 17, si se satisfacen las condiciones de concesión de la autorización de puesta en el mercado.

b) Determine si el medicamento en cuestión requerirá prescripción veterinaria por contener alguno de los principios activos sometidos a tal exigencia.

2. Podrá, previa consulta a la referida comisión, si lo estima oportuno:

a) Someter el medicamento veterinario, sus principios activos y, si resultase necesario, los productos intermedios u otros componentes, al control de los laboratorios designados a tal efecto por el Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, de acuerdo con el Ministerio de Sanidad y Consumo, y se asegurará de que los métodos de control utilizados por el fabricante y descritos en el expediente de solicitud, a que hace referencia el apartado 9 del artículo 15, sean satisfactorios.

En particular, cuando lo considere necesario, podrá exigir que el responsable de la autorización de puesta en el mercado de un medicamento veterinario inmunológico someta a control muestras de los lotes del producto a granel o, en su caso, del producto acabado, antes de su comercialización.

En caso de que un lote haya sido fabricado en otro Estado miembro y declarado conforme con las especificaciones nacionales, sólo podrá realizarse dicho control una vez se haya procedido al examen de los informes de control del lote en cuestión y se hayan notificado a la Comisión Europea, a través del cauce correspondiente, en la medida en que quede justificado por la discrepancia de condiciones veterinarias entre los Estados. En este supuesto, salvo que se informe a la Comunidad Europea de que se requiere un plazo más largo para llevar a cabo los análisis, se adoptarán las medidas oportunas para que dicho examen concluya en el plazo de sesenta días a partir de la recepción de las muestras. Los resultados de dicho examen se notificarán al responsable de la autorización de puesta en el mercado, en el mismo plazo.

b) Exigir al solicitante que suministre sustancias en cantidades necesarias para controlar el método de detección analítico propuesto por el solicitante con arreglo al apartado 8 del artículo 15 y para ponerlo en práctica en el marco de los controles rutinarios destinados a detectar la presencia de residuos de los medicamentos veterinarios de que se trate.

3. Tratándose de fabricantes e importadores de medicamentos veterinarios procedentes de terceros países, comprobará que estén en condiciones de realizar la fabricación en la observancia de las indicaciones facilitadas en aplicación del apartado 4 del artículo 15 y de efectuar, en su caso, los controles según los métodos descritos en el expediente de conformidad con el apartado 9 de dicho artículo.

No obstante, podrá autorizar a tales fabricantes e importadores, en casos justificados, a que terceros realicen determinadas fases de fabricación y/o determinados controles previstos en el presente Real Decreto; en dicho caso, las verificaciones de las autoridades competentes se efectuarán igualmente en dichos establecimientos.

Artículo 25. Desestimaciones.

La autorización será desestimada por la Dirección General de Sanidad de la Producción Agraria del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, de acuerdo con la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad y Consumo, tras la verificación de los documentos e informaciones enumerados

en el artículo 15, y previa audiencia del interesado cuando resulte:

a) Que el medicamento veterinario es nocivo en las condiciones de empleo indicadas en la solicitud de autorización, o cuando el efecto terapéutico del medicamento veterinario falte o sea insuficientemente justificado por el solicitante en la especie animal que deba ser objeto del tratamiento, o cuando el medicamento veterinario no tenga la composición cualitativa y cuantitativa declarada, o cuando esté expresamente prohibido o sometido a reserva por motivos de salud pública.

b) Que el tiempo de espera indicado por el solicitante es insuficiente para que los productos alimenticios procedentes del animal tratado no contengan residuos que puedan presentar peligros para la salud del consumidor o esté insuficientemente justificado.

c) Que el medicamento veterinario se presente para una utilización prohibida en virtud de otras disposiciones comunitarias. Sin embargo, a falta de regulaciones comunitarias, la Dirección General de Sanidad de la Producción Agraria del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, de acuerdo con la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad y Consumo, podrán rechazar la autorización de un medicamento veterinario, si dicha medida fuese necesaria para asegurar la protección de la salud pública, de los consumidores o de la salud de los animales.

d) Tratándose de medicamentos veterinarios inmunológicos, que:

1.º La administración del medicamento a animales interfiere la aplicación de un programa nacional para el diagnóstico, el control o la erradicación de ausencia de contaminación en animales vivos o en alimentos u otros productos obtenidos de animales tratados.

2.º El medicamento está destinado a inmunizar contra una enfermedad ausente en el territorio español.

e) La autorización será igualmente rechazada si el expediente presentado a las autoridades, no cumpliera otras disposiciones de los artículos 15, 16 y 17.

f) Por otro lado, la autorización podrá ser rechazada cuando se trate de un medicamento veterinario con la misma composición cuantitativa y cualitativa que otro para el que la misma entidad ha obtenido anteriormente una autorización de comercialización, aunque bajo nombre diferente, si a juicio de las autoridades sanitarias del Estado, no existen razones que justifiquen tal situación.

g) La solicitud de autorización podrá también entenderse desestimada cuando transcurrido el plazo máximo de resolución establecido en el artículo 23, no haya recaído resolución expresa.

Artículo 26. Alegaciones.

1. Si el dictamen de la Comisión Nacional de Evaluación de Medicamentos Veterinarios fuese desfavorable, habrán de razonarse sus fundamentos y se dará vista de lo actuado al solicitante, concediéndole un plazo de alegaciones no inferior a diez días ni superior a quince, para que manifieste cuanto estime conveniente.

2. Si el solicitante presentara alegaciones discrepando del dictamen citado, se remitirán a dicha comisión, para que en el plazo de treinta días rectifique o ratifique su informe.

3. En sus alegaciones el interesado podrá solicitar una nueva revisión del expediente, proponiendo la realización de pruebas adicionales o la aportación de informaciones complementarias, incluso en forma de alegaciones orales, en cuyo caso, si la referida comisión lo estima oportuno, por la Secretaría de la misma se comu-

nicará al solicitante la fecha en que deberá comparecer ante ella.

4. Asimismo, a petición del solicitante se podrá acordar la realización de un análisis contradictorio cuando los motivos del informe desfavorable se fundamenten, total o parcialmente, en los resultados de los controles practicados conforme al apartado 2 del artículo 24 del presente Real Decreto. Dicho análisis se realizará en el laboratorio que hubiese efectuado los referidos controles, por el técnico que el solicitante designe, en presencia del responsable de la evaluación analítica y en la fecha que determine el director de tal laboratorio.

Si continúa la disconformidad, por el Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, de acuerdo con el Ministerio de Sanidad y Consumo, se designará un perito que practique un análisis arbitral, que se llevará a efecto en presencia de todos los técnicos que hayan intervenido con anterioridad.

5. Transcurrido el plazo de alegaciones sin que el peticionario presente escrito alguno o, en su caso, cuando la Comisión Nacional de Evaluación de Medicamentos Veterinarios ratifique su dictamen desfavorable, la Dirección General de Sanidad de la Producción Agraria del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, de acuerdo con la Dirección de Farmacia y de Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad y Consumo, desestimará la autorización de la especialidad.

Artículo 27. *Otorgamiento de la autorización de puesta en el mercado.*

1. Cuando se otorgue por la Dirección General de Sanidad de la Producción Agraria del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, de acuerdo con la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad y Consumo la autorización a la que se refiere el apartado 1 del artículo 13, se enviará la misma al responsable de la puesta en el mercado. La autorización será acompañada por el resumen de características del producto en la forma en que se ha aprobado, juntamente con un ejemplar de la información suministrada en el expediente en materia de ensayos analíticos de los medicamentos del anexo I del presente Real Decreto, sellado en todas sus páginas, para que sean puestos a disposición de las oportunas inspecciones. Igualmente se adoptarán las medidas necesarias de forma que se garantice que los datos contenidos en dichos documentos sean conformes con los suministrados en el momento de la concesión de la autorización, o posteriormente.

2. A las autorizaciones de puesta en el mercado se les asignará un número con el que figurarán inscritas en el Registro de Especialidades Farmacéuticas como medicamento veterinario.

Con un número de registro solamente podrá autorizarse una especialidad en una forma farmacéutica y en una sola dosificación o concentración y con idéntico sumario de características.

3. La autorización podrá establecer la obligación para el responsable de la puesta en el mercado de mencionar en el recipiente o envase y en el prospecto, cuando sea exigido, otras menciones esenciales para la seguridad o para la protección de la salud, incluidas las precauciones particulares de empleo y otras advertencias que resulten de los ensayos clínicos y farmacológicos previstos en el apartado 10 del artículo 15 o que, tras la comercialización, resulten de la experiencia adquirida en el empleo del medicamento veterinario.

Asimismo cuando el preparado que ampara la autorización requiera para ser dispensado la prescripción veterinaria, este requisito tendrá que figurar en el envase y en la publicidad relacionada con aquél.

4. Cuando concurren las circunstancias previstas en el anexo I sobre requisitos clínicos, relativas a la imposibilidad de proporcionar información exhaustiva sobre el efecto terapéutico, la autorización de puesta en el mercado podrá quedar sometida a las restricciones y exigencias previstas en aquél.

5. La autorización podrá establecer la obligación de introducir una sustancia de marcado en el medicamento veterinario.

6. La autorización no afectará a la responsabilidad de derecho común del fabricante y, en su caso, del responsable de la autorización de puesta en el mercado.

7. En el momento de la expedición de la autorización previa a la comercialización, la Dirección General de Sanidad de la Producción Agraria del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación remitirá a la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos una copia de la autorización junto con el resumen de las características del producto contemplado en el artículo 16 y, de acuerdo con la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad y Consumo, elaborará un informe de evaluación y unos comentarios sobre el expediente por el que se refiere a los resultados de los ensayos analíticos, farmacotoxicológicos y clínicos del medicamento veterinario de que se trate. El informe de evaluación se actualizará siempre que se disponga de nuevos datos que sean importantes para la evaluación de la calidad, la seguridad o la eficacia del medicamento veterinario de que se trate.

Artículo 28. *Validez de la autorización de puesta en el mercado.*

1. La autorización será válida durante cinco años y podrá renovarse por períodos de cinco años, a petición del titular y presentándose dentro de los tres meses anteriores a la fecha de expiración, siempre que no existan razones sanitarias en contra y previa actualización, si procede, de la documentación técnica.

2. El titular de una autorización efectuará anualmente siguiendo el procedimiento marcado en el apartado 2 del artículo 2, una declaración simple de intención de comercializar. Su incumplimiento podrá motivar la extinción de la autorización, previo procedimiento, con audiencia del interesado.

3. En circunstancias excepcionales y previa consulta al solicitante, podrá concederse una autorización sometida a una revisión anual y supeditada a determinadas obligaciones específicas, entre ellas:

a) La realización de estudios complementarios tras la concesión de la autorización

b) La comunicación de las reacciones adversas del medicamento veterinario.

Estas decisiones excepcionales sólo podrán ser adoptadas cuando existan razones objetivas y verificables para ello.

Artículo 29. *Alteración del régimen.*

Por razones de interés público o defensa de la salud o seguridad de las personas o de los animales, la Dirección General de Sanidad de la Producción Agraria del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, de acuerdo con la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad y Consumo, podrá modificar y restringir las condiciones de la autorización de un medicamento veterinario relativas a su composición, indicaciones, información sobre reacciones adversas u otros aspectos relativos a la seguridad, o sujetar a reservas singulares la autorización de los mismos cuando así lo requieran por su naturaleza o características.

En particular, podrá limitarse la vigencia de la autorización a un período determinado y revisable en función de los resultados que se obtengan de la utilización del medicamento una vez valorados los oportunos estudios.

También podrá consistir la limitación en restricciones a la comercialización o al uso del medicamento veterinario bajo control oficial.

Cualquier modificación o restricción de la autorización deberá efectuarse siguiendo el procedimiento administrativo, con audiencia del interesado.

Artículo 30. *Excepciones al régimen de autorización.*

1. El Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, de acuerdo con el Ministerio de Sanidad y Consumo, podrá establecer excepciones a lo dispuesto en el apartado 1 del artículo 13:

a) Eximiendo de algún requisito de autorización de puesta en el mercado a los medicamentos veterinarios que estén destinados exclusivamente a ser utilizados en peces de acuarios, pájaros domiciliarios, palomas mensajeras, animales de terrario y pequeños roedores, en la medida en que dichos medicamentos no contengan sustancias cuya utilización necesite un control veterinario y que se hayan tomado todas las medidas para evitar una utilización no autorizada de dichos medicamentos para otros animales.

b) Permitiendo la puesta en el mercado o la administración a animales de medicamentos veterinarios no autorizados en España, pero autorizados por otro Estado miembro, cuando lo exija la situación sanitaria, de conformidad con las normas del presente Real Decreto.

c) Permitiendo provisionalmente, en caso de enfermedad epidémica grave y a falta de medicación adecuada, la utilización de medicamentos veterinarios inmunológicos sin autorización de puesta en el mercado, tras haber informado por los cauces correspondientes de ello a la Comisión Europea.

d) Permitiendo, previo informe de la Comisión Nacional de Evaluación de Medicamentos Veterinarios, la utilización de productos en fase de investigación, de acuerdo con lo que en el presente Real Decreto se establece.

2. Asimismo, tendrán la condición de excepcionalidad, los supuestos recogidos en el artículo 81.

Artículo 31. *Confidencialidad.*

El contenido de los expedientes de autorización de los medicamentos veterinarios y los informes de evaluación, tendrán carácter confidencial, sin perjuicio de la información que resulte necesaria para las actuaciones de inspección.

La obligación de guardar secreto alcanza a todos los que hayan intervenido en su tramitación y evaluación, incluso a los científicos a los que la Comisión Nacional de Evaluación de Medicamentos Veterinarios solicite asesoramiento y a los laboratorios que colaboren en la realización de comprobaciones.

Artículo 32. *Cambios de titularidad.*

Los derechos que se concedan a una entidad con la autorización y el registro de un producto, podrán ser transferidos a otra mediante la justificación ante la Dirección General de Sanidad de la Producción Agraria del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, de acuerdo con la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad y Consumo, de la transmisión y tras la comprobación por éstas de que el fabricante que ha de elaborar aquél cumple con los requisitos previstos en el artículo 58.

Todo cambio de titularidad deberá hacerse constar en el Registro de Especialidades Farmacéuticas.

Artículo 33. *Actualización del expediente y modificaciones posteriores:*

1. Después de haberse concedido la autorización referida en el artículo 27, el responsable de la puesta en el mercado deberá, por lo que respecta a los métodos de preparación y de control previstos en los apartados 4 y 9 del artículo 15, tener en cuenta el progreso técnico y científico e introducir las modificaciones necesarias para que el medicamento veterinario pueda ser fabricado y sometido a controles utilizando los métodos científicos generalmente aceptados. Estas modificaciones deberán ser aprobadas por la Dirección General de Sanidad de la Producción Agraria del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, de acuerdo con la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad y Consumo.

Prevía solicitud a dichas autoridades, el responsable de la autorización de la puesta en el mercado estudiará, además, los métodos de detección analítica previstos en el apartado 9 del artículo 15 y propondrá cualquier modificación que resulte necesaria para tener en cuenta el progreso científico y técnico.

2. El responsable de la puesta en el mercado deberá comunicar de acuerdo con lo previsto en el apartado 2 del artículo 2, cualquier nuevo elemento que pueda implicar una modificación de los datos y documentos previstos en el artículo 15 o el resumen aprobado de las características del producto al que hace referencia el artículo 16. En particular, el responsable de la autorización de puesta en el mercado comunicará inmediatamente a dicha autoridad cualquier prohibición o restricción impuesta por las autoridades competentes de cualquier país en que se comercialice el medicamento veterinario y cualquier reacción grave e inesperada que se dé en animales y en seres humanos.

3. La persona responsable de la puesta en el mercado deberá mantener registros de todos los efectos no deseados en animales o en seres humanos. Estos registros se conservarán durante al menos cinco años, computables a partir de la fecha en que se compruebe la existencia de tales efectos, y se pondrán a disposición de los órganos competentes de las Comunidades Autónomas.

4. Por otro lado, el responsable de la puesta en el mercado deberá transmitir inmediatamente a la autoridad sanitaria del Estado para su aprobación, si procede, cualquier modificación que se proponga hacer de los datos y documentos relativos a una autorización de puesta en el mercado, previstos en el artículo 15.

En el caso de cambio de denominación, aquéllas resolverán en el plazo de treinta días sobre la estimación o desestimación de la modificación propuesta. Si en ese término no se efectúa pronunciamiento en contrario, el cambio propuesto se podrá considerar estimado.

Idéntico procedimiento se seguirá en el supuesto de los cambios en las propuestas del modelo a escala del medicamento veterinario en su presentación para la venta.

5. Las modificaciones a las que se refiere el presente artículo que afecten a los datos esenciales registrados, deberán ser preceptivamente evaluados por la Comisión Nacional de Evaluación de Medicamentos Veterinarios y, una vez autorizados, hacerse constar en el Registro.

Artículo 34. *Publicación oficial.*

Las autorizaciones de puesta en el mercado de medicamentos veterinarios, así como las modificaciones que se produzcan con posterioridad, serán publicadas en el

«Boletín Oficial del Estado», haciendo mención, al menos, a la denominación del producto, el nombre de la entidad que ostenta dicha autorización, la composición cuantitativa y cualitativa, la forma farmacéutica y la indicación de prescripción veterinaria, cuando la misma haya sido establecida.

CAPITULO IV

Reconocimientos mutuos y procedimientos coordinado y centralizado

Artículo 35. Reconocimiento de autorizaciones entre Estados miembros.

1. Con independencia de lo que se establece en el capítulo III del presente Real Decreto relativo al procedimiento de autorización, en el caso de que en España se haya presentado una solicitud de autorización de un medicamento veterinario y se comprobase que se está examinando ya de forma efectiva en otro Estado miembro una solicitud relativa a ese mismo medicamento veterinario, la Dirección General de Sanidad de la Producción Agraria de acuerdo con la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios podrá decidir la suspensión del examen de la solicitud en cumplimiento del artículo 8.2 de la Directiva 81/851/CEE, y de acuerdo con el artículo 1.5 del Real Decreto 1778/1994, con el fin de aguardar el informe de evaluación elaborado por el otro Estado miembro e informará tanto a éste como al solicitante de su decisión de suspender el examen de la solicitud en cuestión hasta que el referido Estado miembro haya concluido su examen de la solicitud, tomado una decisión al respecto y haya remitido a las autoridades españolas anteriormente señaladas una copia de su informe de evaluación.

2. Con efectos a partir del 1 de enero de 1998, siempre que se comunique a las autoridades sanitarias del Estado, de conformidad con el apartado 13 del artículo 15, que otro Estado miembro ha autorizado un medicamento veterinario respecto del cual se haya presentado una solicitud de autorización en España, se requerirá inmediatamente a las autoridades del Estado miembro que haya concedido la autorización para que transmita el informe de evaluación a que se refiere el apartado 7 del artículo 27 a las autoridades competentes de la Administración General del Estado.

3. En un plazo de noventa días a partir de la recepción del informe de evaluación, la Dirección General de Sanidad de la Producción Agraria de acuerdo con la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, o bien reconocerá la decisión del otro Estado miembro y el resumen de las características del producto que éste haya aprobado, o bien si considerare que existen motivos para sospechar que la autorización del medicamento veterinario en cuestión pudiera constituir un riesgo para la salud humana o animal o para el medio ambiente, aplicará los procedimientos establecidos en los apartados 2 y 4 del artículo 36 del presente Real Decreto y en los artículos 18 a 22 de la Directiva 81/851/CEE.

Artículo 36. Procedimiento de autorización coordinado.

1. Para que se pueda aceptar en el Reino de España una autorización expedida por otro Estado miembro mediante el procedimiento coordinado, el titular de dicha autorización dirigirá una solicitud de autorización a la Dirección General de Sanidad de la Producción Agraria del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, acompañada de la información y datos a que se refieren los artículos 15, 16 y el apartado 7 del artículo 27. El titular deberá acreditar que el expediente es idéntico

al aceptado por el primer Estado miembro que le concedió la autorización. También deberá certificar que todos los expedientes presentados dentro de este procedimiento son idénticos.

El titular de la autorización de comercialización comunicará al Comité de Medicamentos Veterinarios, adscrito a la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos esta solicitud, le informará de los Estados miembros interesados, así como de las fechas de presentación de las solicitudes y le enviará una copia de la autorización concedida por el primer Estado miembro. Deberá enviar también a dicho Comité copias de cualquier otra autorización de comercialización concedida por los demás Estados miembros para ese mismo medicamento veterinario, y tendrá que indicar si una solicitud de autorización es ya objeto de examen en un Estado miembro.

Excepto en los casos contemplados en el apartado 2 del artículo 35, el titular de la autorización deberá asimismo, antes de presentar la solicitud, informar al Estado miembro que haya concedido la autorización en la que se base la solicitud que se presentará una solicitud ante las autoridades competentes de la Administración General del Estado, de acuerdo con lo dispuesto en el presente artículo y le notificará todas las adiciones efectuadas en el expediente inicial. El solicitante deberá tener en cuenta que dicho Estado miembro podrá pedirle que le proporcione toda la información y todos los documentos necesarios para poder comprobar si los expedientes presentados son idénticos.

Además, el titular de la autorización solicitará al Estado miembro que concedió la primera autorización que elabore un informe de evaluación del medicamento de que se trate o, si fuera necesario, que actualice el informe de evaluación existente.

Si dicho Estado miembro que concedió la primera autorización fuese el Reino de España, la Dirección General de Sanidad de la Producción Agraria del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación preparará el informe de evaluación o lo actualizará en un plazo de noventa días a partir de la recepción de la solicitud y lo remitirá al Estado miembro o Estados miembros afectados por la solicitud cuando se haya presentado la misma con arreglo al párrafo primero del presente apartado.

Salvo en el caso excepcional a que se hace referencia en el párrafo primero del apartado 2 del presente artículo, la Dirección General de Sanidad de la Producción Agraria del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación de acuerdo con la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad y Consumo, aceptará la primera autorización previa a la comercialización concedida por un Estado miembro dentro de los noventa días siguientes a la recepción de la solicitud y del informe de evaluación. La Dirección General de Sanidad de la Producción Agraria del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación informará de ello al Estado miembro que concedió la primera autorización, a los demás Estados miembros a los que concierna la solicitud, al Comité de Medicamentos Veterinarios y al responsable de dicha comercialización.

2. No obstante lo dispuesto en el párrafo 5 del apartado 1, si la Dirección General de Sanidad de la Producción Agraria del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación de acuerdo con la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad y Consumo, considera que existen motivos para pensar que la autorización de un medicamento veterinario puede presentar un riesgo para la salud humana o animal o para el medio ambiente, informará de ello sin demora al solicitante, al Estado miembro que hubiera concedido la primera autorización, a los demás Estados miembros implicados en la solicitud y al Comité de Medicamentos Veterinarios y expondrá minuciosamente sus motivos e

indicará las medidas que pueden resultar necesarias para corregir las deficiencias de la solicitud.

La autoridad sanitaria del Estado ofrecerá al solicitante la posibilidad de exponer su punto de vista oralmente o por escrito a fin de que pueda ser tenida en cuenta antes de la adopción de las medidas que deben tomarse con respecto a la solicitud por los Estados miembros de común acuerdo o, en defecto de tal acuerdo, por el Comité de Medicamentos Veterinarios según el procedimiento previsto en el artículo 21 de la Directiva 81/851/CEE.

3. Toda solicitud presentada por el responsable de la comercialización de un medicamento veterinario para modificar una autorización previa a la comercialización concedida según el procedimiento dispuesto en el capítulo IV de la Directiva 81/851/CEE referido al Comité de Medicamentos Veterinarios, deberá dirigirse a la Dirección General de Sanidad de la Producción Agraria del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, si se hubiere autorizado previamente el medicamento veterinario de que se trate por la autoridad sanitaria del Estado.

4. En casos excepcionales, cuando sea indispensable una acción urgente para proteger la salud humana o animal o el medio ambiente y hasta que se adopte una decisión definitiva por el Comité de Medicamentos Veterinarios, la Dirección General de Sanidad de la Producción Agraria del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación de acuerdo con la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad y Consumo, podrá suspender la comercialización y la utilización en territorio español del medicamento veterinario de que se trate. Informará a la Comisión Europea y a los demás Estados miembros de los motivos de dicha medida, a más tardar el día hábil siguiente.

Artículo 37. *Procedimiento de autorización centralizado.*

1. Las autorizaciones de comercialización de los medicamentos veterinarios incluidos en la parte A del anexo del Reglamento (CEE) 2309/93, se tendrán que solicitar a la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos, supeditándose todo el procedimiento a lo que en dicha norma se establece.

2. Asimismo, podrán quedar sometidos al procedimiento del citado Reglamento aquellos otros medicamentos que previa solicitud a la referida agencia, sean aceptados con arreglo a los criterios que figuran en la parte B del anexo mencionado en el apartado precedente.

CAPITULO V

Requisitos sanitarios de los demás medicamentos veterinarios

Artículo 38. *Requisitos de las fórmulas magistrales y de los preparados o fórmulas oficinales destinados a los animales.*

1. Las fórmulas magistrales destinadas a los animales únicamente tendrán la condición de medicamento veterinario legalmente reconocido, si son elaboradas, previa prescripción veterinaria, en una oficina de farmacia y se cumplen las premisas del artículo 81.

2. Serán preparadas con sustancias de acción e indicación reconocidas legalmente en España, siguiendo las directrices del Formulario Nacional y sólo en las oficinas de farmacia que dispongan de los medios necesarios para su preparación. En la elaboración se observarán las normas de correcta fabricación y control de calidad.

3. Para su dispensación se tendrá en cuenta lo establecido en el apartado 2 del artículo 83 e irán acompañadas de una etiqueta con la información que figura en el apartado 6 del artículo 72.

4. Cada elaboración tendrá que quedar reseñada en el libro de registro de la oficina de farmacia con los datos que se reflejaron en dicha etiqueta y la referencia a la prescripción correspondiente.

Tal información tendrá que conservarse a disposición de las inspecciones oficiales que puedan realizar los órganos competentes de las Comunidades Autónomas, al menos, durante tres años.

5. La elaboración de preparados o fórmulas oficinales requerirá el cumplimiento de los mismos requisitos establecidos en los párrafos anteriores.

Artículo 39. *Autovacunas de uso veterinario.*

1. Las autovacunas de uso veterinario sólo tendrán la condición de medicamentos veterinarios reconocidos si la elaboración se realiza previa prescripción veterinaria a partir del material recogido en un animal o explotación concreta y con destino exclusivo a la misma y siempre que se cumplan las premisas del artículo 81.

2. Los locales e instalaciones para la elaboración tendrán que tener reconocimiento oficial para el manejo de material patógeno de origen animal. Dispondrán de los medios adecuados para la elaboración y el control de los referidos preparados y los procesos de fabricación y control se ajustarán a las normas de correcta fabricación, en especial en lo que a seguridad sanitaria se refiere.

Las autorizaciones de reconocimiento de locales e instalaciones para la elaboración, se concederán por los órganos competentes de las Comunidades Autónomas correspondientes, de lo cual darán cuenta al Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, que a su vez dará traslado de ello al Ministerio de Sanidad y Consumo.

3. El suministro únicamente podrá efectuarse desde el centro productor a la explotación de destino y al material de acondicionamiento se acompañará la información que figura en el apartado 6 del artículo 72.

4. Cada lote tendrá que quedar reseñado en el libro de registro de la entidad preparadora con los datos que figuran en la etiqueta de emisión y referencia a la prescripción veterinaria.

Tal información se conservará a disposición de las inspecciones oficiales que puedan realizar los órganos competentes de las Comunidades Autónomas, durante al menos, tres años.

5. Trimestralmente, los centros preparadores implicados, enviarán una relación a los órganos competentes de las respectivas Comunidades Autónomas, con indicación de los prescriptores, destinatarios y cantidades suministradas. Las Comunidades Autónomas enviarán al Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación con una periodicidad anual un informe sobre las características y justificación del uso de autovacunas a efectos de información epizootica general.

6. Las entidades preparadoras pondrán a disposición de los órganos competentes de las Comunidades Autónomas los protocolos de producción y control de las autovacunas cuando sean requeridas para ello. Asimismo, deberán proporcionar para su control las materias primas, productos intermedios o lotes finales, de los medicamentos inmunológicos cuando les sean solicitados.

Artículo 40. *Piensos medicamentosos.*

1. Los piensos medicamentosos se regirán por su normativa específica en lo referente a las exigencias sobre autorización, elaboración, comercio intracomunitario, distribución y dispensación.

Únicamente se podrán elaborar a partir de una premezcla medicamentosa autorizada, de acuerdo con lo previsto en el artículo 14 del presente Real Decreto o de un producto intermedio que contenga aquélla.

2. A los productos intermedios les serán de aplicación todos los requisitos establecidos para las premezclas medicamentosas, con excepción de lo referente a la autorización-registro como tales preparados.

3. La incorporación a los piensos de aditivos de carácter medicamentoso en condiciones distintas a las fijadas en la normativa aplicable a los mismos, sólo podrá efectuarse bajo la forma de premezcla medicamentosa autorizada.

Artículo 41. *Autorización de productos en fase de investigación clínica.*

1. No podrá aplicarse a los animales ningún producto en fase de investigación clínica veterinaria fuera del ámbito laboratorial, si no ha recaído previamente una resolución de la Dirección General de Sanidad de la Producción Agraria del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, de acuerdo con la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad y Consumo, previo dictamen de la Comisión Nacional de Evaluación de Medicamentos Veterinarios, que lo califique como tal y establezca las condiciones concretas a que han de ajustarse los ensayos. Dicha resolución se concederá previo procedimiento administrativo. Una vez transcurrido el plazo para resolver la solicitud de autorización sin que haya recaído resolución expresa, dicha solicitud podrá entenderse desestimada.

2. La calificación sólo se otorgará cuando se hayan realizado las pruebas preclínicas necesarias para establecer el perfil farmacológico y toxicológico del producto que garantice su aptitud y apropiada seguridad para los animales e indirectamente para el hombre y el medio ambiente.

En tal sentido, cuando se trate de ensayos en explotaciones de animales cuyos productos puedan destinarse al consumo humano, debe haber sido establecido y justificado previamente el tiempo de espera del medicamento en cuestión que permita dictaminar sobre el destino de tales alimentos.

Asimismo, antes de la realización de ensayos en explotaciones animales en condiciones prácticas, con productos de naturaleza infectocontagiosa, deben haberse efectuado estudios en centros experimentales de seguridad que informen sobre la capacidad difusora de los mismos.

3. Una vez haya recaído sobre un producto la calificación anterior, podrán realizarse con él y con referencia a las indicaciones mencionadas en aquélla, los ensayos clínicos veterinarios solicitados, siempre que se ajusten a lo establecido en el título III del presente Real Decreto.

4. Los productos en fase de investigación clínica no podrán ser objeto de venta o cesión con ánimo de lucro.

CAPITULO VI

Medicamentos especiales

SECCIÓN 1.ª MEDICAMENTOS ESTUPEFACIENTES Y PSICOTROPOS

Artículo 42. *Estupefacientes y psicotropos.*

La utilización de productos estupefacientes y sustancias psicotrópicas en los medicamentos veterinarios se ajustará a lo establecido en los convenios internacionales, a la normativa especial sobre dichos productos y sustancias y a las normas especiales que se dicten

respecto de los medicamentos veterinarios que las con- tengan. Su prescripción deberá realizarse por veterinario, mediante receta que será especial en los casos y formas reglamentariamente establecidos.

SECCIÓN 2.ª MEDICAMENTOS DE PLANTAS MEDICINALES CON DESTINO A LOS ANIMALES

Artículo 43. *Condiciones generales.*

1. Las plantas y sus mezclas así como los preparados obtenidos de plantas en forma de extractos, liofilizados, destilados, tinturas, cocimientos o cualquier otra preparación galénica que se presente con utilidad terapéutica, diagnóstica o preventiva para las enfermedades de los animales, seguirán el régimen de autorizaciones previsto en el presente Real Decreto.

2. El Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, de acuerdo con el Ministerio de Sanidad y Consumo, a propuesta de la Comisión Nacional de Evaluación de Medicamentos Veterinarios, podrán establecer una lista de plantas cuya utilización en animales estará restringida o prohibida por razones de orden sanitario.

3. Podrán venderse libremente con destino a los animales las plantas tradicionalmente consideradas como medicinales y que se ofrezcan sin referencia a propiedades terapéuticas, diagnósticas o preventivas, quedando prohibida su venta ambulante.

SECCIÓN 3.ª RADIOFÁRMACOS DE APLICACIÓN VETERINARIA

Artículo 44. *Definiciones.*

A los efectos del presente Real Decreto se entenderá por:

1. «Radiofármaco de aplicación veterinaria»: cualquier producto que cuando esté preparado para su uso con finalidad terapéutica o diagnóstica en los animales, contenga uno o más radionúclidos (isótopos radiactivos).

2. «Generador»: cualquier sistema que incorpore un radionúclido (radionúclido padre) que en su desintegración origine otro radionúclido (radionúclido hijo) que se utilizará como parte integrante de un radiofármaco.

3. «Equipo reactivo»: cualquier preparado industrial que deba combinarse con el radionúclido para obtener el radiofármaco final.

4. «Precursor»: todo radionúclido producido industrialmente para el marcado radiactivo de otras sustancias antes de su administración.

Artículo 45. *Fabricación y autorización.*

Sin perjuicio de las demás obligaciones que vengan impuestas por disposiciones legales o reglamentarias, la fabricación industrial y la autorización y registro de los generadores, equipos reactivos, precursores y radiofármacos de aplicación en los animales requerirá la autorización previa de la Dirección General de Sanidad de la Producción Agraria del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, de acuerdo con la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad y Consumo, otorgada de acuerdo con los principios generales del presente Real Decreto y, en el marco de su normativa específica. Una vez transcurrido el plazo para resolver la solicitud de autorización sin que haya recaído resolución expresa, dicha solicitud podrá entenderse desestimada.

Estos productos serán considerados como de alta tecnología, por lo que les será de aplicación lo establecido en los artículos 35 y 36 del presente Real Decreto.

SECCIÓN 4.^a PRODUCTOS HOMEOPÁTICOS DESTINADOS
A LOS ANIMALES

Artículo 46. *Medicamentos homeopáticos.*

1. Se entenderá por medicamento homeopático veterinario todo medicamento veterinario obtenido a partir de productos, sustancias o compuestos denominados cepas homeopáticas, con arreglo a un procedimiento de fabricación homeopático descrito en la Real Farmacopea Española, en la Farmacopea Europea o, en su defecto, en una farmacopea utilizada de forma oficial en un Estado miembro de la Comunidad Europea.

2. Los productos homeopáticos destinados a los animales, se registrarán por su legislación específica recogida en el Real Decreto 110/1995, de 27 de enero, por el que se establecen normas sobre medicamentos homeopáticos veterinarios, además de someterse al régimen general previsto en el presente Real Decreto para los medicamentos veterinarios.

CAPITULO VII

Farmacopea y control de calidad

Artículo 47. *Real Farmacopea Española y Formulario Nacional.*

1. De conformidad con lo dispuesto en el artículo 55 de la Ley 25/1990, la Real Farmacopea Española es el código que deberá respetarse para asegurar la uniformidad de la naturaleza, calidad, composición y riqueza de las sustancias medicinales y excipientes que componen los medicamentos veterinarios.

2. La Real Farmacopea Española estará constituida por las monografías peculiares españolas y las contenidas en la Farmacopea Europea del Consejo de Europa. La Farmacopea Internacional de la Organización Mundial de la Salud tendrá carácter supletorio. Para las sustancias fabricadas en países pertenecientes a la Comunidad Europea regirá en defecto de la Farmacopea Europea, la monografía de la farmacopea del país fabricante y, en su defecto, la de un tercer país.

3. El Formulario Nacional contendrá las fórmulas magistrales destinadas a los animales tipificadas, sus categorías, indicaciones y materias primas que intervienen en su composición o preparación, así como las normas de correcta preparación y control de aquéllas.

4. Las oficinas de farmacia, servicios farmacéuticos, entidades de distribución y laboratorios de fabricación de medicamentos veterinarios, deben poseer un ejemplar actualizado de la Real Farmacopea Española y del Formulario Nacional.

Artículo 48. *Control de calidad por la autoridad sanitaria.*

1. La Dirección General de Sanidad de la Producción Agraria del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, de acuerdo con la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad y Consumo y los órganos competentes de las Comunidades Autónomas, podrán establecer programas de control de calidad de los medicamentos veterinarios en los que, al menos, se determinará la naturaleza y frecuencia de los controles que hayan de llevarse a cabo para comprobar la observancia de las condiciones de la autorización y de las demás que sean de aplicación, así como para verificar que su utilización o consumo no podrá afectar a la seguridad pública, según se establece en el párrafo c) del apartado 2 del artículo 105 de la Ley 25/1990.

2. Sin perjuicio de su propia responsabilidad, todas las autoridades y profesionales sanitarios y los fabricantes y distribuidores están obligados a colaborar diligentemente en estos programas y comunicar a las autoridades sanitarias las anomalías de las que tuvieran conocimiento.

3. Los laboratorios dependientes de los Ministerios de Agricultura, Pesca y Alimentación y de Sanidad y Consumo, de acuerdo con sus normas reguladoras, podrán proporcionar patrones y preparaciones de referencia para el control de las sustancias medicinales de uso veterinario. Dichos patrones deberán haber sido calibrados con los patrones internacionales cuando éstos existan.

4. Cuando exista un patrón internacional o una preparación internacional de referencia, la actividad de las sustancias medicinales se expresará en unidades internacionales.

CAPITULO VIII

Farmacovigilancia veterinaria

Artículo 49. *Obligación de declarar.*

1. De conformidad con lo dispuesto en los artículos 57 y 58 de la Ley 25/1990, para la adopción de las decisiones reglamentarias adecuadas, respecto a la evaluación continuada de medicamentos veterinarios, teniendo en cuenta la información obtenida sobre reacciones adversas a los mismos, en condiciones prácticas de uso, así como la relativa al uso incorrecto y al abuso grave de los medicamentos veterinarios que se hubieren observado frecuentemente, se establecerá dentro del Sistema Español de Farmacovigilancia la Subcomisión Nacional de Farmacovigilancia Veterinaria dependiente de la Comisión Nacional de Farmacovigilancia del Ministerio de Sanidad y Consumo, que reunirá la información acerca de dichas reacciones, efectuará la evaluación científica de esa información y la integrará en los programas internacionales correspondientes.

2. En el Sistema Español de Farmacovigilancia relacionado con los medicamentos veterinarios, están obligados a colaborar los veterinarios, especialmente por lo que respecta a la comunicación de reacciones adversas graves o inesperadas, o cuando tal comunicación sea una condición en la concesión de una autorización de puesta en el mercado; asimismo, han de colaborar los farmacéuticos, médicos y demás personal que se relacione con los medicamentos citados.

3. El responsable de la autorización de puesta en el mercado está obligado a registrar e informar, por razones de seguridad pública según establece el párrafo c) del apartado 2 del artículo 105 de la Ley 25/1990 al Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, y éste, a su vez, al Ministerio de Sanidad y Consumo y a los órganos competentes de las Comunidades Autónomas, de toda supuesta reacción adversa grave sobre la que haya sido advertido, antes de transcurridos quince días de su recepción.

Por otra parte ha de llevar registros detallados de todas las demás reacciones adversas de las que haya sido informado. A menos que se hayan establecido otros requisitos para la concesión de la autorización, este registro se presentará a la autoridad competente inmediatamente cuando ésta lo solicite o, al menos, cada seis meses durante los dos primeros años siguientes a la autorización y una vez al año durante los tres años siguientes. A partir de ese momento, el registro se presentará a intervalos de cinco años, junto con la solicitud de renovación de la autorización, o bien inmediatamente si así se solicita. El registro deberá acompañarse con evaluación científica.

A tal fin, el responsable de la comercialización de un medicamento veterinario tendrá a su disposición, de manera permanente y continua, a una persona adecuadamente cualificada responsable en materia de farmacovigilancia.

Esta persona cualificada será responsable de:

a) Crear y mantener un sistema para recopilar y tratar en un único lugar la información sobre las presuntas reacciones adversas señaladas al personal de la empresa, incluidos sus representantes.

b) Preparar para las autoridades competentes los informes a que se refiere el primer párrafo del apartado 3 del presente artículo, tal y como estas autoridades lo hayan dispuesto y de conformidad con las orientaciones comunitarias o nacionales pertinentes.

c) Garantizar que se dé una respuesta rápida y completa a cualquier solicitud de información adicional de las autoridades competentes necesaria para poder evaluar las ventajas y riesgos de un medicamento veterinario, incluida la información relativa al volumen de ventas o de prescripciones del medicamento veterinario de que se trate.

4. Por las autoridades sanitarias del Estado, de acuerdo con la normativa comunitaria, se elaborarán las orientaciones sobre recogida de datos, verificación y presentación de informes sobre reacciones adversas y se adoptarán las medidas oportunas para que se comuniquen inmediatamente a la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos y al responsable de la comercialización del medicamento veterinario los informes sobre las presuntas reacciones adversas graves y, en cualquier caso, dentro de los quince días siguientes a su notificación.

5. Si como resultado de la evaluación de un informe sobre reacciones adversas las autoridades sanitarias del Estado estuvieren considerando la posibilidad de modificar los términos en que esté formulada una autorización previa a la comercialización, o de suspenderla o retirarla, informará inmediatamente de ello a la Agencia Europea para la Evaluación del Medicamento y al responsable de la comercialización del medicamento veterinario.

En casos de urgencia, dichas autoridades podrán suspender la comercialización de un medicamento veterinario, siempre que informe de ello a la referida agencia, a más tardar, el primer día hábil siguiente.

Artículo 50. *Subcomisión Nacional de Farmacovigilancia Veterinaria.*

1. La composición y funciones de la subcomisión son las que a continuación se especifican.

2. Dicha subcomisión estará integrada por:

a) Presidente y Vicepresidente designados de entre los Vocales.

b) Diez Vocales que deberán ser miembros de la Comisión Nacional de Farmacovigilancia y funcionarios con un nivel orgánico, como mínimo, de Jefe de Sección.

c) Hasta siete Vocales más, de libre designación por el Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, elegidos entre profesionales y expertos con conocimientos reconocidos en materia de medicamentos veterinarios.

d) El Secretario de la subcomisión, que contará con voz y voto y que será un funcionario de la Subdirección General de Sanidad Animal del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, designado por el titular de la misma, con nivel orgánico de Jefe de Sección.

e) Cada Comunidad Autónoma, si lo considera oportuno, podrá designar un representante para la subcomisión con voz y voto.

El Presidente de la subcomisión podrá recabar la colaboración de expertos externos con conocimientos en farmacovigilancia.

3. Serán funciones de la subcomisión:

1.^a Recoger, conocer y evaluar la información sobre reacciones adversas y, en su caso, fallos de eficacia, de los medicamentos veterinarios, después de la autorización y comercialización.

2.^a Proponer a los Ministerios de Agricultura, Pesca y Alimentación y de Sanidad y Consumo, cuantos estudios, investigaciones o medidas a adoptar, estime necesarias para el mejor desarrollo de la farmacovigilancia y la prevención de accidentes o fallos de los referidos medicamentos.

4. Sin perjuicio de las especialidades previstas en este Real Decreto, esta Subcomisión se ajustará en su funcionamiento a lo dispuesto en el capítulo II del título II de la Ley 30/1992.

TITULO III

De los ensayos clínicos veterinarios

CAPITULO UNICO

Artículo 51. *Definición.*

A los efectos del presente Real Decreto, se entiende por ensayo clínico veterinario en animales productores de alimentos destinados al consumo humano, la valoración experimental de una sustancia o medicamento, a través de su administración o aplicación a la especie animal o a categoría particular de las misma, a la que se pretende destinar el futuro tratamiento, orientada hacia alguno de los siguientes fines:

a) Confirmar cuando se estime oportuno los efectos farmacodinámicos o recoger datos referentes a su absorción, distribución, metabolismo y excreción en el organismo animal.

b) Establecer su eficacia para una indicación terapéutica, profiláctica o diagnóstica determinada.

c) Conocer el perfil de sus reacciones adversas y establecer su seguridad y tolerancia en las condiciones normales de uso.

Artículo 52. *Protocolo experimental.*

La solicitud para la realización de un ensayo clínico veterinario irá acompañada del protocolo correspondiente en el que, de forma clara y precisa, se permita una valoración objetiva y se informe sobre los siguientes aspectos:

a) Justificación y objetivos.

b) Personas que intervienen y cualificación de los técnicos.

c) Explotaciones animales seleccionadas.

d) Calendario.

e) Diseño experimental.

f) Animales elegidos.

g) Productos que se someterán a ensayo y tratamiento que se seguirá.

h) Criterios para la medición de los efectos: análisis y pruebas que se realizarán.

i) Reacciones adversas y efectos secundarios esperados y medidas que se adoptarían.

j) Normas e instrucciones para la ejecución práctica.

k) Manejo de los datos: fichas previstas.

l) Evaluación clínica de resultados.

m) Método estadístico que se empleará.

Se incluirá, además, una referencia bibliográfica en relación con el protocolo.

Artículo 53. *Respeto a los postulados éticos.*

Todos los ensayos clínicos deberán realizarse teniendo en cuenta los postulados éticos sobre protección de los animales y se evitará a los mismos cualquier sufrimiento innecesario.

Artículo 54. *Aseguramiento del ensayo.*

1. Cuando el ensayo clínico en animales entrañe peligro para los animales de destino o para terceros, sólo podrá realizarse si previamente se ha concertado un seguro que cubra los daños y perjuicios que como consecuencia del mismo puedan derivarse para aquéllas.

2. Si por cualquier circunstancia el seguro no cubriera enteramente los daños, responderán solidariamente de los mismos, aunque no medie culpa, el promotor del ensayo, el investigador principal y el titular de la explotación en la que se realiza la prueba. La autorización administrativa no eximirá de dicha responsabilidad.

3. Se presume, salvo prueba en contrario, que los daños que afecten a las personas, animales o el medio ambiente durante la realización de un ensayo clínico en animales y en el año siguiente a su terminación, se han producido como consecuencia del mismo. Sin embargo, concluido dicho período, la parte afectada estará obligada a probar el nexo entre el ensayo y el daño producido.

Artículo 55. *Promotor, monitor e investigador principal.*

1. Es promotor del ensayo clínico en animales productores de alimentos destinados al consumo humano la persona física o jurídica que tiene interés en su realización y solicita la autorización dirigida a las autoridades sanitarias competentes y se responsabiliza de él.

2. Es monitor de un ensayo clínico el profesional veterinario capacitado con la necesaria competencia clínica, elegido por el promotor que se encarga del seguimiento directo de la realización del ensayo. Sirve de vínculo entre el promotor y el investigador principal, cuando éstos no concurren en la misma persona.

3. Es investigador principal quien dirige la realización práctica del ensayo y firma en unión del promotor la solicitud, corresponsabilizándose con él. La condición de promotor y la de investigador principal pueden concurrir en la misma persona física.

Sólo podrá actuar como investigador principal un profesional veterinario suficientemente cualificado para evaluar la respuesta a la sustancia o medicamento objeto de estudio.

Artículo 56. *Intervención administrativa.*

1. Los ensayos clínicos en animales con productos en fase de investigación clínica o con medicamentos ya autorizados para nuevas indicaciones terapéuticas, dosificaciones o, en general, para condiciones distintas de las que fueron autorizados cuando vayan a ser realizados fuera del ámbito experimental del laboratorio, estarán sometidos a previa autorización de la Dirección General de Sanidad de la Producción Agraria del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, de acuerdo con la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad y Consumo, previo informe de la Comisión Nacional de Evaluación de Medicamentos Veterinarios, cuando se trate de productores de alimentos destinados al consumo humano incluidos los équidos y, en los demás casos, previa autorización de los órganos competentes de las Comunidades Autónomas.

Esta autorización se concederá, en su caso, simultáneamente con la calificación prevista en el artículo 41 y ponderará los aspectos metodológicos, éticos y legales del protocolo propuesto, así como el balance de riesgos

y beneficios anticipados dimanantes del ensayo. Una vez transcurrido el plazo para resolver la solicitud de autorización sin que haya recaído resolución expresa, dicha solicitud podrá entenderse desestimada.

2. Para la concesión de la autorización del ensayo clínico se evaluará:

- La calificación técnica y profesional del personal que intervenga en el ensayo.
- Las condiciones de la explotación en la que se propone la realización del ensayo.
- El protocolo de investigación propuesto.

3. La autorización de los ensayos clínicos decidirá sobre los extremos previstos en el apartado anterior y fijará el plazo y las condiciones temporales de su realización.

A cada autorización se asignará un número de identificación.

4. Tratándose de ensayos con animales productores de alimentos para consumo humano, a la autorización se unirá la indicación sobre el destino que ha de darse a los mismos.

Sólo se autorizará la comercialización de productos alimenticios obtenidos a partir de animales tratados con ocasión de estas pruebas, cuando se tengan garantías de que dichos alimentos no contienen residuos que puedan suponer un peligro para la salud humana.

5. Los productos autorizados para ensayos veterinarios se identificarán con una etiqueta que recoja la información que figura en el apartado 7 del artículo 72.

Tales productos no podrán ser distribuidos a través de los canales comerciales, teniendo que circular acompañados de una copia de la autorización, directamente desde el centro productor o almacén receptor si se trata de material procedente del exterior, a las explotaciones donde se realiza el ensayo.

6. De las autorizaciones de ensayos clínicos en animales en condiciones de pruebas de campo se dará conocimiento por el Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, de acuerdo con el de Sanidad y Consumo, a los órganos competentes de las correspondientes Comunidades Autónomas.

7. Una copia del protocolo y de la autorización oficial estará siempre a disposición de las inspecciones oficiales.

8. La autoridad que lo autorice podrá interrumpir en cualquier momento la realización de un ensayo clínico veterinario o exigir la introducción de modificaciones en su protocolo, en los casos siguientes:

- Si se viola esta reglamentación.
- Si se alteran las condiciones de su autorización.
- Si no se cumplen los principios éticos recogidos en el artículo 53.
- Para proteger a los animales objeto del ensayo o,
- En defensa de la salud pública, la sanidad animal o la protección del medio ambiente.

9. Por su parte, los órganos competentes de las Comunidades Autónomas podrán igualmente proceder a la interrupción cautelar de un ensayo clínico autorizado por el Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, de acuerdo con el de Sanidad y Consumo en pruebas de campo, por cualquiera de las causas señaladas en el apartado anterior, comunicándolo inmediatamente a aquel Departamento.

10. El investigador principal de un ensayo deberá notificar inmediatamente al monitor, al promotor y también a las referidas autoridades competentes, de cualquier reacción adversa importante observada.

11. Los resultados favorables o desfavorables de cada ensayo clínico, tanto si éste llega a su fin como si se abandona la investigación, deberán ser comunicados por el promotor en un informe final a las auto-

ridades que en cada caso hayan concedido la autorización, sin perjuicio de que éstas se intercambien las informaciones que reciban.

Artículo 57. *Procedimiento del ensayo.*

1. El método de los ensayos clínicos veterinarios deberá ser tal que la evaluación de los resultados que se obtengan con la aplicación de la sustancia o medicamento objeto del ensayo quede controlado por comparación con el mejor patrón de referencia, en orden a asegurar su objetividad, salvo las excepciones impuestas por la naturaleza de su propia investigación.

2. La realización del ensayo deberá ajustarse en todo caso al contenido del protocolo de acuerdo con el cual se hubiera otorgado la autorización.

TITULO IV

De los fabricantes de medicamentos veterinarios

CAPITULO UNICO

De los laboratorios preparadores de medicamentos veterinarios

Artículo 58. *Autorización y requisitos.*

1. A los efectos del presente Real Decreto, las personas físicas o jurídicas que se dediquen a la fabricación de medicamentos veterinarios o a cualquiera de los procesos que ésta pueda comprender, incluso los de envasado, acondicionamiento y presentación para la venta, deberán estar autorizadas previamente por la Dirección General de Sanidad de la Producción Agraria del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, de acuerdo con la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad y Consumo. Esta autorización y su extinción se publicarán en el «Boletín Oficial del Estado» a iniciativa del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación.

2. Para obtener la autorización de laboratorio de medicamentos veterinarios, el solicitante deberá cumplir los siguientes requisitos:

a) Detallar los medicamentos veterinarios y las formas farmacéuticas que pretenda fabricar, así como el lugar, establecimiento o laboratorio de fabricación y control.

b) Disponer de locales, equipo técnico y de control adecuados y suficientes para una correcta fabricación, control y conservación.

La disposición, el diseño y utilización de los locales y equipo deberán tener por finalidad reducir al mínimo el riesgo de errores y hacer posible una limpieza y mantenimiento eficaces con objeto de evitar la contaminación, la contaminación cruzada y, en general, cualquier efecto negativo sobre la calidad.

c) Disponer de un director técnico, un responsable de fabricación y un responsable de control de calidad. Estos dos últimos estarán, en todo caso, bajo la autoridad del director técnico.

Cuando se trate de laboratorios que fabriquen pequeñas cantidades o productos simples podrán incorporar la función de control al director técnico, pero la dirección de fabricación deberá corresponder a otra persona.

3. La Dirección General de Sanidad de la Producción Agraria del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, de acuerdo con la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad y Consumo, concederán la correspondiente autorización sólo después de comprobar que se cumplen los requisitos legales exigidos.

4. La autorización se otorgará en un plazo de noventa días a partir de la fecha de recepción de la solicitud por la autoridades citadas, en los términos señalados en el artículo siguiente. Una vez transcurrido dicho plazo de resolución de la solicitud de autorización sin que haya recaído resolución expresa, tal solicitud podrá entenderse desestimada.

5. Se podrá exigir al solicitante que complete el expediente en lo referente al artículo 15 del presente Real Decreto. En este caso, el plazo previsto en el apartado anterior, de acuerdo en el artículo 28.3 de la Directiva 81/851/CEE y el artículo 1.5 del Real Decreto 1778/1994, será interrumpido hasta que la información requerida haya sido facilitada.

6. Para garantizar la observancia de las condiciones previstas en este artículo, la autorización podrá ir unida a determinadas obligaciones impuestas sea con ocasión de su concesión, sea con posterioridad a su expedición.

7. La autorización sólo se aplicará a los locales indicados en la solicitud, así como a los medicamentos veterinarios y a las formas farmacéuticas indicadas en la misma.

Artículo 59. *Procedimiento para la solicitud.*

1. La solicitud para la autorización de las entidades fabricantes, referidas en el artículo precedente, se presentará de acuerdo con el apartado 2 del artículo 2, acompañando:

a) Justificación de puesta en marcha de la industria, extendida por los órganos competentes de las Comunidades Autónomas.

b) Planos, por triplicado, de situación y de distribución de las edificaciones correspondientes.

c) Memoria explicativa, por triplicado, de los referidos planos, así como los medios tecnológicos, en relación con los medicamentos y las formas farmacéuticas que se pretenden fabricar.

d) Propuesta de los técnicos responsables.

2. Cuando un laboratorio tenga autorización del Ministerio de Sanidad y Consumo para fabricar especialidades farmacéuticas, si desea ampliar su actividad a la fabricación, en todo o en parte, de medicamentos de uso veterinario, deberá requerir la correspondiente homologación del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, a los efectos de elaboración de medicamentos veterinarios.

En tal caso, será preciso el informe favorable del Ministerio de Sanidad y Consumo, junto con un ejemplar de los datos que figuran en los párrafos b) y c) del apartado 1, así como la comunicación de los nombres del director técnico y de los técnicos responsables.

Artículo 60. *Obligaciones del titular de la autorización.*

1. Sin perjuicio de las demás obligaciones que vengan impuestas por otras disposiciones, el titular de la autorización deberá cumplir con las siguientes exigencias:

a) Disponer de personal suficiente y con la calificación técnica necesaria para garantizar la calidad de los medicamentos fabricados y la ejecución de los controles procedentes con arreglo a lo dispuesto en el presente Real Decreto.

b) Suministrar los medicamentos veterinarios autorizados sólo a los almacenes mayoristas o entidades legalmente capacitadas para la dispensación.

c) Comunicar previamente al Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación y a los órganos competentes de las Comunidades Autónomas toda modificación que desee realizar de las informaciones proporcionadas en aplicación del artículo precedente. La comunicación será

realizada sin dilación en caso de sustitución imprevista del director técnico, indicándoseles el nombre de un sustituto que actuará con carácter provisional hasta que sea nombrado un nuevo director técnico en la forma indicada en el apartado 4 del artículo 62 del presente Real Decreto.

d) Comunicar la suspensión o cese de sus actividades.

e) Permitir, en todo momento, el acceso a sus locales y archivos a las autoridades competentes para realizar inspecciones.

f) Facilitar el cumplimiento de sus funciones al director técnico y cuidar de que disponga de los medios necesarios para ello.

g) Cumplir los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de los medicamentos veterinarios, establecidos para los mismos.

h) Llevar registros detallados de todos los medicamentos veterinarios que haya suministrado, incluidas las muestras.

Deberán registrarse al menos los siguientes datos respecto a cada transformación, independientemente de que sea retribuida o no:

- 1.º Fecha.
- 2.º Denominación del medicamento veterinario.
- 3.º Cantidad suministrada.
- 4.º Nombre y dirección del destinatario.
- 5.º Número del lote.

Estos registros deberán estar a disposición de los órganos competentes de las Comunidades Autónomas al menos durante tres años.

i) Responder de las obligaciones que les sean exigibles durante el tiempo de su actividad y cinco años más después de clausurarla o suspenderla.

j) Garantizar que el transporte de los medicamentos veterinarios hasta destino se realiza cumpliendo las obligaciones impuestas en la autorización de los mismos.

2. El fabricante de un medicamento veterinario realizará los controles de calidad, pureza, estabilidad, potencia y demás que procedan sobre las materias primas, los productos intermedios de fabricación y el producto terminado, de acuerdo con los métodos y técnicas generalmente aceptados.

3. Para el cumplimiento del apartado anterior cada establecimiento de fabricación contará con una unidad de control y garantía de calidad de los productos, procesos y procedimientos con la autoridad y responsabilidad de aceptar o rechazar materias primas, intermedios y productos finales. Los procesos y procedimientos de fabricación, así como cualquier modificación importante de éstos, deben ser validados y las fases críticas de los procesos de fabricación, revalidadas periódicamente.

4. Cuando se trate de medicamentos veterinarios inmunológicos, el titular queda obligado además a:

a) Adoptar las medidas pertinentes para que los procedimientos de fabricación utilizados en la misma sean plenamente validados y permitan garantizar de manera continuada la conformidad de los lotes.

b) Mantener a disposición de los órganos competentes de las Comunidades Autónomas, o de la Administración General del Estado para el caso de los destinados al comercio exterior, copias de todos los informes de control firmados por el director técnico.

c) Almacenar muestras representativas de cada uno de los lotes de los productos acabados en cantidad suficiente hasta, al menos, su fecha de caducidad, para suministrarlas rápidamente a los órganos competentes de inspección, cuando lo soliciten.

Artículo 61. Normas de correcta fabricación.

1. Los titulares de una autorización de laboratorio de medicamentos veterinarios deberán cumplir, además de las normas de correcta fabricación, las buenas prácticas de laboratorio. Estas normas serán adaptadas periódicamente al estado de la ciencia y de la técnica.

2. Sin perjuicio de que en materia de prácticas de correcta fabricación se tengan en cuenta otros aspectos sobre locales y equipos y contratación con terceros recogidos en este capítulo, serán de aplicación, además, las siguientes normas:

a) Se establecerá y aplicará un sistema eficaz de garantía de calidad farmacéutica en el que participarán activamente la dirección y el personal de los distintos servicios implicados.

b) Las tareas del personal directivo y de supervisión, incluido el personal cualificado responsable de la aplicación de las prácticas correctas de fabricación, deberán definirse en la descripción de funciones. Las relaciones jerárquicas deberán definirse en un organigrama.

c) El personal recibirá formación inicial y permanente sobre la teoría y la aplicación de los conceptos de garantía de calidad y de prácticas correctas de fabricación.

d) Se establecerán y aplicarán programas de higiene adaptados a las actividades que vayan a llevarse a cabo. Estos programas incluirán procedimientos relativos a la salud, la higiene y el vestuario del personal.

e) Se deberá disponer de un sistema de documentación compuesto por las especificaciones, fórmulas de fabricación, instrucciones de elaboración y acondicionamiento, procedimientos y protocolos relativos a las diferentes operaciones de elaboración que se lleven a cabo. Los documentos deberán ser claros, exentos de errores y actualizados. Deberá disponerse de documentos previamente establecidos para las operaciones y las condiciones generales de elaboración, así como de documentos específicos para la fabricación de cada lote. Este conjunto de documentos deberá permitir reconstituir el proceso de fabricación de cada lote. La documentación relativa a los lotes deberá conservarse por lo menos hasta un año después de la fecha de caducidad de los mismos o, por lo menos, hasta cinco años desde la certificación del control.

f) Cuando se utilice un sistema de tratamiento de datos electrónico, fotográfico o de otro tipo, en lugar de la documentación escrita, los fabricantes deberán obtener la validación del sistema demostrando que los datos estarán adecuadamente almacenados durante el período de almacenamiento previsto y deberán ser fácilmente accesibles en forma legible. Los datos almacenados electrónicamente estarán protegidos contra la pérdida y el deterioro.

g) Las diferentes operaciones de producción se llevarán a cabo de acuerdo con instrucciones y procedimientos previamente establecidos y de conformidad con las prácticas correctas de fabricación. Deberá disponerse de recursos adecuados y suficientes para la realización de controles durante el proceso de fabricación.

h) Se adoptarán las medidas técnicas y/o de organización adecuadas para evitar la contaminación cruzada y las mezclas de productos.

i) Durante el control definitivo de los productos acabados previo a su venta o distribución, el departamento de control de calidad, además de los resultados analíticos, tendrá en cuenta los otros elementos indispenables, como las condiciones de producción, los resultados de los controles durante el proceso, el examen de los documentos de fabricación y la conformidad de los productos con sus especificaciones (incluido el acondicionamiento final).

j) Se guardarán muestras de cada lote de productos acabados durante al menos un año a partir de la fecha de caducidad. Deberán conservarse muestras de los materiales de partida (que no sean disolvente, gases y agua) durante un mínimo de dos años desde la liberación del producto terminado. Dicho período podrá abreviarse si su estabilidad, mencionada en la especificación pertinente, es inferior. Todas estas muestras deberán ponerse a disposición de los órganos competentes de las Comunidades Autónomas y de las autoridades sanitarias del Estado, en el caso de productos destinados al comercio exterior.

No obstante, para determinados medicamentos fabricados individualmente o en pequeñas cantidades, o cuando su almacenamiento pudiese plantear problemas especiales, se podrán definir otras condiciones de muestreo y de conservación de muestras de acuerdo con las normas establecidas por el Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación.

k) Se deberá disponer de un sistema de registro y de examen de las reclamaciones, así como un sistema eficaz de retirada rápida y permanente de los medicamentos presentes en la red de distribución. Toda reclamación relativa a deficiencias será registrada y examinada por el fabricante.

l) Se efectuarán autoinspecciones repetidas que formarán parte del sistema de garantía de la calidad para controlar la aplicación y el respeto de las prácticas correctas de fabricación y para proponer cualquier medida correctora necesaria. Se llevarán registros de tales autoinspecciones y de toda medida correctora adicional.

Artículo 62. *Director técnico.*

1. El director técnico al que se refiere el párrafo c) del apartado 2 del artículo 58, de acuerdo con lo establecido en el artículo 75 de la Ley 25/1990, deberá reunir las condiciones siguientes:

a) Tener título de Licenciado en Farmacia, Veterinaria, Medicina, Químicas, Química y Tecnología Farmacéutica o Biología, siempre que el ciclo de estudios tenga una duración mínima de cuatro años de formación teórica y práctica en las siguientes materias: física experimental, química general e inorgánica, química orgánica, química analítica, química farmacéutica, incluyendo el análisis de medicamentos, bioquímica general y aplicada (médica), fisiología, microbiología, farmacología, tecnología farmacéutica, toxicología y farmacognosia.

b) Tener la experiencia profesional en fabricación y control de medicamentos adquirida mediante el ejercicio, al menos durante dos años, en una o varias empresas que hayan obtenido autorización de fabricación, de las actividades de análisis cualitativo de los medicamentos, análisis cuantitativo de los principios activos, así como ensayos y verificaciones necesarias para garantizar la calidad de los medicamentos. Esta experiencia podrá reducirse a un año o a seis meses, para los ciclos de formación, de cinco y seis años, respectivamente.

2. Este cargo será incompatible con otras actividades de tipo sanitario que supongan intereses directos con la distribución o dispensación de medicamentos o que vayan en detrimento del exacto cumplimiento de sus funciones.

3. El director técnico cuidará:

a) Que cada lote de medicamentos veterinarios haya sido fabricado, controlado y conservado de conformidad con el presente Real Decreto y en la observancia de las exigencias que se desprendan de la autorización de puesta en el mercado.

b) Que cada lote de fabricación responda a las disposiciones del apartado anterior mediante un registro

o documento equivalente previsto a tal efecto. El citado registro o documento equivalente deberá ser mantenido al día a medida que se efectúen las operaciones, y puesto a disposición de los órganos competentes de las Comunidades Autónomas o, en su caso, de las autoridades sanitarias del Estado durante dos años después de la fecha de caducidad y, al menos, durante un período de cinco años.

4. El nombramiento del director técnico se hará previa notificación a los órganos competentes de las Comunidades Autónomas y al Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, mediante escrito al que se acompañará documentación acreditativa de:

a) Colegiación y certificación de la titulación y cualificación que posee, referidas en el apartado 1.

b) Que no realiza ninguna actividad pública o privada que sea incompatible.

c) Que carece de actividad de tipo sanitario que suponga intereses directos en la distribución, dispensación y aplicación de los medicamentos o que vayan en detrimento del cumplimiento de sus funciones.

Los informes relativos a los párrafos b) y c) podrán basarse, en el caso de que no existan otros datos, en una declaración del interesado, copia de la cual habrá de remitirse a efectos de constancia en el expediente del laboratorio y del director técnico.

5. Cuando el laboratorio tenga más de una factoría que no formen unidad geográfica, por las autoridades sanitarias del Estado se podrá exigir la presencia de un director técnico para cada una de ellas.

6. Cuando el director técnico incumpla sus obligaciones será sancionado, en los términos que se establecen en el presente Real Decreto, pudiendo ser suspendido, en casos graves, en sus funciones desde la incoación del correspondiente procedimiento, sin perjuicio de las demás responsabilidades exigibles.

La responsabilidad del director técnico no excluye, en ningún caso, la responsabilidad empresarial.

Artículo 63. *Fabricación por terceros.*

1. Los fabricantes de medicamentos veterinarios podrán encomendar a terceros la realización de determinadas fases de la fabricación y/o determinados controles previstos en el presente Real Decreto para los mismos, si se cumplen los requisitos siguientes:

a) Contar el tercero-contratista con la autorización sanitaria de fabricante de medicamentos veterinarios a que se refiere el artículo 58.

b) Obtener de las autoridades sanitarias del Estado autorización específica para la fabricación por terceros.

2. Cualquier operación de elaboración o relacionada con la fabricación que se lleve a cabo por terceros, estará sujeta a un contrato escrito entre la parte que encomienda la obra y el ejecutante.

3. El contrato deberá precisar las responsabilidades de cada parte y, en particular, el respeto de las prácticas correctas de fabricación por el ejecutante y la manera en que la persona calificada responsable de la aprobación de cada lote asumirá su plena responsabilidad.

4. El ejecutante no subcontratará ninguna parte de los trabajos que le hayan sido confiados en virtud del contrato, sin la autorización escrita de la otra parte contratante.

5. El ejecutante respetará los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación y se someterá a las inspecciones oficiales correspondientes.

Artículo 64. *Modificación, cese temporal, suspensión y extinción de la autorización.*

1. Cualquier modificación de los requisitos a que se refieren los párrafos a) y b) del apartado 2 del artículo 58 o del objeto de la autorización, deberá ser previamente solicitada por el titular de la misma, de acuerdo con lo establecido con el apartado 2 del artículo 2.

En estos casos, la duración del procedimiento para la aprobación, si procede, no excederá de ciento veinte días, todo ello sin perjuicio de la interrupción de los plazos prevista en el apartado 5 del artículo 58. Una vez transcurrido el citado plazo de resolución de la solicitud de autorización sin que haya recaído resolución expresa, dicha solicitud podrá entenderse desestimada.

2. Los laboratorios que no tengan ninguna actividad fabril, bien por no haberlas comenzado, bien por haber cesado en ellas temporalmente y que deseen seguir conservando la autorización de fabricación, tendrán que comunicar cada año natural, durante el primer trimestre, cualquier variación que se produzca, conforme a lo establecido en el apartado 2 del artículo 2.

Cuando se solicite el inicio o la reanudación de las actividades, se seguirán las previsiones de este Real Decreto, relativas a los requisitos de autorización.

3. El Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, de acuerdo con el de Sanidad y Consumo, podrá suspender o extinguir la autorización de laboratorio para una categoría determinada de productos o para todos ellos, cuando no se cumplan los requisitos del artículo 58, mediante procedimiento administrativo con audiencia al interesado.

4. También podrán los citados Departamentos, sin perjuicio de las demás medidas que procedan, suspender la fabricación de medicamentos veterinarios o suspender o extinguir la propia autorización de fabricación, cuando se incumplan las obligaciones establecidas en este capítulo.

Artículo 65. *Registro unificado de laboratorios farmacéuticos.*

1. De acuerdo con lo establecido en el artículo 74 de la Ley 25/1990, las autoridades sanitarias del Estado mantendrán un Registro unificado de laboratorios farmacéuticos incluidos los fabricantes de medicamentos veterinarios, que centralizará todos los datos que estén obligados a suministrar para el cumplimiento de las previsiones de la Ley 25/1990.

2. Es obligatoria la inscripción en este Registro de la autorización inicial, así como de cualquier transmisión, modificación o extinción.

TITULO V

De las garantías sanitarias del comercio intracomunitario y con terceros países de medicamentos veterinarios

CAPITULO I

Importación de terceros países y envío desde otros Estados miembros

Artículo 66. *Exigencias básicas.*

Para la puesta en el mercado en España de medicamentos veterinarios importados de países terceros o procedentes de otros Estados miembros será preciso, respectivamente, que:

a) El laboratorio fabricante esté legalmente establecido y, si procede de acuerdo con el artículo siguiente, haya sido homologado por el Ministerio de Agricultura,

Pesca y Alimentación, de acuerdo con el de Sanidad y Consumo.

b) Para la importación de determinados medicamentos veterinarios procedentes de países terceros la entidad interesada obtenga autorización previa que otorgará el Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación de acuerdo con el de Sanidad y Consumo. Sin embargo, una vez transcurrido el plazo de resolución de la solicitud de autorización sin que haya recaído resolución expresa, dicha solicitud podrá entenderse desestimada.

c) El medicamento en cuestión esté autorizado para su puesta en el mercado en el país de origen, tanto si se trata de un Estado miembro como de un país tercero, y le sea concedida la autorización de puesta en el mercado en España por el Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación de acuerdo con el de Sanidad y Consumo.

Artículo 67. *Homologación del laboratorio fabricante.*

1. La homologación a que se hace referencia en el párrafo a) del artículo precedente se solicitará de acuerdo con lo establecido en el apartado 2 del artículo 2, acompañando, si la industria no corresponde a otro Estado miembro:

a) Certificación oficial de estar legalmente establecido, con especificación del alcance de la autorización, en el sentido del contenido del apartado 2 del artículo 58.

b) El compromiso por parte del responsable del referido laboratorio del cumplimiento de obligaciones semejantes a las especificadas en los artículos 60 y 61.

Las autoridades sanitarias del Estado se reservan la facultad de efectuar en origen las comprobaciones oportunas sobre la veracidad de los datos aportados, corriendo en este caso los gastos por cuenta del solicitante.

2. Tratándose de un laboratorio ubicado en un Estado miembro, bastará con que el solicitante acompañe certificación oficial, haciendo constar que el mismo está autorizado de acuerdo con la Directiva 81/851/CEE.

3. Si la documentación entregada y, cuando proceda, las verificaciones en origen son conformes, las autoridades sanitarias del Estado homologarán el laboratorio, sometiéndolo a condiciones similares a las fijadas en los apartados 4, 5, 6 y 7 del artículo 58. Sin embargo, una vez transcurrido el plazo de resolución de la solicitud de autorización sin que haya recaído resolución expresa, dicha solicitud podrá entenderse desestimada.

Artículo 68. *Autorización de entidades importadoras de medicamentos veterinarios procedentes de terceros países.*

Para la autorización de las entidades importadoras de medicamentos veterinarios, mencionadas en el párrafo b), del artículo 66, será preciso que:

a) Si se trata de importaciones de países terceros, dispongan de medios materiales adecuados para el almacenamiento, la conservación y el preceptivo control, tras su llegada a territorio español, así como del director técnico a que hace referencia el artículo 62, responsable de tales procesos.

No obstante, si la Comunidad Europea hubiere adoptado con el país exportador disposiciones adecuadas que garanticen que el fabricante del medicamento veterinario aplica prácticas correctas de fabricación por lo menos equivalentes a las establecidas por la Comunidad y que se han efectuado en el país exportador los controles mencionados en el párrafo c) del artículo 69, se podrá eximir a la entidad importadora de tal control.

b) En el caso de comercio intracomunitario, bastará con que la entidad disponga de los medios para el almacenamiento y conservación y de un técnico farmacéutico, como responsable de los mismos.

En cualquier caso, tales entidades tendrán que someterse a las exigencias de funcionamiento que figuran en el artículo.77 del presente Real Decreto.

Artículo 69. *Entrada de los medicamentos veterinarios en España y controles consecutivos.*

1. Cada partida de medicamentos veterinarios procedente de terceros países, tendrá que someterse al siguiente procedimiento:

a) Obtención de una autorización del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación de acuerdo con el Ministerio de Sanidad y Consumo.

b) Intervención en la aduana de entrada de los servicios sanitarios de la misma, en base a la autorización referida en el apartado precedente.

Siempre que los mencionados Departamentos no hayan autorizado lo contrario, sólo podrán introducirse en España productos terminados y dispuestos para su comercialización, de acuerdo con las normas previstas en este Real Decreto.

c) Realización en las instalaciones de control propuestas por la entidad importadora, de los análisis cualitativo completo y cuantitativo, al menos, de los principios activos, así como demás ensayos o verificaciones precisas para garantizar la calidad de cada lote importado y traslado de los resultados de acuerdo con lo establecido en el apartado 2 del artículo 2.

Cuando se dé la circunstancia de la exención prevista en el segundo párrafo del apartado a) del artículo 68, bastará con el envío a dichas autoridades de los resultados de los citados controles efectuados en el país de origen.

Mientras no se hayan aportado los resultados favorables de los controles, el director técnico se responsabilizará de que la partida en cuestión no sea comercializada.

2. Tratándose de medicamentos veterinarios procedentes de otros Estados miembros, será suficiente con que por el responsable de la puesta en el mercado en España se comunique a las autoridades sanitarias del Estado la recepción de la partida y que la misma esté acompañada por la certificación del técnico garante de la fabricación a que hace referencia la Directiva 81/851/CEE de los controles llevados a cabo.

3. Las autoridades sanitarias del Estado para el ejercicio de sus competencias y de acuerdo con lo establecido en el párrafo c) del apartado 2 del artículo 105 de la Ley 25/1990, podrán exigir ejemplares de los medicamentos introducidos en España procedentes de países terceros, para efectuar el control de calidad, cuando lo estimen oportuno.

4. Los resultados de los controles y certificaciones referentes a los lotes de medicamentos procedentes de otros Estados miembros se mantendrán a disposición de los órganos competentes de las Comunidades Autónomas, y cuando procedan de países terceros, se mantendrán a disposición de las autoridades sanitarias del Estado por un período en ambos casos, al menos, de cinco años.

Artículo 70. *Exenciones.*

1. El Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, de acuerdo con el de Sanidad y Consumo, podrá autorizar, previo informe de la Comisión Nacional de Evaluación de Medicamentos Veterinarios, la entrada en España de medicamentos veterinarios no autorizados en

el país de origen, cuando el interés nacional así lo aconseje para la prevención o el tratamiento de determinadas enfermedades de los animales.

Del mismo modo, podrán autorizar la entrada de medicamentos veterinarios que se hallen en fase de investigación clínica, siempre que cuenten con la autorización prevista en el artículo 41 del presente Real Decreto.

2. Por otro lado, queda permitida la entrada de medicamentos veterinarios, con excepción de los inmunológicos, procedentes de otros países aun careciendo de autorización de comercialización en España, cuando se trate de pequeñas cantidades destinadas a los animales en tránsito, asistentes a exposiciones o concursos ganaderos o de compañía en las visitas turísticas.

3. Los piensos medicamentosos procedentes de otros Estados miembros cumplirán lo previsto en la normativa específica en materia de condiciones de preparación, de puesta en el mercado y de utilización de los mismos.

CAPITULO II

Exportación a terceros países y envío a otros Estados miembros

Artículo 71. *Condiciones básicas y procedimiento.*

1. Para la exportación a países terceros o el envío a otros Estados miembros de medicamentos veterinarios elaborados en España, será preciso que:

a) La industria productora disponga de la autorización y cumpla los requisitos previstos en el Título IV del presente Real Decreto.

b) El medicamento en cuestión disponga de autorización de puesta en el mercado en España, salvo en los casos en que el país de destino no exija tal requisito.

c) El interesado comunicará cada exportación que se haga a país tercero al Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, que dará traslado al Ministerio de Sanidad y Consumo, y de los envíos a Estados miembros que se realicen al órgano competente de la Comunidad Autónoma correspondiente, indicando en cualquiera de los casos destino, identificación de los productos, lotes y cantidades.

No obstante, cuando se trate de medicamentos veterinarios que no dispongan de autorización para la comercialización en España, será preciso que el Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, de acuerdo con el de Sanidad y Consumo, otorgue la autorización oportuna para su elaboración con destino a la exportación.

De los lotes objeto de tal comercio se conservará un número suficiente de ejemplares para posibles controles oficiales.

2. Las certificaciones que sean exigidas para las exportaciones a países terceros o para los envíos a Estados miembros de medicamentos veterinarios se solicitarán, respectivamente, al Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación y al órgano competente de la Comunidad Autónoma correspondiente, y se cumplimentarán teniendo en cuenta, en el caso de exportaciones, las disposiciones administrativas de la Organización Mundial de la Salud y recogiendo la información del resumen de características, sobre la que fue autorizado para la puesta en el mercado en España o, en su defecto, reflejando datos equivalentes.

3. El envío a otros Estados miembros de medicamentos veterinarios importados previamente por España de países terceros requerirá que los mismos vayan acompañados de los informes del control realizados por la entidad comercializadora española, firmados por el director técnico de la misma.

4. No se exigirán para la exportación a terceros países los requisitos establecidos para la autorización en España del medicamento veterinario en cuestión, en lo que se refiere a formato o presentación, textos, etiquetado y características de los envases, siempre que se respeten los principios que el presente Real Decreto establece sobre información de garantía a los profesionales y los usuarios.

TITULO VI

Comercialización, prescripción y utilización de los medicamentos veterinarios

CAPITULO I

Presentación comercial e información

Artículo 72. Envase y etiquetado.

1. Los recipientes y envases exteriores de los medicamentos veterinarios deberán llevar en caracteres legibles y redactadas, al menos en la lengua española oficial del Estado, las indicaciones siguientes, concordantes con las certificaciones y documentos facilitados en virtud del artículo 15 y aprobados oficialmente:

a) La denominación del medicamento veterinario, que podrá ser un nombre comercial o una denominación común, acompañada por una marca o por el nombre de un fabricante, o una denominación científica acompañada por una marca o por el nombre del fabricante.

En el caso de que la denominación concreta de un medicamento veterinario que contenga un único principio activo sea un nombre comercial, la misma irá acompañada de la denominación común internacional, recomendada por la Organización Mundial de la Salud, cuando ésta exista, o en su defecto, la denominación común usual.

b) La composición cualitativa y cuantitativa en principios activos por dosis o según la forma de administración, para un determinado volumen o peso, utilizando, cuando exista, la denominación común internacional recomendada por la Organización Mundial de la Salud y, en su defecto, la denominación común usual.

En la medida en que afecten a la composición cualitativa y cuantitativa en principios activos de los medicamentos veterinarios, las disposiciones del anexo I de este Real Decreto, letra A de las partes 1 y 4, serán aplicables a las indicaciones previstas en este caso.

c) El número de referencia para la identificación en la producción (número del lote de fabricación).

d) El número de la autorización de puesta en el mercado.

e) El nombre o la razón social y el domicilio o la sede social del responsable de la puesta en el mercado y del fabricante si éste es diferente.

f) Las especies animales a las que esté destinado el medicamento veterinario, el modo y la vía de administración.

g) El tiempo de espera, aun cuando fuera nulo, para los medicamentos veterinarios que deban administrarse a los animales de producción de alimentos con destino al consumo humano.

h) La fecha de caducidad en lenguaje comprensible.

i) Las precauciones particulares de conservación, si hubiera lugar; con el símbolo «*» si se requiere el concurso del frío.

j) Las precauciones especiales que hayan de tomarse al eliminar los medicamentos sin usar y los productos de desecho cuando proceda.

k) Las indicaciones impuestas en virtud de los apartados 3 y 4 del artículo 27, si hubiera lugar.

l) La mención «para uso veterinario» o «premezcla medicamentosa para piensos», según proceda.

m) La mención «prescripción veterinaria», cuando ésta haya sido impuesta.

n) El precio de venta al público.

2. La forma farmacéutica y el contenido en peso, en volumen o en unidades de toma, podrán ser indicadas sólo en los envases.

3. Cuando se trate de ampollas, las indicaciones mencionadas en el apartado 1 deberán ser incluidas en las cajas. Por contra, en los recipientes, sólo serán necesarias las indicaciones siguientes:

a) La denominación del medicamento veterinario.

b) La cantidad de los principios activos.

c) La vía de administración.

d) El número de referencia para la identificación en la producción (número del lote de fabricación).

e) Fecha de caducidad.

f) La mención «para uso veterinario».

4. En lo referente a los pequeños recipientes que no sean ampollas y contengan una sola dosis de utilización, sobre los cuales sea imposible mencionar las indicaciones previstas en el apartado 3, las prescripciones del apartado 1 serán aplicables únicamente a la caja.

5. A falta de caja, todas las indicaciones que, en virtud de los apartados precedentes, deban figurar en dicha caja, tendrán que ser señaladas en el recipiente.

6. En el caso de las fórmulas magistrales y de los preparados o fórmulas oficinales, a las mismas se acompañará una etiqueta en la que figurarán, además de los datos reseñados en los párrafos b), c), f), g), h), i), j), del apartado 1, los siguientes:

a) Identificación de la oficina de farmacia y del veterinario prescriptor.

b) Número con el que figura en el libro de registro de la oficina de farmacia.

c) La mención: «Fórmula magistral de uso veterinario» o «Preparado o fórmula oficinale de uso veterinario», según proceda.

d) Fecha de elaboración.

e) Identificación de los animales o explotación de destino.

Idénticos datos, salvo en lo que se refiere a los cambios de la oficina de farmacia por el laboratorio preparador y de la mención del párrafo c) por «Autovacuna de uso veterinario», figurarán en la etiqueta que acompañe a estos productos.

7. Por su parte, a los productos en fase de investigación clínica, se adjuntará una etiqueta, en la que además de los datos señalados en los párrafos a), b) (salvo en ensayos «ciegos»), c), g), i), j), del apartado 1, figurarán los siguientes:

a) El nombre y dirección del promotor.

b) El número de autorización de la prueba.

c) La fecha de elaboración del producto.

d) La leyenda «Producto en fase de investigación clínica veterinaria».

8. Por lo que respecta al envase, los medicamentos veterinarios se presentarán de forma que se garantice la prevención razonable de accidentes. En particular, se procurará que cuenten con cierres de seguridad o materiales suficientemente resistentes a la apertura, procedimientos de identificación rápida y fácil.

Asimismo, los envases llevarán, en su caso, algún dispositivo de precinto que garantice al usuario que la especialidad farmacéutica mantiene la composición, calidad y cantidad del producto envasado por el fabricante.

Artículo 73. *Prospecto.*

1. Será obligatorio adjuntar un prospecto al envase de un medicamento veterinario, excepto cuando toda la información exigida en virtud del presente artículo figure en el envase o en el embalaje externo. La información contenida en el prospecto de un medicamento veterinario hará referencia solamente a dicho medicamento. El prospecto deberá estar redactado al menos en la lengua española oficial del Estado.

Tal prospecto, con arreglo a las informaciones facilitadas en virtud del artículo 15, deberá recoger las indicaciones siguientes:

a) Nombre y razón social y domicilio o sede social del responsable de la comercialización y, del fabricante, si éste es diferente.

b) Denominación y composición cualitativa y cuantitativa del medicamento veterinario en principios activos.

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

c) Principales indicaciones terapéuticas o zootécnicas, si se trata de estimulantes de las producciones, contraindicaciones y efectos secundarios, en la medida en que dichas indicaciones sean necesarias para la utilización del medicamento veterinario.

d) Especies animales a las que esté destinado el medicamento veterinario, posología en función de dichas especies, modo y vía de administración, indicaciones para una administración correcta, si existiesen motivos.

e) Los períodos de espera aun cuando fueren nulos, para los medicamentos veterinarios que deban administrarse a los animales productores de alimentos para el consumo humano.

f) Precauciones particulares de conservación, si existiesen motivos.

g) Precauciones especiales que deban tomarse al eliminar los medicamentos sin usar y los productos de desecho, cuando proceda.

2. En el caso de las premezclas medicamentosas con destino a piensos, se incluirán al menos, las informaciones e indicaciones específicas siguientes:

a) Estabilidad en el momento de preparación de los piensos, en particular, al calor, la presión y la humedad, requeridos para la granulación de los mismos.

b) Estabilidad en el pienso terminado y como consecuencia, fijación de la fecha de caducidad que deberá figurar en el mismo.

c) Posibles incompatibilidades con alguna de las materias primas que integran los piensos compuestos o con sustancias medicamentosas de otras premezclas.

d) Cantidad de premezcla que debe ser añadida por tonelada de pienso.

e) En caso necesario, medidas preventivas a adoptar por los operarios en la fabricación de piensos.

3. Si en la autorización de puesta en el mercado, fueran impuestas otras indicaciones, en virtud de lo dispuesto en los apartados 3 y 4 del artículo 27, las mismas tendrán que figurar igualmente en el prospecto.

4. La información del prospecto, especialmente la que se refiere a indicaciones, contraindicaciones, efectos adversos y precauciones particulares en su empleo, deberá ser congruente con los resultados de los estudios farmacológicos y clínicos a que se refiere el apartado 10 del artículo 15 y con el estado presente de los conocimientos científicos.

También deberán reflejar la experiencia adquirida con la especialidad farmacéutica desde su comercialización.

Las afirmaciones que contengan estarán, en todo caso, apoyadas por estudios científicos y no serán desorientadoras para los profesionales sanitarios o el público.

5. Los prospectos han de ser previamente autorizados por el Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, de acuerdo con el Ministerio de Sanidad y Consumo, y sus modificaciones sometidas, asimismo, a tal medida. Una vez transcurrido el plazo de resolución de la solicitud de autorización sin que haya recaído resolución expresa, dicha solicitud podrá entenderse desestimada.

Artículo 74. *Información y publicidad.*

1. Los datos para la información y publicidad de los aspectos técnicos, zoonosanitarios y económicos de los productos objeto de esta disposición, no requerirán, con carácter general, supervisión previa, pero deberán reunir los siguientes requisitos:

a) Ajustarse a las condiciones y exigencias que figuren en la autorización de puesta en el mercado, del medicamento de que se trate.

b) No incluir expresiones que proporcionen seguridad de curación, ni testimonios sobre las virtudes del producto, ni testimonios de profesionales o de personas que por su notoriedad puedan suponer inducción al consumo.

c) No utilizar como argumento el hecho de haber obtenido autorización sanitaria en cualquier país o cualquier otra autorización, número de registro sanitario o certificación que corresponda expedir, ni los controles o análisis que compete ejecutar a las autoridades sanitarias con arreglo a lo dispuesto en el presente Real Decreto.

d) Que, en ningún caso, induzca a error.

2. Salvo la publicidad con fines de imagen de marca, el resto ha de incluir, al menos, la siguiente información:

a) El nombre con el que está autorizado el producto y su número de registro.

b) El nombre de la entidad que ostenta la autorización de puesta en el mercado.

c) La composición en principios activos.

d) Las indicaciones de uso.

e) Las contraindicaciones, precauciones y tiempo de retirada previo, si procede.

f) Cualquier otra exigencia que se establezca en el momento de la autorización.

3. Sin perjuicio de lo que se especifica en el apartado 1, por el Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, de acuerdo con el de Sanidad y Consumo, se podrá exigir la conformidad de tales datos cuando se trate de campañas de ámbito supracomunitario. Cuando se trate de campañas circunscritas a sus respectivos ámbitos territoriales la competencia corresponderá a las Comunidades Autónomas.

Asimismo, dichas autoridades podrán obligar a la entidad responsable a la rectificación de informaciones o publicaciones no concordantes con la autorización del producto. Ello sin perjuicio de las demás acciones administrativas y penales que por aquéllas puedan ejercitarse.

4. Cuando se trate de medicamentos sometidos a prescripción veterinaria, la información de carácter técnico sobre los mismos, únicamente podrá efectuarse en los medios de comunicación impresos, destinados a los farmacéuticos o veterinarios o en los congresos, exposiciones o manifestaciones similares, relacionados con dichas profesiones.

5. Queda prohibida la información y la publicidad de los productos no autorizados.

6. Los resúmenes de características de los medicamentos veterinarios serán difundidos a los veterinarios y farmacéuticos en ejercicio por el titular de la autorización de puesta en el mercado antes de la comercialización de aquéllos, indicando si los mismos precisan o no prescripción veterinaria.

CAPITULO II

Distribución

Artículo 75. Almacenes mayoristas.

1. Para facilitar la distribución de los medicamentos veterinarios desde los laboratorios fabricantes y entidades importadoras a las entidades legalmente autorizadas para la dispensación, podrá utilizarse la mediación de los almacenes mayoristas.

2. A efectos del presente Real Decreto, la distribución o venta al por mayor incluirá la compra, venta, importación y exportación de medicamentos veterinarios o cualquier otra transacción comercial de dichos medicamentos, con o sin ánimo de lucro, a excepción de:

- El suministro por un fabricante de medicamentos veterinarios fabricados por él mismo.
- La venta al por menor de medicamentos veterinarios por personas autorizadas a ejercer dicha actividad con arreglo a lo previsto en el presente Real Decreto.
- Los suministros de pequeñas cantidades de medicamentos veterinarios de un minorista a otro.

3. Cuando un almacén mayorista cumpla las funciones de una entidad importadora, en el sentido del artículo 68, respetará los requisitos en el mismo señalados.

Artículo 76. Autorización.

1. Los almacenes de distribución al por mayor de medicamentos veterinarios deberán contar con autorización del órgano competente de la Comunidad Autónoma donde estén domiciliados y realicen sus actividades, así como cumplir los requisitos siguientes de acuerdo con el apartado 2 del artículo 79 de la Ley 25/1990.

2. Los almacenes de distribución de medicamentos de uso veterinario, habrán de reunir, para ser autorizados, los siguientes requisitos:

- Disponer de locales acondicionados de manera que no afecten negativamente al almacenamiento de los productos y estén dotados de medios frigoríficos adecuados, con dispositivos de control que garanticen el funcionamiento preciso de los mismos.
- Contar con los servicios de un director técnico farmacéutico, responsable del cumplimiento de las obligaciones que determina el artículo 78.

3. La solicitud de autorización de tales almacenes, se dirigirá al órgano competente de las respectivas Comunidades Autónomas.

4. La duración del procedimiento de concesión de la autorización, no excederá de noventa días, a partir de la fecha en que se reciba la solicitud.

5. De los cambios en la propiedad de los aludidos almacenes, se dará cuenta por los interesados, al órgano competente que otorgó la autorización. El citado órgano será informado sin dilación en caso de sustitución imprevista del director técnico, indicándole el nombre de un sustituto que actuará con carácter provisional hasta que sea nombrado un nuevo director técnico en la forma indicada en el apartado 2 del artículo 78 del presente Real Decreto.

La solicitud de traslado de un almacén, deberá seguir los mismos trámites exigidos para el establecimiento de uno nuevo.

Los cambios en las instalaciones de estas entidades que afecten de manera sustancial a su estructura deberán ser aprobados en la forma prevista para el establecimiento inicial.

6. De las autorizaciones de almacenes y de todas aquellas modificaciones que puedan ser necesarias para el desempeño de sus competencias, se dará cuenta por los órganos competentes de las Comunidades Autónomas al Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, y éste a su vez al Ministerio de Sanidad y Consumo, con cuyos datos éstos mantendrán y publicarán un catálogo permanentemente actualizado, de los almacenes mayoristas autorizados para distribuir medicamentos veterinarios.

Artículo 77. Exigencias de funcionamiento.

1. Sin perjuicio de las demás obligaciones que vengan impuestas por otras disposiciones legales, los almacenes mayoristas estarán obligados:

a) A garantizar la observancia de las condiciones generales o particulares de conservación de los medicamentos y especialmente el mantenimiento de la cadena de frío en toda la red de distribución, mediante procedimientos normalizados.

b) A suministrar medicamentos veterinarios solamente a otros almacenes mayoristas y a las entidades legalmente autorizadas para la dispensación.

c) A conservar una documentación detallada que deberá contener, como mínimo, los siguientes datos para cada transacción de entrada o salida:

- Fecha.
- Identificación precisa del medicamento veterinario.
- Número de lote de fabricación, fecha de caducidad.
- Cantidad recibida o suministrada.
- Nombre y dirección del proveedor o del destinatario.

d) A llevar a cabo, al menos una vez al año, una inspección detallada y en la que se contrastará la lista de productos entrantes y salientes con las existencias en ese momento, y se registrará en un informe cualquier diferencia comprobada.

Estos registros estarán a disposición de las Comunidades Autónomas, con fines de inspección, por un período de tres años como mínimo.

e) A la presencia y actuación profesional en el servicio farmacéutico de un farmacéutico en régimen de dedicación exclusiva.

2. Cuando concurren las condiciones del apartado 3 del artículo 75, corresponderá a estas entidades la realización de los pertinentes controles de calidad.

Artículo 78. Director técnico farmacéutico.

1. Los almacenes mayoristas autorizados para la distribución de medicamentos veterinarios dispondrán de un director técnico farmacéutico que en las circunstancias previstas en el apartado 3 del artículo 75, tendrá además la condición de técnico responsable de los controles allí referidos, cuyo cargo será incompatible con otras actividades de carácter sanitario que supongan intereses directos con la fabricación o dispensación de medicamentos o que vayan en detrimento del exacto cumplimiento de sus funciones.

Son cometidos del director técnico los siguientes:

a) Garantizar el cumplimiento de las disposiciones de orden sanitario que se refieren a los almacenes mayoristas y sus operaciones.

b) Cuidar de que el almacenamiento de los medicamentos se efectúa en las debidas condiciones y garantizar su legitimidad de origen.

c) Verificar las condiciones sanitarias del transporte, de entrada y salida de medicamentos.

d) Supervisar el cumplimiento de la legislación especial sobre estupefacientes y psicotropos y exigir la adopción de las medidas adecuadas.

e) Respalda los controles de calidad mencionados en el párrafo c) del artículo 69 y emitir los informes sobre los mismos, citados en el apartado 3 del artículo 71, cuando el almacén funcione según lo previsto en el apartado 3 del artículo 75.

2. El nombramiento del director técnico se hará previa notificación al órgano competente de la Comunidad Autónoma correspondiente y al Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, en los supuestos del párrafo b) del artículo 68 del presente Real Decreto.

3. Cuando el director técnico incumpla sus obligaciones se le exigirá la responsabilidad que corresponda, que no excluye, en ningún caso, la empresarial.

Artículo 79. Depósitos reguladores.

1. Los laboratorios preparadores de medicamentos veterinarios podrán disponer de depósitos reguladores para facilitar el suministro, exclusivamente al por mayor, de los productos propios.

2. El funcionamiento de tales depósitos estará sometido a las exigencias previstas en la autorización del laboratorio correspondiente, para lo cual tendrán que cumplir con los requisitos del párrafo a) del apartado 2 del artículo 76. Cada uno de estos depósitos será constitutivo de las instalaciones de almacenamiento y han de figurar inscritos en el expediente de registro de aquél.

3. La garantía del correcto funcionamiento de los referidos depósitos recaerá en los directores técnicos de los laboratorios correspondientes, que vendrán obligados al cumplimiento de lo establecido en los párrafos a), b), c) y d), del apartado 1 del artículo 77.

CAPITULO III

Prescripción

Artículo 80. Obligatoriedad de prescripción.

Para proteger la salud humana y la sanidad animal será obligada la prescripción en receta extendida por veterinario legalmente capacitado y, por consiguiente, exigible su presentación para la dispensación de:

a) Los medicamentos veterinarios que estén sometidos a tal exigencia.

b) Los medicamentos a que se hace referencia en el artículo siguiente.

Artículo 81. Prescripciones excepcionales.

1. De acuerdo con lo previsto en el apartado 2 del artículo 30, con carácter de excepción, cuando no existan medicamentos veterinarios autorizados para una dolencia, especialmente para evitar un sufrimiento inaceptable a los animales de que se trate, se permitirá administrar a un animal o un pequeño número de animales de una explotación concreta, previa prescripción veterinaria y aplicación por el veterinario mismo o bajo su directa vigilancia y responsabilidad, de:

a) Un medicamento veterinario autorizado para ser usado en una especie animal distinta o para animales de la misma especie pero para una enfermedad distinta; o

b) Si el medicamento contemplado en el párrafo a) no existe, un medicamento autorizado para uso humano, o

c) Si el medicamento contemplado en el párrafo b) no existiese y dentro de los límites del presente Real Decreto, una fórmula magistral veterinaria o un preparado o fórmula oficial de uso veterinario o una autovacuna veterinaria, según proceda.

Ello se hará siempre y cuando el medicamento, si se administrara a animales cuya carne o cuyos productos estén destinados al consumo humano, incluya exclusivamente sustancias contenidas en un medicamento veterinario autorizado para animales destinados a la alimentación humana en España y que el veterinario responsable fije un tiempo de espera adecuado para los animales de producción, con objeto de garantizar que los alimentos procedentes de los animales tratados no contengan residuos peligrosos para los consumidores.

A no ser que el producto utilizado indique un período de espera para las especies de que se trate, el período de espera especificado no deberá ser inferior a: siete días para los huevos; siete días para la leche; veintiocho días para las carnes de aves de corral y mamíferos, grasa y menudillos incluidos y 500 grados-día para la carne de pescado.

2. El veterinario deberá llevar un registro de todas las informaciones pertinentes, mencionando la fecha de examen de los animales, la identificación del propietario, el número de animales tratados, el diagnóstico, los medicamentos prescritos, las dosis administradas, la duración del tratamiento, así como los tiempos de espera recomendados. Tendrá este registro a disposición de las autoridades competentes con fines de inspección por un período de, al menos, tres años.

Artículo 82. Receta y otros documentos de prescripción.

1. Se entiende por receta veterinaria el documento normalizado por el cual los facultativos legalmente capacitados prescriben la medicación para su dispensación por los centros autorizados. Estas recetas deberán cumplir con los requisitos que se establecen a continuación, de acuerdo con el apartado 4 del artículo 85 de la Ley 25/1990.

2. La receta para la prescripción de los medicamentos veterinarios, salvo los estupefacientes y psicotropos, por un lado y, por otro, los piensos medicamentosos, que se ajustarán a las condiciones particulares que determina su legislación especial, contará, al menos, de una parte original destinada al centro dispensador, con dos copias: una primera reservada al propietario o responsable de los animales y la otra que la retendrá el veterinario que efectúa la prescripción.

3. En los impresos de receta deberán figurar los siguientes datos sobre el prescriptor:

a) Nombre y dos apellidos.
b) Dirección completa.
c) Provincia del Colegio a que pertenece y número de colegiado.

4. En cualquier caso, irán también impresas en la receta, pudiendo para ello utilizarse el reverso de la misma, las siguientes frases:

a) «Válido sólo para un medicamento».
b) «Caduca a los diez días».

5. Además, para ser válida una receta a efectos de su dispensación, el facultativo que la extiende consignará obligatoriamente los siguientes datos:

- a) Nombre y dirección del propietario o responsable de los animales.
- b) Denominación del medicamento perfectamente legible, especificando la forma farmacéutica, la correspondiente presentación del mismo, si existen varias y el número de ejemplares que se dispensarán.
- c) El tiempo de espera fijado, aunque sea nulo, en los animales productores de alimentos con destino al consumo humano.
- d) Firma y rúbrica del prescriptor y fecha de la prescripción.

6. Las instrucciones para el propietario o responsable de los animales sobre el uso o administración del medicamento que el facultativo considere oportunas hacer constar por escrito, podrán figurar en la receta o en documento aparte separable.

7. La medicación prescrita en cada receta no superará el tratamiento en más de un mes.

8. La orden veterinaria para la elaboración de una fórmula magistral o de un preparado o fórmula oficial se extenderá en el modelo de receta normalizado, pero en la misma el veterinario tendrá que precisar además de la información antes citada:

- a) La composición cuantitativa y cualitativa.
- b) Proceso morboso que se pretende tratar y especie animal a la que se destina.
- c) Cantidad que se elaborará.

Información similar se requerirá para la elaboración de autovacunas.

9. No se requiere prescripción veterinaria para el suministro de premezclas medicamentosas a la industria de pienso, pero para que éste pueda efectuarse será preciso que en la hoja de pedido, extendida al menos por duplicado, además de la identificación de la industria peticionaria, figure la del técnico responsable de la misma, su firma y la fecha. La copia se devolverá con el envío de la mercancía.

10. Las recetas originales y hojas de pedido, según proceda, una vez realizada la dispensación o el suministro, quedarán en poder del centro dispensador o suministrador como aval de dicho acto o para la tramitación que le corresponda efectuar con los mismos, debiendo ser consignados en el de registro correspondiente y conservados durante al menos tres años. Idéntico proceder adoptará la industria de piensos con los justificantes de pedidos de las premezclas medicamentosas o productos intermedios.

11. La copia de la receta reservada al propietario o responsable de los animales tendrá que ser presentada en el centro dispensador para su sellado y fechado y será retenida por aquél hasta pasados seis meses después de finalizar el tratamiento y el tiempo de espera que figura en la misma.

En caso de transferencia de los animales, antes de concluir tales períodos, se efectuará también el de la correspondiente receta y si se tratase de distintas transferencias, será preciso proveer a cada uno de los destinatarios de una copia de la prescripción.

Durante el tratamiento y el tiempo de espera, los animales no podrán sacrificarse con destino al consumo humano, salvo por razones de causa mayor, en cuyo caso, el referido documento acompañará a los mismos hasta el matadero.

12. El veterinario que prescribe, conservará la copia de las recetas extendidas, al menos durante tres años.

13. Los registros y documentos relacionados con la prescripción se pondrán a disposición de los órganos competentes de las Comunidades Autónomas.

CAPITULO IV

Dispensación de medicamentos veterinarios

Artículo 83. *Dispensación.*

1. Según lo establecido en los artículos 84, 85 y 86 del presente Real Decreto, los medicamentos veterinarios únicamente podrán ser dispensados por las oficinas de farmacia legalmente autorizadas o por las entidades o agrupaciones ganaderas y los establecimientos comerciales detallistas legalmente autorizados, siempre bajo el control de sus respectivos servicios farmacéuticos.

2. Sólo las oficinas de farmacia legalmente establecidas están autorizadas para la dispensación de fórmulas magistrales y de preparados o fórmulas oficiales cuyo destino únicamente podrá ser la explotación ganadera o animales que figuren en la prescripción. En consecuencia, la presencia de tales preparados en otros canales comerciales está prohibida.

3. La dispensación de los medicamentos veterinarios tendrá que realizarse en los envases originales intactos.

4. Cuando por causa legítima un servicio farmacéutico dispensador no disponga del medicamento veterinario de marca o denominación convencional prescrito, solamente el farmacéutico podrá, con conocimiento y conformidad del interesado, sustituirlo por otro medicamento veterinario con denominación genérica u otra marca que tenga la misma composición, forma farmacéutica, vía de administración y dosificación. Esta sustitución quedará anotada al dorso de la receta.

Asimismo, si el veterinario prescriptor identifica el medicamento veterinario en la receta por una denominación genérica, podrá sustituirse por otra autorizada bajo la misma denominación.

Quedan exceptuados de esta posibilidad de sustitución los medicamentos veterinarios de carácter inmunológico, así como aquellos otros que, por razón de sus características de biodisponibilidad y estrecho rango terapéutico determinen el Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, de acuerdo con el de Sanidad y Consumo.

Artículo 84. *Oficinas de farmacia.*

Sin perjuicio de que las oficinas de farmacia que dispensen medicamentos veterinarios con destino a los animales estén sometidas a las normas generales que alcanzan a los centros dispensadores de tales productos, vendrán obligadas además a:

a) Dar cumplimiento a cuanto se refiere a la dispensación de fórmulas magistrales y de preparados o fórmulas oficiales como centros exclusivamente autorizados para su elaboración.

b) Reseñar en el libro de registro los medicamentos de uso humano, cuando sean objeto de una prescripción veterinaria, de acuerdo con el apartado 1 del artículo 81.

Artículo 85. *Entidades o agrupaciones ganaderas.*

1. Las entidades o agrupaciones que deseen acogerse al beneficio de la dispensación de medicamentos veterinarios, tendrán que cumplir, de acuerdo con lo establecido en el primer párrafo del artículo 50 de la Ley 25/1990, los requisitos siguientes:

a) Disponer de locales acondicionados de manera que no afecten negativamente al almacenamiento de

los productos y dotados de medios frigoríficos adecuados, con dispositivos de control que garanticen el funcionamiento preciso de los mismos.

b) Llevar a cabo un programa zoonosanitario que incluyendo el estricto cumplimiento de las normas sobre sanidad animal que le sean de aplicación y el cumplimiento de los tiempos de espera, sea aprobado por la Comunidad Autónoma correspondiente.

c) Contar con servicios farmacéuticos y veterinarios responsables del cumplimiento de las obligaciones que determina el artículo 88.

d) Suministrar medicamentos veterinarios exclusivamente a sus miembros.

2. El ámbito de actuación de las entidades o agrupaciones ganaderas podrá ser tan amplio como el que abarquen las explotaciones ganaderas de los miembros que las integran, pero se requerirán tantos servicios farmacéuticos como centros de dispensación, aun cuando sean subsidiarios, existan dentro de dicho ámbito, y tantos servicios veterinarios como sean precisos para la realización de visitas periódicas a las explotaciones.

Artículo 86. *Establecimientos comerciales detallistas.*

1. Los establecimientos comerciales detallistas para ser autorizados como dispensadores de medicamentos veterinarios, tendrán que reunir, de acuerdo con lo establecido en el primer párrafo del artículo 50 de la Ley 25/1990, los siguientes requisitos:

a) Disponer de locales acondicionados de manera que no afecten negativamente al almacenamiento de los productos y dotados de medios frigoríficos adecuados, con dispositivos de control que garanticen el funcionamiento preciso de los mismos.

b) Contar con servicio farmacéutico responsable del cumplimiento de las obligaciones que el artículo 88 encomienda a los técnicos farmacéuticos.

2. A los establecimientos detallistas y a cada una de sus posibles sucursales se les exigirá el cumplimiento de idénticos requisitos.

Artículo 87. *Autorizaciones.*

1. Las entidades y agrupaciones ganaderas y los establecimientos comerciales detallistas dispensadores de medicamentos veterinarios, deberán contar con autorización del órgano competente de la Comunidad Autónoma donde están domiciliados y realicen sus actividades.

2. De los cambios en la propiedad de los centros dispensadores, se dará cuenta por los interesados al órgano competente de la Comunidad Autónoma que otorgó la autorización. El citado órgano competente será informado sin dilación en caso de sustitución imprevista del técnico responsable, indicándole el nombre de un sustituto que actuará con carácter provisional hasta que sea nombrado un nuevo técnico en la forma indicada en el apartado 2 del artículo 88 del presente Real Decreto.

La solicitud de traslado de estos centros deberá seguir los mismos trámites exigidos para el establecimiento de uno nuevo.

Los cambios en las instalaciones de los almacenes que afecten de manera sustancial a su estructura, deberán ser aprobados en la forma prevista para el establecimiento inicial.

3. De las autorizaciones de los centros dispensadores o modificaciones con ellas relacionadas, se dará cuenta por las Comunidades Autónomas al Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, y éste a su vez dará traslado al de Sanidad y Consumo, al objeto de

mantener y publicar un catálogo permanentemente actualizado de las entidades, agrupaciones ganaderas y establecimientos comerciales detallistas que dispensen medicamentos veterinarios.

Artículo 88. *Técnicos responsables de los servicios farmacéuticos y veterinarios.*

1. Serán funciones de los técnicos responsables de los servicios farmacéuticos a los que se alude en los artículos 85 y 86, de acuerdo con lo establecido en el primer guión del artículo 50 de la Ley 25/1990, las siguientes:

1.º De los técnicos responsables de los servicios farmacéuticos:

a) Garantizar el cumplimiento de las disposiciones de orden sanitario que se refieren a la dispensación de medicamentos veterinarios.

b) Cuidar que el almacenamiento de los medicamentos se efectúa en las debidas condiciones y garantizar su legitimidad de origen.

c) Verificar las condiciones sanitarias de transporte, de entrada y salida de medicamentos.

d) Supervisar el cumplimiento de la legislación especial sobre estupefacientes y psicotropos y exigir la adopción de las medidas adecuadas.

e) Colaborar en los programas zoonosanitarios que requieran de sus servicios profesionales.

2.º De los técnicos veterinarios:

a) Garantizar el cumplimiento de los programas zoonosanitarios.

b) Prescripción de los medicamentos.

c) Supervisión de los tratamientos y la responsabilidad del cumplimiento de los tiempos de espera.

2. El nombramiento de técnicos responsables se hará previa notificación a los órganos competentes de las Comunidades Autónomas correspondientes.

3. A los efectos del incumplimiento de obligaciones por los técnicos responsables, se estará a lo previsto en el apartado 3 del artículo 78.

4. El cargo de técnico farmacéutico responsable, en todo caso se desempeñará por persona que no incurra en las incompatibilidades profesionales previstas en la Ley 25/1990.

Artículo 89. *Exigencias de funcionamiento.*

1. Sin perjuicio de otras obligaciones que vengan impuestas por otras disposiciones, los centros dispensadores de medicamentos veterinarios regulados en los artículos 85 y 86, de acuerdo con lo establecido en el primer guión del artículo 50 de la Ley 25/1990, estarán obligados a:

a) Estar identificados con la leyenda «Productos Zoonosanitarios».

b) No almacenar en los mismos más que medicamentos veterinarios y otros productos sanitarios de uso veterinario autorizados y aditivos para alimentación animal que figuren en las listas positivas oficiales, siempre en los envases originales intactos y, en el caso de los aditivos, adecuadamente identificados.

c) Garantizar la observancia de las condiciones generales o particulares de conservación de los medicamentos y especialmente el mantenimiento de la cadena de frío en toda la red de distribución mediante procedimientos normalizados.

d) Dispensar medicamentos veterinarios sometidos a prescripción veterinaria solamente contra la presentación de la correspondiente receta.

e) Conservar una documentación detallada, que deberá contener, como mínimo, los siguientes datos para cada transacción de entrada o salida:

- 1.º Fecha.
- 2.º Identificación precisa del medicamento veterinario.
- 3.º Número de lote de fabricación.
- 4.º Cantidad recibida o suministrada.
- 5.º Nombre y dirección del proveedor o del destinatario.
- 6.º Cuando se trate de productos sometidos a prescripción, nombre y dirección del veterinario que recetó el medicamento y referencia a la receta archivada.

f) Llevar a cabo, al menos una vez al año, una inspección detallada y en la que se contrastará la lista de productos entrantes y salientes con las existencias en ese momento, y se registrará en un informe cualquier diferencia comprobada.

g) La presencia y actuación profesional del farmacéutico responsable del servicio o servicios farmacéuticos, deberá garantizar el cumplimiento de las funciones enumeradas en el apartado 1.1 del artículo 88 del presente Real Decreto. Un farmacéutico podrá ser responsable de más de uno de dichos servicios siempre que quede asegurado el debido cumplimiento de las funciones y responsabilidades mencionadas.

2. La documentación y registros enumerados en el apartado anterior estarán a disposición de las Comunidades Autónomas a efectos de inspección, durante un período mínimo de tres años.

3. Las oficinas de farmacia que dispensen medicamentos veterinarios mencionadas en el artículo 84 deberán cumplir con lo establecido en los párrafos c), d) y e) del apartado 1 del presente artículo.

Artículo 90. *Premezclas medicamentosas.*

El suministro de las premezclas medicamentosas podrá efectuarse directamente o a través de los canales comerciales autorizados para la distribución o dispensación de medicamentos veterinarios de prescripción y únicamente con destino a las industrias elaboradoras de piensos medicamentosos y, en su caso, a las explotaciones ganaderas expresamente autorizadas a tal fin.

En cualquier caso se someterán a los requisitos de almacenamiento, conservación y control documental que, con carácter general, se exigen a los demás medicamentos veterinarios.

Artículo 91. *Productos de distribución y venta por otros canales.*

Los medicamentos destinados a los animales de compañía, de terrario, pájaros domiciliarios, peces de acuario y pequeños roedores, que no requieran prescripción veterinaria, podrán distribuirse y venderse por establecimientos diferentes a los previstos para la dispensación en el presente Real Decreto, siempre que dichos establecimientos cumplan con las exigencias de almacenamiento, conservación y control documental para medicamentos sin receta recogidas en el artículo 89 y que en la presentación comercial de tales preparados se haga constar que exclusivamente están destinados a tales especies.

Artículo 92. *Botiquines de urgencia.*

1. No obstante lo dispuesto en el apartado 1 del artículo 83 y de acuerdo con lo establecido en el apartado 2 del artículo 50 de la Ley 25/1990, por razones de lejanía y urgencia, cuando no exista en un municipio

oficina de farmacia ni otro centro de suministro de medicamentos veterinarios autorizado, podrá establecerse un botiquín de urgencia.

Tales botiquines sólo podrán disponer de aquellos medicamentos que figuren en la lista que fijen el Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, de acuerdo con el de Sanidad y Consumo, en la que no podrán incluirse estupefacientes ni psicotropos.

2. La autorización del botiquín será concedida por los órganos competentes de las Comunidades Autónomas a solicitud de la autoridad municipal correspondiente, debiendo cumplir las exigencias de almacenamiento, dispensación y control documental previstas en el artículo 89.

CAPITULO V

Aplicación y uso de medicamentos veterinarios

Artículo 93. *Botiquín veterinario.*

1. El veterinario en ejercicio clínico está autorizado para la adquisición y cesión de medicamentos, siempre que tales actividades no impliquen actividad comercial, con destino a los animales bajo su cuidado directo, en casos de urgencia, lejanía de los centros de suministro en la clínica rural o, cuando por imposición legal, la aplicación tenga que ser efectuada personalmente por el facultativo o bajo su directa dirección y control.

La adquisición por el veterinario de tales medicamentos requerirá la entrega en el centro de dispensación de un justificante de aquélla en el que figure la identificación personal y de colegiación del profesional, los datos referidos a la denominación y cantidad de medicamentos adquiridos, con fecha y firma.

2. Asimismo, se permite a los veterinarios procedentes de otros Estados miembros llevar consigo y prescribir para administrar a los animales, pequeñas cantidades de medicamentos veterinarios no inmunológicos, cuando éstos no están autorizados en España, que no superen las necesidades diarias y siempre que se reúnan las condiciones siguientes:

a) Los medicamentos en cuestión dispongan de la correspondiente autorización de puesta en el mercado concedida por las autoridades competentes del Estado miembro donde está establecido el veterinario.

b) El veterinario transporte los medicamentos veterinarios en el envase original del fabricante.

c) Los medicamentos veterinarios que vayan a administrarse a animales de producción tengan la misma composición cualitativa y cuantitativa, en términos de principios activos, que los medicamentos autorizados en España.

d) El veterinario que preste tales servicios se informe de las prácticas veterinarias correctas que estén en uso en España. Dicho veterinario velará por la observancia del período de espera especificado en la etiqueta del medicamento veterinario, a menos que pueda razonablemente suponer que un período de espera más largo sería el indicado, para adaptarse a las mencionadas prácticas veterinarias correctas.

e) El veterinario lleve registros detallados de los animales sometidos a tratamiento de los diagnósticos, de los medicamentos veterinarios administrados, de las dosis administradas, de la duración del tratamiento y del tiempo de espera aplicado. Estos registros estarán a disposición de las autoridades españolas, a fines de inspección, durante un período de, por lo menos, tres años.

f) La gama y la cantidad de medicamentos veterinarios que lleve consigo el veterinario no excedan del

nivel que generalmente se requiere para las necesidades diarias de una práctica veterinaria correcta.

3. En cualquiera de los casos apuntados, cuando el veterinario hace uso de su propio botiquín, queda igualmente obligado a:

a) No suministrar ningún medicamento veterinario a los propietarios de los animales tratados, salvo las cantidades mínimas necesarias para concluir el tratamiento de urgencia.

b) Extender la receta con destino al propietario o encargado de los animales, en consonancia con lo establecido en el artículo 82.

Artículo 94. *Responsabilidades del veterinario en ejercicio clínico.*

El clínico veterinario asumirá la responsabilidad plena, tanto sobre posibles reacciones adversas como sobre los efectos residuales no previstos si se trata de animales productores de alimentos de consumo humano, sin perjuicio de que observe o informe, para el cumplimiento de las exigencias e indicaciones sobre seguridad bajo las que están autorizados los medicamentos cuando se acoja a las prerrogativas extraordinarias previstas en el apartado 1 del artículo 81, o recurra a la asociación de diversos preparados medicamentosos.

Artículo 95. *Observancia del tiempo de espera y de otras medidas.*

Para evitar la presencia de residuos no aceptables en la carne o en otros productos de origen animal destinados al consumo humano, el propietario o responsable de los animales está obligado a respetar el tiempo de espera establecido para el tratamiento en cuestión.

Asimismo, está obligado a la puesta en práctica de las medidas precautorias sobre la contaminación ambiental en la eliminación de restos de tratamientos o medicamentos y sus envases.

Artículo 96. *Justificantes.*

1. Los propietarios o el responsable de animales productores de alimentos con destino al consumo humano tendrán que justificar la adquisición, la posesión y la administración de medicamentos veterinarios que contengan las sustancias enumeradas en el apartado 1 del artículo 4 del presente Real Decreto sometidos a prescripción veterinaria, mediante la copia de la correspondiente receta.

2. Cuando las circunstancias de un mejor control así lo demanden, los órganos competentes de las Comunidades Autónomas donde estén ubicadas podrán exigir que, en determinadas explotaciones animales, se lleve un fichero de medicamentos veterinarios, con la obligación de mantenerlo a disposición de los órganos competentes de las Comunidades Autónomas en materia de inspecciones oficiales, al menos durante tres años.

TITULO VII

Vigilancia y régimen sancionador

CAPITULO I

Inspección y medidas cautelares

Artículo 97. *Inspección y competencias.*

1. Sin detrimento de las responsabilidades que corresponden a las entidades elaboradoras, importadoras o comercializadoras de los productos objeto del presente Real Decreto en lo que se refiere a la calidad de

sus preparados, así como las responsabilidades de los utilizadores respecto del buen uso que hagan de ellos, el Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, de acuerdo con el de Sanidad y Consumo, en el ámbito de sus competencias, y los órganos competentes de las Comunidades Autónomas, comprobarán mediante inspecciones reiteradas en todas las fases de producción, comercio, almacenamiento y uso, que se respetan las prescripciones legales referentes a los medicamentos veterinarios.

Con independencia de que las inspecciones a que se alude se realicen por propia iniciativa de las Administraciones competentes, podrán efectuarse igualmente previa solicitud del interesado.

2. De conformidad con lo dispuesto en el artículo 105.2 de la Ley 25/1990, corresponde al Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, de acuerdo con el de Sanidad y Consumo, la realización de la función inspectora, en los siguientes casos:

a) Cuando se trate de las actuaciones necesarias para las oportunas autorizaciones o registros que el presente Real Decreto encomienda a las mismas.

b) Cuando se trate de medicamentos, productos o artículos objeto del presente Real Decreto destinados al comercio exterior con terceros países o cuya utilización o consumo pudiera afectar a la seguridad pública.

3. De acuerdo con lo establecido en el artículo 5 del presente Real Decreto, las Administraciones Públicas se intercomunicarán las medidas cautelares que adopten y las sanciones que impongan, cuando éstas sean firmes.

Asimismo, el Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, de acuerdo con el de Sanidad y Consumo, informará sobre estos extremos, en su caso y cuando sea necesario, a las autoridades de otros Estados miembros o de terceros países y a la Comisión Europea, a través del cauce correspondiente.

Artículo 98. *Registros documentales.*

1. Los registros exigidos en el presente Real Decreto se efectuarán en libros con páginas numeradas correlativamente, en los que se hagan constar de forma clara y legible los datos requeridos en cada caso.

No obstante, cuando el interesado utilice sistemas informáticos cuya fiabilidad esté justificada por su empleo para otros fines, las anotaciones podrá efectuarlas sobre soporte magnético.

2. En cualquier caso, los aludidos registros junto con los oportunos comprobantes, tendrán que mantenerse a disposición de los órganos competentes de las Comunidades Autónomas, a efectos de inspección, y de las autoridades sanitarias del Estado para el desarrollo de sus competencias, durante el tiempo establecido en el presente Real Decreto. El incumplimiento de este deber dará lugar a la exigencia de responsabilidad disciplinaria.

Artículo 99. *Potestades y obligaciones del inspector.*

1. El personal al servicio de las Administraciones Públicas que desarrolle las funciones de inspección de medicamentos veterinarios, acreditando su identidad estará autorizado para:

a) Entrar libremente y sin previa notificación en cualquier momento en todas las dependencias, cualquiera que sea su carácter, de los establecimientos de producción y almacenamiento y de las explotaciones consumidoras relacionadas con los productos objeto del presente Real Decreto, así como los vehículos destinados al transporte de los mismos.

b) Conocer todos los documentos que se refieran al objeto de las inspecciones y proceder a las pruebas, investigaciones o exámenes necesarios para comprobar el cumplimiento de este Real Decreto.

c) Tomar o sacar muestras, en orden a la comprobación del cumplimiento de lo previsto en este Real Decreto.

d) Realizar cuantas actuaciones sean precisas en orden al cumplimiento de las funciones de inspección que desarrollen.

2. Los inspectores deberán ir provistos de carné o credencial que los identifique como tales. Esta documentación la exhibirán a demanda del interesado.

3. En el ejercicio de su función, los inspectores tendrán el carácter de autoridad y podrán solicitar el apoyo necesario de cualquier otra, así como de los Cuerpos y Fuerzas de Seguridad del Estado.

4. Los inspectores están obligados de modo estricto a cumplir el deber de sigilo profesional, así como a realizar la inspección causando los menores trastornos posibles, teniendo en cuenta el proceso productivo y respetando todo secreto relacionado con las técnicas científicas, industriales o comerciales.

El incumplimiento de este deber será objeto de responsabilidades disciplinarias.

Artículo 100. *Obligaciones de los interesados.*

Las personas físicas o jurídicas objeto de inspección estarán obligadas, a requerimiento de los inspectores:

1. A suministrar toda clase de información sobre instalaciones, productos o servicios, permitiendo la directa comprobación de los inspectores.

2. A exhibir la documentación correspondiente.

3. A facilitar que se obtenga copia o reproducción de la referida documentación.

4. A permitir que se practique la oportuna toma de muestras de los productos o mercancías que elaboren, distribuyan, comercialicen o utilicen.

5. Y, en general, a consentir la realización de las visitas de inspección y a dar toda clase de facilidades para ello.

Artículo 101. *Práctica de la inspección por las autoridades sanitarias del Estado.*

1. Para la práctica de la inspección, el inspector requerirá la presencia de la persona responsable técnicamente de la entidad o, en su defecto, de quien represente al establecimiento, para ser acompañado y asistido mientras dure aquélla.

2. Si se trata de instalaciones fabriles, los inspectores podrán exigir que en su presencia se realicen las pruebas de funcionamiento de maquinaria, aparatos e instalaciones de que conste la empresa, así como cualesquiera otras que estimen necesarias para la demostración del perfecto estado y buenas condiciones de la misma.

3. Cuando hubiese motivos para ello, se levantará acta en la que se consignará lo observado en la visita. El representante del establecimiento podrá hacer constar en aquélla las alegaciones que crea convenientes. Igualmente cabrá que sean recogidos en la misma los testimonios de otras personas, así como la reseña de cualquier elemento de prueba.

Será firmada por el inspector o inspectores y por el representante de la entidad. Si este último se negase a ello, el inspector podrá acudir a los agentes de la autoridad para que actúen como testigos cualificados o, en su defecto, a dos testigos cualesquiera.

4. En el caso de que a efectos de la función inspectora se haga preciso disponer de documentos que

obren en poder de la persona o entidad inspeccionada, el inspector requerirá al interesado para que haga entrega o facilite copias firmadas y selladas de los mismos, haciéndose constar expresamente estas circunstancias en la correspondiente acta.

Si no se atiende dicho requerimiento, el inspector extenderá contraseña en los documentos, consignando en acta la práctica de esta diligencia. Si según su criterio fuera conveniente, podrá deducir testimonio literal de tales documentos o de la parte de ellos que afecte al objeto de la inspección, en la propia acta.

Artículo 102. *Inspección de los medios de elaboración y control.*

En las inspecciones a los centros elaboradores de medicamentos veterinarios, los órganos competentes de las Comunidades Autónomas tomarán todas las medidas apropiadas para que el responsable de la puesta en el mercado y, en su caso, el fabricante, justifiquen la ejecución de los controles practicados en el producto terminado y/o en los componentes y los productos intermedios de la fabricación, según los métodos que imponga la autorización de puesta en el mercado.

Después de cada una de las inspecciones mencionadas en el párrafo anterior, los inspectores redactarán un informe sobre el cumplimiento por parte del fabricante de los principios y directrices de prácticas de buena manufactura cuyo contenido se pondrá en conocimiento del fabricante sometido a la inspección.

Artículo 103. *Toma de muestras.*

1. La toma de muestras se realizará mediante acta formalizada, al menos por triplicado, ante el titular de la empresa o establecimiento sujeto a inspección o ante su representante legal o persona responsable.

Cuando las personas anteriormente citadas se negasen a intervenir en el acta, ésta será autorizada con la firma de un testigo, si fuere posible, sin perjuicio de exigir las responsabilidades contraídas por tal negativa. El acta será autorizada por el inspector en todo caso.

En el acta se transcribirán íntegramente cuantos datos y circunstancias sean necesarios para la identificación de las muestras.

2. La toma de tales muestras no supondrá que tengan que ser abonadas por la Administración que ordenó la inspección.

Las cantidades que habrán de ser retiradas de cada ejemplar de la muestra serán suficientes en función de las determinaciones analíticas que se pretendan realizar y, en todo caso, se ajustarán a las normas reglamentarias que se establezcan y, en su defecto, a las instrucciones dictadas por los órganos competentes.

3. La toma de muestras con la finalidad de comprobación de la calidad de los productos autorizados, requerirá que la misma se lleve a efecto sobre el envase original con sus correspondientes cierres o precintos.

Sin embargo, cuando se trate de la inspección sobre tenencia o utilización de productos no autorizados o que se sospeche como tales, la toma de muestras podrá realizarse indistintamente sobre envase cerrado, abierto o a granel.

4. Cada muestra constará de tres ejemplares homogéneos, que serán acondicionados, precintados, lacrados y etiquetados de manera que con estas formalidades y con las firmas de los intervinientes estampadas sobre cada ejemplar, se garantice la identidad de las muestras con su contenido durante el tiempo de la conservación de las mismas. En cuanto al depósito de los ejemplares se hará de la siguiente forma:

a) Para el control de la calidad de los productos autorizados:

1.º Si la empresa o titular del establecimiento donde se levante el acta fueren fabricantes o importadores de las muestras recogidas y acondicionadas en la forma antes dicha, uno de los ejemplares quedará en su poder, bajo depósito en unión de una copia del acta.

2.º Si el dueño del establecimiento o la empresa inspeccionada actuasen como meros distribuidores o tenedores del producto investigado, quedará en su poder únicamente una copia adicional del acta, destinándose al fabricante o importador la correspondiente muestra y una copia del acta.

b) En las inspecciones de productos no autorizados o a granel, será al tenedor, al que se entregará un ejemplar del acta y de la muestra.

Los interesados mantendrán como depositarios los ejemplares de las muestras entregadas y tendrán la obligación de conservarlos en perfecto estado para su posterior utilización, en prueba contradictoria, si fuese necesario.

Los otros dos ejemplares de la muestra quedarán en poder de la inspección, remitiéndose uno al laboratorio que haya de realizar el análisis inicial, manteniéndose el tercero para el análisis arbitral, si fuere preciso.

Artículo 104. *Análisis.*

1. Las pruebas analíticas iniciales podrán realizarse en laboratorios oficiales o en los privados acreditados por la Administración competente para estos fines, empleando en el análisis los métodos que, en su caso, se encuentren oficialmente aprobados para el producto en cuestión y, en su defecto, los recomendados nacional o internacionalmente.

2. El laboratorio que haya recibido la primera de las muestras, a la vista de la misma y de la documentación que se acompañe, realizará el análisis y emitirá a la mayor brevedad posible los resultados analíticos correspondientes.

3. Cuando del resultado del análisis inicial se deduzcan infracciones a las disposiciones vigentes por parte de la autoridad competente, se incoará procedimiento sancionador previsto en el presente Real Decreto y en las demás normas de aplicación al efecto, salvo que el interesado no acepte dichos resultados, en cuyo caso podrá solicitar de la autoridad que haya ordenado la inspección la realización de un análisis contradictorio, de acuerdo con una de las dos siguientes alternativas:

a) Designando en el plazo de diez días hábiles, contados a partir de la notificación del resultado del análisis inicial, un perito de parte para la realización del análisis contradictorio con la segunda muestra en el laboratorio que practicó el análisis inicial, siguiendo las mismas técnicas y en presencia del técnico que certificó dicho análisis o persona designada por él.

A tal fin, la autoridad que ordenó la inspección o el propio laboratorio, comunicará al interesado la fecha y la hora en que se realizará el análisis contradictorio.

b) Justificando ante la autoridad que ordenó la inspección, en el plazo de ocho días hábiles contados a partir de la notificación del resultado del análisis inicial, que ha sido presentado en un laboratorio oficial o privado autorizado un ejemplar de la muestra correspondiente, para que se realice el análisis contradictorio por el técnico que designe dicho laboratorio, utilizando las mismas técnicas empleadas en el análisis inicial.

En todo caso, el resultado del análisis contradictorio debe ser remitido por el laboratorio a la autoridad que ordenó la inspección en el plazo máximo de un mes, a partir de la notificación del resultado del análisis inicial.

4. La renuncia expresa a efectuar el análisis contradictorio o su no presentación en el plazo señalado en el apartado anterior, supondrá la aceptación de los resultados a los que se hubiese llegado tras la práctica del análisis inicial.

5. Si existiera desacuerdo entre los resultados de los análisis inicial y contradictorio, se procederá a realizar un análisis dirimente con la tercera muestra, que será el definitivo, en el laboratorio de referencia designado por la autoridad sanitaria del Estado.

6. Si del resultado del análisis dirimente indicado en el apartado anterior se desprenden infracciones de las disposiciones vigentes, la autoridad competente incoará expediente sancionador y nombrará instructor al efecto, dando cuenta al interesado tanto de la incoación del expediente como del nombre del instructor designado.

Artículo 105. *Medidas cautelares.*

1. De conformidad con lo dispuesto en el artículo 106 de la Ley 25/1990, en el caso de que exista o se sospeche razonablemente la existencia de un riesgo inminente y grave para la salud pública o la sanidad animal, las autoridades sanitarias podrán adoptar las siguientes medidas cautelares en el ámbito de esta disposición:

a) La puesta en cuarentena, la retirada del mercado y la prohibición de utilización de los productos correspondientes, así como la suspensión de actividades, publicidad y la clausura provisional de establecimientos, centros o servicios.

La puesta en cuarentena supondrá el bloqueo inmediato en el lugar en que se encuentren o al que se destinen, en caso de transporte no concluido, por el tiempo que se determine o hasta nueva orden, a cargo de su responsable.

b) La suspensión de la elaboración, prescripción, dispensación y suministro de productos en fase de investigación en animales.

2. La duración de las medidas a que se refiere el apartado anterior, que se fijarán para cada caso sin perjuicio de las prórrogas sucesivas acordadas por resoluciones motivadas, no excederá de lo que exija la situación de riesgo inminente y grave que la justificó.

3. La Administración General del Estado deberá ser informada de modo inmediato por la autoridad sanitaria que adoptó la medida cautelar.

4. De las medidas cautelares se dará conocimiento por los medios idóneos y con la rapidez adecuada a cada caso, a los servicios sanitarios, entidades responsables o público en general, según proceda.

CAPITULO II

Infracciones y sanciones

Artículo 106. *Disposiciones generales.*

De conformidad con lo establecido en el artículo 107 de la Ley 25/1990, las infracciones en materia de medicamentos veterinarios serán objeto de las sanciones administrativas correspondientes, previa instrucción del oportuno procedimiento, sin perjuicio de las responsabilidades civiles, penales o de otro orden que puedan concurrir.

Artículo 107. *Procedimiento sancionador.*

Sin perjuicio de las especialidades previstas en la Ley 25/1990 y en este Real Decreto, el procedimiento para

imponer sanciones se ajustará a la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común, y al Real Decreto 1398/1993, de 4 de agosto, por el que se aprueba el Reglamento de procedimiento para el ejercicio de la potestad sancionadora, en lo que resulte de aplicación.

Artículo 108. *Infracciones.*

1. Según establece el artículo 108 de la Ley 25/1990, las infracciones se calificarán como leves, graves y muy graves atendiendo a los criterios de riesgos para la salud pública o la sanidad animal, cuantía del eventual beneficio obtenido, grado de intencionalidad, gravedad de la alteración sanitaria y social producida, generalización de la infracción y reincidencia.

2. Constituirán infracciones administrativas y serán sancionadas en los términos previstos en el artículo siguiente:

a) Infracciones leves:

1.^a La modificación por parte del titular de la autorización de cualquiera de las condiciones, en base a las cuales se otorgó la misma.

2.^a No aportar las entidades o personas responsables los datos que estén obligados a suministrar por razones sanitarias, técnicas, económicas, administrativas y financieras.

3.^a La falta de un ejemplar de la Real Farmacopea Española y del Formulario Nacional en los establecimientos obligados a ello.

4.^a No contar las entidades de distribución y dispensación con las existencias de medicamentos adecuadas para la normal prestación de sus actividades o servicios, así como no disponer de las existencias mínimas establecidas.

5.^a No disponer de existencias mínimas de medicamentos para supuestos de emergencia o catástrofe, en los casos que resulte obligado.

6.^a Dificultar la labor inspectora mediante cualquier acción u omisión que perturbe o retrase la misma.

7.^a Dispensar medicamentos veterinarios transcurrido el plazo de validez de la receta.

8.^a No cumplimentar correctamente los datos y advertencias que deben contener las recetas veterinarias normalizadas.

9.^a Realizar la sustitución de una especialidad farmacéutica, en los casos que ésta sea posible, incumpliendo los requisitos establecidos al efecto.

10.^a No proporcionar a los facultativos sanitarios en ejercicio, la ficha técnica antes de su comercialización.

11.^a Modificar los textos de la ficha técnica, prospecto y etiquetado sin contar con la necesaria autorización.

12.^a Realizar publicidad de fórmulas magistrales, preparados o fórmulas oficinales, o autovacunas veterinarias.

13.^a Incumplimiento del deber de colaborar con la Administración sanitaria en la evaluación y control de medicamentos veterinarios.

14.^a El incumplimiento de los requisitos, obligaciones o prohibiciones establecidas en la Ley 25/1990 que en razón de los criterios contemplados en este artículo, merezcan la calificación de leves o no proceda su calificación como faltas graves o muy graves.

15.^a El ofrecimiento directo o indirecto de cualquier tipo de incentivo, primas u obsequios efectuados por quien tenga intereses directos o indirectos en la producción, fabricación y comercialización de medicamentos veterinarios, a los profesionales sanitarios implicados en el ciclo de prescripción, dispensación y administración, o a sus parientes y personas de su convivencia.

b) Infracciones graves:

1.^a La elaboración, fabricación, importación, exportación y distribución de medicamentos veterinarios por personas físicas o jurídicas que no cuenten con la preceptiva autorización.

2.^a No realizar en la elaboración, fabricación, importación, exportación y distribución de medicamentos veterinarios los controles de calidad exigidos en la legislación sanitaria o efectuar los procesos de fabricación o control mediante procedimientos no validados.

3.^a El funcionamiento de una entidad dedicada a la elaboración, fabricación y distribución de medicamentos veterinarios sin que exista nombrado y en actividad un director técnico responsable, así como el resto del personal exigido en cada caso.

4.^a El funcionamiento de los servicios farmacéuticos y oficinas de farmacia sin la presencia y actuación profesional del farmacéutico responsable, en los términos indicados en el párrafo g) del apartado 1 del artículo 89 del presente Real Decreto.

5.^a Incumplir el director técnico responsable y demás personal, las obligaciones que competen a sus cargos.

6.^a Impedir la actuación de los inspectores, debidamente acreditados, en los centros en los que se elaboran, fabrican, distribuyen y dispensen medicamentos veterinarios.

7.^a La preparación de fórmulas magistrales y de preparados o fórmulas oficinales incumpliendo los requisitos legales establecidos.

8.^a Distribuir o conservar los medicamentos veterinarios sin observar las condiciones exigidas, así como poner a la venta medicamentos veterinarios alterados, en malas condiciones o, cuando se haya señalado, pasado el plazo de validez.

9.^a Utilizar en animales productores de alimentos para el consumo humano algún producto en fase de investigación, sin haber recaído previamente la declaración que lo califique como tal.

10.^a Realizar ensayos clínicos veterinarios sin la previa autorización administrativa.

11.^a El incumplimiento por parte de fabricantes, importadores y titulares de las autorizaciones de medicamentos veterinarios, de la obligación de comunicar a las autoridades sanitarias los efectos adversos de los medicamentos veterinarios.

12.^a El incumplimiento por el personal sanitario del deber de farmacovigilancia veterinaria.

13.^a La preparación individualizada de productos inmunológicos en establecimientos distintos de los autorizados o incumpliendo los requisitos legales establecidos.

14.^a Dispensar medicamentos veterinarios en establecimientos distintos a los autorizados.

15.^a La negativa a dispensar medicamentos sin causa justificada y la dispensación sin receta veterinaria, de medicamentos sometidos a esta modalidad de prescripción.

16.^a La sustitución en la dispensación de medicamentos veterinarios contraviniendo lo dispuesto en el apartado 4 del artículo 83.

17.^a Cualquier acto u omisión encaminado a coartar la libertad del usuario en la elección del centro dispensador.

18.^a Realizar promoción, información o publicidad de medicamentos veterinarios no autorizados o sin ajustarse a las condiciones establecidas en la autorización de puesta en el mercado a lo dispuesto en el presente Real Decreto y a la legislación general sobre publicidad.

19.^a La actuación de los profesionales sanitarios implicados en el ciclo de prescripción, dispensación y administración, siempre que estén en ejercicio, con las

funciones de delegados de visita veterinaria, representantes, comisionista o agentes informadores de los laboratorios de medicamentos veterinarios.

20.^a La reincidencia en la comisión de infracciones leves, así como la comisión de alguna de las infracciones calificadas como leves cuando concurren de forma grave las circunstancias previstas en el apartado 1 de este artículo.

c) Infracciones muy graves:

1.^a La elaboración, fabricación, importación, exportación, distribución, comercialización, prescripción y dispensación, de productos o preparados que se presentasen como medicamentos veterinarios sin estar legalmente reconocidos, incluida la utilización de sustancias medicamentosas distintas a las premezclas medicamentosas autorizadas, en los piensos medicamentosos.

2.^a La puesta en el mercado de medicamentos veterinarios sin haber obtenido la preceptiva autorización sanitaria.

3.^a Incumplimiento de las medidas cautelares y definitivas sobre medicamentos veterinarios que las autoridades sanitarias competentes acuerden por causa grave de salud pública o sanidad animal.

4.^a La reincidencia en la comisión de faltas graves en los últimos cinco años.

5.^a Realizar ensayos clínicos veterinarios sin ajustarse al contenido de los protocolos en base a los cuales se hayan otorgado las autorizaciones.

6.^a La preparación de remedios secretos destinados a los animales.

7.^a El ofrecimiento de prima, obsequios, premios, concursos o similares, como métodos vinculados a la promoción o venta al público de los productos regulados en esta disposición.

8.^a La reincidencia en la comisión de infracciones graves, así como la comisión de algunas de las infracciones calificadas como graves cuando concurren de forma grave las circunstancias previstas en el apartado 1 de este artículo.

Artículo 109. *Responsabilidad por infracciones.*

1. De las infracciones en productos autorizados será responsable el titular de la autorización de puesta en el mercado, salvo que se demuestre la falsificación o mala conservación del producto por el tenedor, siempre que se especifiquen en el envase original, las condiciones de conservación.

2. De las infracciones cometidas en productos que no estén legalmente reconocidos, será responsable el tenedor de los mismos, excepto cuando se pueda identificar la responsabilidad de manera cierta, de un tenedor anterior.

3. Cuando una infracción sea imputada a una persona jurídica, podrán ser consideradas también como responsables las personas que integren sus organismos rectores o de dirección, así como los técnicos responsables de la elaboración y control.

Artículo 110. *Sanciones y otras medidas.*

1. De acuerdo con lo dispuesto en los artículos 109 y 110 de la Ley 25/1990, las infracciones en materia de medicamentos veterinarios serán sancionadas, de conformidad con lo establecido en el artículo 108 del presente Real Decreto, aplicando una graduación de mínimo, medio y máximo a cada nivel de infracción, en función de la negligencia e intencionalidad del sujeto infractor, fraude o connivencia, incumplimiento de las advertencias previas, cifra de negocios de la empresa, número de personas afectadas, perjuicio causado, bene-

ficios obtenidos a causa de la infracción y permanencia y transitoriedad de los riesgos:

a) Infracciones leves:

Grado mínimo: hasta 100.000 pesetas.

Grado medio: desde 100.001 a 300.000 pesetas.

Grado máximo: desde 300.001 a 500.000 pesetas.

b) Infracciones graves:

Grado mínimo: desde 500.001 a 1.150.000 pesetas.

Grado medio: desde 1.150.001 a 1.800.000 pesetas.

Grado máximo: desde 1.800.001 a 2.500.000 pesetas, pudiendo rebasar dicha cantidad hasta alcanzar el quintuplo del valor de los productos o servicios objeto de la infracción.

c) Infracciones muy graves:

Grado mínimo: desde 2.500.001 a 35.000.000 de pesetas.

Grado medio: desde 35.000.001 a 67.500.000 pesetas.

Grado máximo: desde 67.500.001 a 100.000.000 de pesetas, pudiendo rebasar dicha cantidad hasta alcanzar el quintuplo del valor de los productos o servicios objeto de la infracción.

2. Sin perjuicio de la multa que proceda imponer conforme a lo dispuesto en el apartado anterior, las infracciones en materia de medicamentos veterinarios serán sancionadas con el comiso en favor del Tesoro Público del beneficio ilícito obtenido como consecuencia de la perpetración de la infracción. La resolución de la Administración competente determinará a estos efectos la cuantía del beneficio ilícito obtenido.

3. Corresponde el ejercicio de la potestad sancionadora a los órganos competentes de las Comunidades Autónomas o, en su caso, a la Dirección General de Sanidad de la Producción Agraria para infracciones leves; al Secretario general de Producciones y Mercados Agrarios para infracciones graves y al Ministro de Agricultura, Pesca y Alimentación en el caso de infracciones muy graves.

Contra las resoluciones de las mencionadas autoridades estatales en los supuestos de infracciones leves y graves, cabe interponer recurso ordinario ante el Ministro de Agricultura, Pesca y Alimentación. En el supuesto de sanciones por infracciones muy graves, al ser impuestas por el Ministro en el ejercicio de las competencias que tiene atribuidas, cabe interponer recurso contencioso-administrativo al poner su resolución fin a la vía administrativa, de acuerdo con la disposición adicional novena de la Ley 30/1992.

4. Además, en los supuestos de infracciones muy graves podrá acordarse por el Consejo de Ministros o por los órganos competentes de las Comunidades Autónomas, en el ámbito de sus respectivas competencias, el cierre temporal del establecimiento, instalación o servicio por el plazo máximo de cinco años. En tal caso, será de aplicación lo previsto en el artículo 39 de la Ley 8/1988, de 7 de abril, sobre Infracciones y Sanciones de Orden Social.

5. No tendrán carácter de sanción la clausura y cierre de establecimientos, instalaciones o servicios que no cuenten con las previas autorizaciones o registros sanitarios preceptivos, o la suspensión de su funcionamiento hasta tanto se subsanen los defectos o se cumplan los requisitos exigidos por razones de sanidad, higiene o seguridad.

6. La autoridad a que corresponda resolver el expediente podrá acordar, como sanción accesoria, el comiso de productos y medicamentos deteriorados, caducados,

no autorizados o que puedan entrañar riesgo para la salud o la sanidad animal.

Dichas mercancías deberán ser destruidas si su utilización o consumo constituyera peligro para la salud pública. El órgano sancionador deberá, en todo caso, determinar el destino final que debe darse a las mercancías decomisadas.

7. Los gastos de transporte, distribución o destrucción de los productos y medicamentos señalados en el párrafo anterior, serán por cuenta del infractor.

Artículo 111. *Recursos.*

Contra las resoluciones de expedientes sancionadores o medidas coercitivas, podrán interponerse los recursos que correspondan según la Ley 30/1992.

Artículo 112. *Prescripción y caducidad.*

1. De conformidad con lo dispuesto en el apartado 1 del artículo 111 de la Ley 25/1990, las infracciones a que se refiere el presente Real Decreto calificadas como leves prescribirán al año, las calificadas como graves, a los dos años, y las calificadas como muy graves, a los cinco años. El plazo de la prescripción comenzará a correr desde el día en que se hubiera cometido la infracción y se interrumpirá por la iniciación, con conocimiento del interesado, del procedimiento sancionador.

2. De conformidad con el apartado 2 del artículo 111 de la Ley 25/1990, caducará la acción para perseguir las infracciones, cuando conocida por la Administración la existencia de una infracción y finalizadas las diligencias dirigidas al esclarecimiento de los hechos, hubiera transcurrido un año sin que la autoridad competente hubiera ordenado incoar el oportuno procedimiento.

A estos efectos, cuando exista toma de muestras, las actuaciones de la inspección se entenderán finalizadas después de practicado el análisis inicial.

Las solicitudes de análisis contradictorios y dirimentes que fueren necesarios, interrumpirán los plazos de hasta que se practiquen.

3. El comiso como medida accesoria de la sanción seguirá las mismas reglas de ésta.

CAPITULO III

Suspensión o extinción de las autorizaciones y retirada del mercado de medicamentos veterinarios

Artículo 113. *Bases para las suspensiones o extinción de puesta en el mercado de medicamentos veterinarios.*

1. Si como consecuencia, bien de las inspecciones realizadas por las Administraciones sanitarias, bien de las informaciones sobre efectos no deseados recogidas en el proceso de farmacovigilancia veterinaria, se pusiera en evidencia alguna de las causas determinantes para la suspensión o extinción de las autorizaciones relativas a medicamentos veterinarios indicadas en los artículos siguientes, se procederá en consecuencia con lo que se establece en el presente capítulo.

2. Toda decisión:

a) De desestimación, de retirada o de suspensión de una autorización de puesta en el mercado de un medicamento veterinario.

b) De prohibición de expedición o de retirada del mercado del medicamento veterinario.

c) De desestimación, de retirada o de suspensión de autorización de fabricación o de importación de medicamentos veterinarios procedentes de terceros países.

d) De suspensión de fabricación o de importación de medicamentos veterinarios procedentes de terceros países, tendrá que ser motivada de forma precisa y sólo podrá ser tomada por las razones enumeradas en el presente Real Decreto.

Artículo 114. *Suspensión de la autorización.*

1. La autorización de puesta en el mercado será temporalmente suspendida, por alguna de las siguientes causas:

a) Que el medicamento veterinario sea nocivo en las condiciones de empleo indicadas en la solicitud de autorización o ulteriormente o que el efecto terapéutico del medicamento veterinario falte o que el medicamento veterinario no tenga la composición cualitativa y cuantitativa declarada, o cuando esté expresamente prohibido o sometido a reserva por motivos de salud pública.

Se considerará que falta el efecto terapéutico cuando se establezca que el medicamento veterinario no permite obtener resultados terapéuticos en la especie animal sometida al tratamiento.

b) Que el tiempo de espera indicado sea insuficiente para que los productos alimenticios procedentes del animal tratado no contengan residuos que puedan presentar peligros para la salud del consumidor.

c) Que el medicamento veterinario sea presentado para una utilización prohibida en virtud de otras disposiciones comunitarias. Sin embargo, en espera de las regulaciones comunitarias, se podrá suspender la autorización de un medicamento veterinario, si dicha medida fuera necesaria para garantizar la protección de la salud de los consumidores o de la salud de los animales.

d) Que las informaciones que figuren en el expediente en virtud de lo previsto en los artículos 15 y 33 sean erróneas.

e) Que los controles efectuados de acuerdo con lo establecido en el artículo 24 no hayan sido efectuados.

f) Que la obligación mencionada en el apartado 4 del artículo 27 no haya sido respetada.

g) Que las informaciones que figuren en el expediente, en virtud de las disposiciones del artículo 15, no hayan sido modificadas de conformidad con lo previsto en el apartado 1 del artículo 33.

h) Que todo elemento nuevo mencionado en el apartado 2 del artículo 33 no haya sido transmitido a las autoridades competentes.

2. En el caso de los medicamentos inmunológicos, la autorización de puesta en el mercado se suspenderá, además, cuando sea recomendable debido a razones de orden epizootológico, por interferencia en los programas de diagnóstico y control de las enfermedades de los animales.

Artículo 115. *Extinción de la autorización.*

1. Sin perjuicio de las disposiciones previstas en el artículo precedente, se tomarán todas las medidas apropiadas para que la expedición de un medicamento veterinario sea prohibida y que dicho medicamento sea retirado del mercado cuando:

a) Resulte que el medicamento veterinario sea nocivo en las condiciones de empleo indicadas en la solicitud de autorización o ulteriormente, en virtud de lo dispuesto en el apartado 2 del artículo 33 o cuando esté expresamente prohibido o sometido a reserva por motivos de salud pública.

b) El efecto terapéutico del medicamento veterinario falte en la especie animal sometida al tratamiento.

c) El medicamento veterinario no tenga declarada la composición cualitativa y cuantitativa.

d) El tiempo de espera indicado sea insuficiente para que los productos alimenticios procedentes del animal tratado no contengan residuos que puedan presentar peligros para la salud del consumidor.

e) Los controles mencionados en los apartados 2 y 3 del artículo 24 no hayan sido efectuados o cuando otra exigencia u obligación relativa a la concesión de la autorización prevista en el apartado 4 del artículo 27 no haya sido cumplida.

2. No obstante, cuando las circunstancias así lo aconsejen, se podrá limitar la prohibición de expedición y la retirada del mercado sólo a los lotes de fabricación que hayan sido reclamados.

3. Por lo que respecta a los medicamentos veterinarios inmunológicos, la autorización de puesta en el mercado será revocada, además, cuando de conformidad con la legislación sobre epizootias se demostrare que:

a) La administración del medicamento a los animales interfiere la aplicación de un programa nacional para el diagnóstico, el control o la erradicación de enfermedades de los animales, o dificulta la certificación de ausencia de contaminación en animales vivos o en alimentos u otros productos obtenidos de animales tratados.

b) El medicamento está destinado a inmunizar contra una enfermedad ausente en el territorio español.

Artículo 116. Otros motivos de suspensión o extinción.

1. Además de las medidas previstas en los artículos precedentes, se suspenderá o retirará la autorización de puesta en el mercado para una categoría de preparados o para el conjunto de éstos, cuando una de las exigencias estipuladas para obtener dicha autorización no haya sido cumplida.

2. Por otro lado, se podrá, bien suspender la fabricación o la importación de medicamentos veterinarios procedentes de terceros países, bien suspender o retirar la autorización de puesta en el mercado para una categoría de preparados o para el conjunto de éstos, en caso de incumplimiento de las disposiciones relativas a la fabricación o a la importación procedente de terceros países.

Artículo 117. Procedimiento para las suspensiones o extinciones.

1. Las medidas sobre suspensiones o extinciones de las autorizaciones relacionadas con los medicamentos veterinarios serán adoptadas por la Dirección General de Sanidad de la Producción Agraria del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, de acuerdo con la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad y Consumo. Todo ello tras la instrucción del correspondiente expediente, con audiencia de la parte interesada y el preceptivo informe de la Comisión Nacional de Evaluación de Medicamentos Veterinarios.

Las decisiones adoptadas sobre suspensiones o extinciones, de referencia serán comunicadas a la parte interesada, que podrá impugnarlas interponiendo los correspondientes recursos, de acuerdo con lo establecido en la Ley 30/1992.

2. Al igual que las autorizaciones, sus suspensiones, extinciones o cancelaciones, serán publicadas en el «Boletín Oficial del Estado» cuando sean firmes.

Artículo 118. Retirada del mercado de medicamentos veterinarios por parte del titular de la autorización.

El responsable de la puesta en el mercado de un medicamento veterinario estará obligado a informar inmediatamente a las autoridades sanitarias del Estado

de cualquier medida que haya tomado para suspender la comercialización de un medicamento o su retirada del mercado, así como los motivos de tales medidas.

Artículo 119. Comunicaciones.

Por las autoridades sanitarias del Estado se dará comunicación sobre las suspensiones o revocaciones de las autorizaciones y retirada de medicamentos veterinarios del mercado:

a) A la Comisión Europea y a los demás Estados miembros, a través del cauce correspondiente, informando sobre las medidas adoptadas y sus motivos.

b) A las organizaciones internacionales competentes, en relación con las medidas tomadas que afecten a la protección de la salud en países terceros.

c) A los órganos competentes de las Comunidades Autónomas y, en su caso, a otros Departamentos Ministeriales que pudieran estar afectados.

TITULO VIII

Tasa

CAPITULO UNICO

Artículo 120. Base, normativa y ámbito territorial.

1. A los efectos del presente Real Decreto será de aplicación la tasa por prestación de servicios y realización de actividades de la Administración General del Estado en materia de medicamentos, creada por la Ley 25/1990 y regulada en su Título X.

2. La regulación aplicable a la tasa contemplada en el presente Título será la establecida en la Ley 25/1990 y en el presente Real Decreto y, en su defecto, por la Ley 8/1989, de 13 de abril, de Tasas y Precios Públicos y demás disposiciones legales aplicables.

3. Dicha tasa será de aplicación en todo el territorio nacional, sin perjuicio de las facultades que correspondan a las Comunidades Autónomas.

Artículo 121. Hecho imponible.

Según el artículo 114 de la Ley 25/1990, constituye el hecho imponible de la tasa la prestación o realización por los órganos competentes de la Administración General del Estado, de los servicios o actividades relativos a medicamentos veterinarios y laboratorios fabricantes.

Artículo 122. Sujeto pasivo.

De acuerdo con el artículo 116 de la Ley 25/1990, serán sujetos pasivos de la tasa las personas físicas o jurídicas que soliciten la prestación de los servicios o la realización de las actividades que constituyen el hecho imponible.

Artículo 123. Cuantía.

Se fijará de acuerdo con lo establecido en el apartado 1 del artículo 117 de la Ley 25/1990, teniendo en cuenta las actuaciones ya realizadas y las que hayan de realizarse en función de las Leyes de Presupuestos Generales del Estado de cada año.

Artículo 124. Devengo.

Según el artículo 118 de la Ley 25/1990, la tasa se devengará en el momento en que se inicie la prestación del servicio o la realización de la actividad administrativa. Cuando la tasa grave la expedición de docu-

mentos se devengará al tiempo de presentarse la solicitud que inicie el expediente.

Artículo 125. *Pago.*

1. De conformidad con el artículo 119 de la Ley 25/1990, el pago de la tasa deberá efectuarse mediante el empleo de efectos timbrados o, cuando reglamentariamente se autorice, en efectivo, ingresándose su importe en el Tesoro.

2. No se tramitará solicitud alguna que no vaya acompañada del justificante de pago de la tasa que corresponda.

Disposición adicional primera. *Normas dictadas en virtud del título relativo a la legislación de productos farmacéuticos y normativa básica.*

1. Lo dispuesto en los Títulos I, II —excepto el apartado 5 del artículo 39—, III, IV, V —en cuanto se refiere a comercio intracomunitario—, el capítulo I y el artículo 80 del Título VI, los Títulos VII y VIII, así como todas las disposiciones transitorias, excepto la décima, tienen la condición de legislación sobre productos farmacéuticos, de acuerdo con lo establecido en el artículo 149.1.16.^a de la Constitución.

2. El artículo 39.5 y los capítulos II, III —excepto el artículo 80—, IV y V del Título VI, tienen la condición de normas básicas, en el sentido previsto en el artículo 149.1.16.^a de la Constitución sobre bases y coordinación general de la sanidad.

3. El Título V, en cuanto se refiere al comercio con terceros países, así como la disposición transitoria décima, se dictan al amparo de la competencia exclusiva del Estado en materia de comercio exterior del artículo 149.1.10.^a de la Constitución.

Disposición adicional segunda. *Régimen de precios.*

Los precios de los medicamentos veterinarios serán libres, conforme a lo previsto en el artículo 100.4 de la Ley 25/1990.

Disposición adicional tercera. *Cómputo de plazos en los procedimientos autorizatorios.*

Los plazos señalados por días en los procedimientos de otorgamiento de autorizaciones que se regulan en el presente Real Decreto, se entiende que son días naturales.

Disposición transitoria primera. *Régimen transitorio sobre las recetas.*

Hasta tanto no se proceda a la adecuación de las autorizaciones de puesta en el mercado concedidas a los medicamentos veterinarios con anterioridad a la entrada en vigor del presente Real Decreto, a lo dispuesto en el párrafo a) del apartado 1 del artículo 11, se entenderá que, además de los que ya tienen fijada la exigencia de prescripción veterinaria, precisarán también de la misma, todos:

- Los destinados a animales productores de alimentos para consumo humano que requieran tiempo de espera.
- Los inmunológicos.
- Los que contengan sustancias estupefacientes o psicotropas.
- Las fórmulas magistrales y las autovacunas.
- Y, en general, los de aplicación inyectable.

Disposición transitoria segunda. *Fórmulas magistrales.*

En tanto se apruebe y publique el Formulario Nacional, la elaboración de fórmulas magistrales se ajustará a los principios generales establecidos en esta dispo-

sición y, a las normas técnicas y científicas actualmente aceptadas.

Disposición transitoria tercera. *Farmacopea Europea.*

En tanto no sea publicada la Real Farmacopea Española, regirá como oficial la Farmacopea Europea.

Disposición transitoria cuarta. *Plazo de adecuación documental.*

A partir de la entrada en vigor del presente Real Decreto, se concede un plazo de seis meses para que los interesados procedan a la adecuación al mismo de la siguiente documentación:

- El contenido del expediente de las solicitudes de autorización de puesta en el mercado.
- El contenido de las etiquetas y prospectos.

Disposición transitoria quinta. *Plazo de adecuación de la dispensación.*

A partir de la entrada en vigor del presente Real Decreto se concede un plazo de seis meses para que la dispensación de medicamentos veterinarios se adecue a las normas que en el presente Real Decreto se establecen en materia de almacenes de distribución mayoristas y establecimientos comerciales detallistas.

Disposición transitoria sexta. *Plazo de adecuación a las exigencias técnicas.*

Se concede de plazo hasta el 1 de enero de 1997 para la adecuación a las exigencias técnicas del presente Real Decreto de los productos inmunológicos autorizados con anterioridad a la fecha límite fijada en la disposición transitoria cuarta.

Disposición transitoria séptima. *Límites a la autorización.*

Los medicamentos veterinarios que contengan sustancias activas de las incluidas en el anexo III del Reglamento (CEE) 2377/1990, del Consejo, de 26 de junio, sobre límites máximos de residuos de medicamentos veterinarios en alimentos de origen animal, sólo serán autorizados por el período para el que se haya establecido la tolerancia provisional o renovación de dicha tolerancia, si la misma se produce.

En cualquier caso, a partir del 1 de enero de 1997, quedarán revocadas las autorizaciones de comercialización de los medicamentos veterinarios, con excepción de los inmunológicos, cuyas sustancia o sustancias activas no estuvieren incluidas en los anexos I, II o III del referido Reglamento.

Disposición transitoria octava. *Director técnico.*

Las personas que a la entrada en vigor del presente Real Decreto ejerzan las actividades de director técnico en los laboratorios preparadores de medicamentos veterinarios, sin responder a las exigencias previstas en el párrafo a) del apartado 1 del artículo 62, se considerarán calificadas para seguir ejerciendo dichas actividades.

Disposición transitoria novena. *Farmacéuticos.*

Los farmacéuticos en ejercicio profesional con oficina de farmacia o en los demás servicios farmacéuticos, que a la entrada en vigor del presente Real Decreto tengan intereses económicos directos en laboratorios farmacéuticos autorizados, podrán mantener esos intereses hasta la extinción de la autorización o transferencia del laboratorio.

Disposición transitoria décima. Plazo de adecuación.

Se concede un plazo de seis meses a partir de la entrada en vigor de la presente disposición, para que las entidades comercializadoras de medicamentos procedentes de países terceros, se adecuen a lo establecido en el párrafo a) del artículo 68 y en el párrafo c) del apartado 1 del artículo 69.

Disposición derogatoria única. Derogación normativa.

Quedan derogadas cuantas disposiciones de igual o inferior rango se opongan a la presente y de forma concreta:

a) El Real Decreto 163/1981, de 23 de enero, sobre productos zoonosarios y otras sustancias utilizadas en producción animal, en lo que se refiere a los medicamentos veterinarios y a la Comisión Asesora de Productos Zoonosarios.

b) Los artículos 141, 222 y 223 del Reglamento de Epizootias, aprobado por Decreto de 4 de febrero de 1955.

Disposición final primera. Cuantía de las sanciones.

El Gobierno, mediante Real Decreto, podrá revisar y actualizar periódicamente la cuantía de las sanciones establecida en el artículo 110 del presente Real Decreto.

Disposición final segunda. Facultad de desarrollo.

Se faculta a los Ministros de Agricultura, Pesca y Alimentación y de Sanidad y Consumo para que, en el ámbito de sus respectivas competencias, puedan dictar las disposiciones necesarias para la aplicación y desarrollo del presente Real Decreto y, en particular, para modificar sus anexos con el fin de adecuarlos a las modificaciones que sean introducidas respecto de los mismos por la normativa comunitaria.

Dado en Madrid a 27 de enero de 1995.

JUAN CARLOS R.

El Ministro de la Presidencia,
ALFREDO PEREZ RUBALCABA

ANEXO I**TITULO I****Requisitos relativos a los medicamentos veterinarios no inmunológicos****PARTE 1****Ensayos analíticos (físicoquímicos, biológicos y microbiológicos) de los medicamentos veterinarios no inmunológicos**

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

Todos los procedimientos analíticos deberán describirse de forma detallada, con objeto de que puedan reproducirse en las pruebas de control que se efectúen a solicitud de las autoridades competentes; deberá asimismo describirse con el necesario detalle, todo aparato o equipo especial que pueda utilizarse, acompañando la descripción, cuando sea posible, de esquemas. La fórmula de los reactivos deberá completarse, en su caso, con el método de preparación. En el caso de procedi-

mientos analíticos incluidos en la Farmacopea Europea o, si se trata de elaborados nacionales, en la Farmacopea española, esta descripción podrá sustituirse por una referencia precisa a la Farmacopea en cuestión.

A. Composición cualitativa y cuantitativa.

Los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización de puesta en el mercado, según lo dispuesto en el número 3 del artículo 15, se presentarán con arreglo a las siguientes disposiciones.

1. Composición cualitativa.

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

1.º El principio o principios activos.

2.º El componente o componentes del excipiente, cualquiera que sea su naturaleza o la cantidad utilizada. Incluyendo los colorantes, conservantes, adyuvantes, estabilizantes, espesantes, emulgentes, correctores del sabor, agentes aromáticos, etc.

3.º Los componentes de la cobertura exterior de los medicamentos (cápsulas, cápsulas de gelatina, etc.) que vayan a ser ingeridos o administrados a los animales de otra forma.

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

2. Sin perjuicio de lo dispuesto en el apartado 3 del artículo 15, se entenderá por «terminología usual» para la designación de los componentes de la especialidad farmacéutica:

1.º Cuando se trate de productos que figuren en la Farmacopea europea, Real Farmacopea Española o, en su defecto, en la Farmacopea de uno de los Estados miembros comunitarios, si se trata del país de origen del mismo, la denominación principal recogida en el encabezamiento de la correspondiente monografía, con referencia a la farmacopea de que se trate.

2.º Para los restantes productos, la denominación común internacional recomendada por la Organización Mundial de la Salud, que podrá ir acompañada de otra denominación común o, en su defecto, de la denominación científica exacta; los productos que carezcan de denominación común internacional o de denominación científica exacta se designarán mediante referencia a su origen y modo de obtención, completándose estos datos con cualquier otra observación de utilidad, si ello fuere necesario.

3.º Para las materias colorantes, la designación por el indicativo «E» que les atribuye la normativa comunitaria relativa a las materias que pueden añadirse a los medicamentos para su coloración, que se traspone en el anexo II.

3. Composición cuantitativa.

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

Las unidades de actividad biológica se emplearán en las sustancias que no pueden definirse en términos químicos. Cuando la Organización Mundial de la Salud haya definido una unidad internacional de actividad biológica, es ésta la que deberá usarse. En los casos en los que no se haya definido una unidad internacional, las uni-

dades de actividad biológica se expresarán de forma que proporcione información inequívoca sobre la actividad de la sustancia.

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

Se expresará también, como información adicional:

1.º En el caso de inyectables, la masa o las unidades de actividad biológica de cada principio activo contenido en el recipiente unitario, teniendo en cuenta, en su caso, el volumen utilizable del producto tras la reconstitución.

2.º En el caso de medicamentos que se administren en forma de gotas, la masa o las unidades de actividad biológica de cada principio activo contenido en el número de gotas que corresponda a 1 ml o a 1 g de preparado.

3.º 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.

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

c) Si se trata de medicamentos que contienen un principio activo en relación con el cual se curse por primera vez, en el ámbito comunitario una solicitud de autorización de puesta en el mercado la composición cuantitativa de un principio activo que sea una sal o un hidrato, se expresará sistemáticamente en términos de masa de la fracción o fracciones activas de la molécula. En los casos de medicamentos autorizados posteriormente en dicho ámbito, se indicará la composición cuantitativa del mismo modo para el mismo principio activo.

4. Desarrollo farmacéutico.

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

B. Descripción del método de preparación.

1. La descripción del método de preparación que, conforme a lo establecido en el apartado 4 del artículo 15, deberá acompañar a la solicitud de autorización de puesta en el mercado, se redactará de forma que ofrezca una idea clara del carácter de las operaciones efectuadas.

Con este fin, dicha descripción deberá incluir como mínimo:

1.º 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.

2.º En caso de fabricación continua, información completa sobre las medidas adoptadas para garantizar la homogeneidad del producto terminado.

3.º 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 sobre-dosificación en la fabricación.

4.º La indicación de aquellas fases de la fabricación en las que se efectúen tomas de muestras con objeto de llevar a cabo análisis de control durante el proceso, cuando de otros datos que aparezcan en los documentos

adjuntos a la solicitud de autorización se desprenda que dichos análisis son necesarios para el control de calidad del producto terminado.

5.º Estudios experimentales de validación del procedimiento de fabricación cuando éste sea poco habitual o de importancia decisiva para el producto.

6.º En el caso de productos estériles, los pormenores de los procedimientos asépticos o los procesos de esterilización que se empleen.

C. Control de los materiales de partida.

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

En el caso de: un principio activo que no esté descrito en la Farmacopea Europea ni en la Farmacopea Española, o de un principio activo descrito en la Farmacopea Europea o en la Farmacopea Española, si se prepara siguiendo un método que pueda dejar impurezas no mencionadas en la monografía de la farmacopea, y cuya calidad no pueda ser controlada convenientemente por esta monografía.

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

En los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización de puesta en el mercado, en aplicación de los apartados 9 y 10 del artículo 15, deberán figurar los resultados de las pruebas, incluidos los análisis de lotes, en particular en el caso de los principios activos, relacionadas con el control de calidad de todos los componentes utilizados. Estos datos y documentos se presentarán con arreglo a las prescripciones siguientes:

1.º Materiales de partida inscritos en farmacopeas.

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

Para los restantes productos, se exigirá la observancia de la Farmacopea Española, en relación con los productos que se fabriquen en España.

A efectos del cumplimiento de lo dispuesto en el apartado 9 del artículo 15, será suficiente la conformidad de los componentes respecto a las prescripciones de la Farmacopea Europea o de la Farmacopea Española. En estos casos, la descripción de los métodos de análisis podrá sustituirse por una referencia detallada a la farmacopea de que se trate.

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

En todos los casos, los colorantes deberán reunir los requisitos referentes a las materias que pueden añadirse a los medicamentos para su coloración, que figuran en la Orden de 13 de octubre de 1988, por la que se aprue-

ban las normas de pureza para los colorantes autorizados para su uso en la elaboración de diversos productos alimenticios.

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

En aquellos casos en que la especificación de una monografía de la Farmacopea Europea o de la Farmacopea Española no sea suficiente para garantizar la calidad del producto, se podrán exigir especificaciones más apropiadas al responsable de la puesta en el mercado del producto.

El Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación informará de ello a las autoridades responsables de la farmacopea de que se trate. El responsable de la puesta en el mercado del producto comunicará a las autoridades responsables de dicha farmacopea, los pormenores de la pretendida insuficiencia y las especificaciones adicionales que se hayan aportado.

Quando un material de partida no esté descrito en la Farmacopea Europea ni en la Farmacopea Española, 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.

2.º Materiales de partida no inscritos en una farmacopea.

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

a) La denominación de la sustancia, que cumplirá los requisitos del apartado 2 de la sección A, se completará con sinónimos comerciales o científicos.

b) La definición de la sustancia, redactada de forma similar a la que se emplea en la Farmacopea Europea, se acompañará de todas las explicaciones necesarias, en particular por lo que respecta a la estructura molecular, si ha lugar deberá adjuntarse una descripción adecuada del método de síntesis. Cuando los productos no puedan definirse más que por su método de preparación, éste deberá detallarse lo suficiente como para caracterizar un producto constante en cuanto a su composición y a sus efectos.

c) Los medios de identificación, que podrán describirse en forma de las técnicas completas que se siguen para la obtención del producto, y en forma de las pruebas que deben efectuarse sistemáticamente.

d) Los controles de pureza se describirán en función del conjunto de impurezas previsible, especialmente de las que puedan producir efectos nocivos y, de ser necesario, de aquéllas que, teniendo en cuenta la asociación de sustancias que sean objeto de la solicitud, puedan influir negativamente en la estabilidad del medicamento o perturbar los resultados analíticos.

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

f) Cuando se utilicen materias de origen animal, se describirán las medidas necesarias para asegurar la ausencia de agentes potencialmente patógenos.

g) Cualquier precaución especial que deba tomarse para la conservación del material de partida y, de ser necesario, el período máximo de almacenamiento antes de un nuevo análisis.

3.º Caracteres fisicoquímicos que pueden modificar la biodisponibilidad.

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

- Forma cristalina y coeficientes de solubilidad.
- Dimensión de las partículas, en su caso tras pulverización.
- Estado de solvatación.
- Coefficiente de reparto aceite/agua.

La Comisión Nacional de Evaluación de Medicamentos Veterinarios podrá solicitar también los valores de pK y pH, si estima que esta información es indispensable.

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

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

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

1.º Cuando se usen bancos de células, deberá demostrarse que las características de las células se han mantenido inalteradas en los países empleados para la producción y posteriormente.

2.º Los materiales de inóculo, los bancos de células, el suero o plasma y demás materias de origen biológico así como siempre que sea posible, los materiales de partida de los que se hayan obtenido deberán someterse a pruebas para comprobar que estén libres de agentes adventicios.

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

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

Entre los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización de puesta en el mercado en cumplimiento de lo dispuesto en los apartados 9 y 10 del artículo 15, deberán incluirse aquellos que se refieran a los controles que hayan podido efectuarse con productos que se hallen en una fase intermedia del proceso de fabricación, con objeto de garantizar la constancia de las características tecnológicas y del proceso de fabricación.

Tales pruebas serán indispensables para comprobar la adecuación de la especialidad farmacéutica a la fórmula en los casos excepcionales en que el solicitante proponga, para probar el producto final terminado, un método analítico que no incluya la determinación de la totalidad de los principios activos (o de aquellos com-

ponentes de excipiente sometidos a las mismas exigencias que los principios activos).

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

E. Pruebas de control del producto terminado.

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

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

Entre los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización de puesta en el mercado, en cumplimiento de lo dispuesto en los apartados 9 y 10 del artículo 15, deberán incluirse aquéllos que se refieran a los controles efectuados en el producto acabado en el momento de la aprobación. Dichos controles se presentarán con arreglo a las siguientes prescripciones.

Las disposiciones de las monografías generales de la Farmacopea Europea o, en su defecto, de la Farmacopea Española, se aplicarán a todos los productos definidos en ellas.

Si se emplean métodos de prueba y límites distintos de los mencionados en las monografías de la Farmacopea Europea o, en su defecto, de la Farmacopea Española, deberá demostrarse que, en caso de someterlo a prueba conforme a estas monografías, el producto terminado cumpliría los requisitos cualitativos de la farmacopea aplicable a la forma farmacéutica de que se trate.

1.º Caracteres generales del producto terminado.

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

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

Además, las formas farmacéuticas sólidas que deban administrarse por vía oral, serán sometidas a estudios «in vitro» de la liberación y la velocidad de disolución del principio o principios activos; dichos estudios se efectuarán igualmente en caso de otro tipo de administración si la Comisión Nacional de Evaluación de Medicamentos Veterinarios lo estima necesario.

2.º Identificación y determinación del principio o principios activos.

La identificación y la determinación del principio o principios activos se efectuarán bien sobre una muestra representativa del lote de fabricación, bien sobre un determinado número de dosis analizadas aisladamente.

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

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

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

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

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

3.º Identificación y determinación de los componentes del excipiente o excipientes serán objeto, como mínimo, de pruebas de identificación.

La técnica presentada para la identificación de los colorantes deberá permitir la verificación de que figuran en la relación del anexo II.

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

4. Pruebas de inocuidad.

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

F. Pruebas de estabilidad.

Los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización de puesta en el mercado de acuerdo con los apartados 6 y 9 del artículo 15, se presentarán con arreglo a las indicaciones siguientes:

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

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

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

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

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

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

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

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

PARTE 2

Estudio de la inocuidad y los residuos

Los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización de puesta en el mercado conforme a lo dispuesto en el apartado 10 del artículo 15, se presentarán con arreglo a las siguientes indicaciones.

Las autoridades sanitarias del Estado velarán porque las pruebas se realicen de conformidad con los principios de las prácticas correctas de laboratorio.

PARTE 2 A

Pruebas de inocuidad

CAPITULO I

Realización de las pruebas

1. Introducción.

La documentación relativa a la inocuidad deberá poner de manifiesto:

1. La toxicidad potencial del medicamento y los efectos peligrosos o negativos que pudieran producirse en el animal en las condiciones de uso propuestas; estos efectos se valorarán en función de la gravedad del proceso patológico de que se trate.

2. Los posibles efectos nocivos para el hombre de los residuos del medicamento veterinario o sustancia presentes en productos alimenticios que procedan de

animales tratados y los inconvenientes que puedan crear dichos residuos en la transformación industrial de los productos alimenticios.

3. Los riesgos potenciales que puedan resultar de la exposición del hombre al medicamento, por ejemplo durante la administración de éste al animal.

4. Los posibles riesgos para el medio ambiente debidos al uso del medicamento.

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

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

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

2. Farmacología.

Los estudios farmacológicos resultan fundamentales para poner en evidencia los mecanismos de producción de los efectos terapéuticos del medicamento. Por consiguiente, los estudios farmacológicos realizados con especies de animales de destino y de experimentación, se incluirán en la parte 3: estudios preclínicos y clínicos.

Sin embargo, los estudios farmacológicos también pueden ser de utilidad para el análisis de los fenómenos toxicológicos. Además si un medicamento provoca un efecto farmacológico exento de toxicidad o bien el efecto se logra con dosis inferiores a las necesarias para producir toxicidad, habrá que tener en cuenta dicho efecto farmacológico a la hora de evaluar la inocuidad del producto.

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

3. Toxicidad.

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 en el hombre.
- Las dosis convenientes para el estudio de la administración repetida.

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

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

Con el fin de reducir el número de animales utilizados y su sufrimiento, se están poniendo a punto continuamente nuevos protocolos para llevar a cabo la prueba

de toxicidad por dosis única. Se aceptarán los estudios realizados de acuerdo con estos nuevos procedimientos si están debidamente validados, así como aquéllos conformes a directrices establecidas y reconocidas internacionalmente.

2. Toxicidad por administración continuada.

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

Cuando se trate de sustancias o medicamentos que vayan a administrarse únicamente a animales no destinados a la producción de alimentos, en principio será suficiente el estudio de la toxicidad por administración continuada en una especie animal de experimentación. Este estudio podrá sustituirse por un estudio realizado en el animal 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 extensión y la duración de los ensayos, así como las dosis escogidas.

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

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

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

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

3. Tolerancia en el animal de destino.

Se describirá detalladamente cualquier signo de intolerancia que se observe durante el estudio realizado con la especie de destino, de conformidad con los requisitos de la sección B del capítulo I de la parte 3. Se indicará el estudio, la especie y la raza de que se trate, así como la dosis a la que se manifiesta la intolerancia. Se incluirá también cualquier alteración fisiológica imprevista.

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

a) Estudio de los efectos en la reproducción.

El estudio tiene como fin detectar posibles alteraciones de la función reproductora en el macho o en la hembra, o la existencia de efectos nocivos para la prole

tras la administración del medicamento o sustancia objeto de la investigación:

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

La evaluación de los efectos sobre la función reproductora se basará en la fertilidad, la gestación y el comportamiento materno, en la lactancia, el crecimiento y el desarrollo de la primera generación filial desde la concepción hasta la madurez, y en el desarrollo de la segunda generación filial hasta el destete.

b) Estudio de la toxicidad embrionaria y fetal, incluida la teratogenicidad.

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

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

5. Mutagenicidad.

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

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

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

6. Carcinogenicidad.

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

a) Si ésta presenta una estrecha analogía química con sustancias cancerígenas conocidas.

b) Si, durante la prueba de mutagenicidad, la sustancia ha producido alguna manifestación que indique una posible carcinogenicidad.

c) Si, durante la prueba de toxicidad, la sustancia ha provocado signos sospechosos.

Deberá tenerse en cuenta el estado de los conocimientos científicos en el momento en que se presente

la solicitud para diseñar el estudio de carcinogenicidad y valorar sus resultados.

7. Excepciones.

Se deberá estudiar la absorción sistémica de los medicamentos de uso tópico en la especie animal de destino. Si se demuestra que dicha absorción es despreciable, se podrán omitir las pruebas de toxicidad por administración continuada, el estudio de los efectos tóxicos en la función reproductora y el estudio de carcinogenicidad, a menos que:

- a) Se prevea la ingestión del medicamento por parte del animal en las condiciones de uso establecidas.
- b) El medicamento pueda entrar en contacto con productos alimenticios procedentes del animal tratado (preparados intramamarios).

4. Otros requisitos.

1. Inmunotoxicidad.

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

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

2. Propiedades microbiológicas de los residuos.

a) Efectos potenciales sobre la flora intestinal humana.

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

b) Efectos potenciales sobre los microorganismos utilizados en la transformación industrial de productos alimenticios. En algunos casos puede resultar necesario efectuar pruebas para determinar si los residuos pueden dificultar los procesos técnicos de transformación industrial de productos alimenticios.

3. Observaciones sobre el uso terapéutico en seres humanos.

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

5. Ecotoxicidad.

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

2. La evaluación de la ecotoxicidad será obligatoria en toda solicitud de autorización de puesta en el mercado

de un medicamento veterinario distinta de las solicitudes presentadas conforme al apartado 10 del artículo 15.

3. Por lo general, la evaluación se llevará a cabo en dos fases.

En la primera fase, el investigador deberá evaluar las posibilidades de que el producto, los principios activos o los metabolitos entren en contacto con el medio ambiente. Tendrá en cuenta para ello:

a) La especie de destino y la pauta de uso propuesta (por ejemplo, medicación colectiva o individual).

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

c) La posibilidad de que el producto, los principios activos o sus metabolitos pasen de los animales tratados al medio ambiente mediante excreción, y la persistencia de las excretas.

d) La eliminación de los desechos o del producto que no haya sido utilizado.

4. En la segunda fase, el investigador valorará la necesidad de estudiar más a fondo los efectos del producto en determinados ecosistemas, teniendo en cuenta el grado de exposición del producto al medio ambiente y la información sobre las propiedades fisicoquímicas, farmacológicas o toxicológicas del compuesto, obtenida mediante los demás ensayos y pruebas que establece la presente disposición.

5. Cuando proceda, se requerirá una investigación complementaria sobre:

(a) El destino y el comportamiento en el suelo.

(b) El destino y el comportamiento en el agua y en el aire.

(c) Los efectos en los organismos acuáticos.

(d) Los efectos en los organismos distintos del organismo del animal de destino.

Estos estudios complementarios deberán realizarse de acuerdo con los tests de protocolos establecidos en la normativa comunitaria sobre sustancias peligrosas reflejada en España, en el Reglamento sobre declaración de sustancias y clasificación, envasado y etiquetado de sustancias peligrosas, aprobado por Real Decreto 2216/1985, de 23 de octubre, y sucesivas modificaciones o, donde un punto concreto no esté adecuadamente cubierto por estos protocolos, de acuerdo con otros internacionalmente reconocidos sobre los medicamentos veterinarios, los principios activos o los metabolitos excretados, según proceda. El número y el tipo de pruebas, así como los criterios de evaluación dependerán del estado de los conocimientos científicos en el momento en que se efectúe la solicitud.

CAPITULO II

Presentación de los datos y documentos

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

(a) Una introducción en la que se defina el objeto, junto con los datos bibliográficos apropiados.

(b) La identificación detallada de la sustancia objeto de estudio, con inclusión de los datos siguientes:

- 1.º Denominación común internacional (DCI).
- 2.º Nombre de la Unión internacional de Química Pura y Aplicada (UIQPA).
- 3.º Número del Chemical Abstract Service (CAS).
- 4.º Clasificación terapéutica y farmacológica.
- 5.º Sinónimos y abreviaturas.
- 6.º Fórmula estructural.
- 7.º Fórmula molecular.

- 8.º Peso molecular.
- 9.º Grado de impurezas.
10. Composición cualitativa y cuantitativa de las impurezas.
11. Descripción de las propiedades físicas.
12. Punto de fusión.
13. Punto de ebullición.
14. Presión de vapor.
15. Solubilidad en el agua y en los solventes orgánicos expresada en g/l, con indicación de la temperatura.
16. Densidad.
17. Espectro de refracción, rotación, etc.

(c) Un plan experimental detallado que justifique la eventual ausencia de determinadas pruebas anteriormente citadas, una descripción de los métodos seguidos, de los aparatos y materiales utilizados, de la especie, raza o estirpe de los animales, de su origen, de su número y de las condiciones de alojamiento y alimentación, precisando, entre otros datos, si están exentos de gérmenes patógenos específicos (SPF)

(d) Todos los resultados obtenidos, ya sean favorables o desfavorables. Los datos originales deberán ser lo suficientemente detallados para permitir una evaluación crítica, al margen de la interpretación del autor. Se podrán añadir ilustraciones a los resultados, a título de explicación.

(e) Un análisis estadístico de los resultados, cuando así lo exija la programación de las pruebas, y de la discrepancia entre los datos.

(f) Una discusión objetiva de los resultados conseguidos que proporcione conclusiones sobre la inocuidad de la sustancia, sobre los márgenes de seguridad en el animal de experimentación y en el animal de destino y los posibles efectos secundarios sobre el campo de aplicación, sobre las dosis eficaces y las posibles incompatibilidades.

(g) Una descripción pormenorizada y una minuciosa discusión de los resultados del estudio de la inocuidad de los residuos en los productos alimenticios y de su importancia en la evaluación de los riesgos potenciales que implican los residuos para el hombre. Se adjuntará a la discusión una serie de propuestas que garanticen que la aplicación de criterios internacionalmente reconocidos excluye cualquier peligro para el hombre [por ejemplo, dosis de efecto nulo en los animales, propuestas para la elección del factor de seguridad y la ingesta diaria aceptable (IDA)].

(h) Una discusión detallada de todos los riesgos para las personas que preparen el medicamento o lo administren a los animales, acompañada de las medidas adecuadas para reducir dichos riesgos.

(i) Una discusión detallada de los posibles riesgos para el medio ambiente debidos al uso del medicamento veterinario en las condiciones prácticas propuestas, acompañado de las sugerencias pertinentes para reducir dichos riesgos.

(j) Toda la información necesaria para que el clínico conozca en la mayor medida posible la utilidad del producto de que se trate. Se añadirán las indicaciones referentes a los efectos secundarios y al posible tratamiento de las reacciones tóxicas agudas en el animal al que se ha de administrar el medicamento.

(k) Un informe pericial que contenga un análisis crítico pormenorizado de la información anteriormente mencionada, realizado de acuerdo con el estado de los conocimientos científicos en el momento en que se efectúe la solicitud, junto con un resumen detallado de todos los resultados de las pruebas de inocuidad pertinentes y referencias bibliográficas precisas.

PARTE 2 B

Estudio de los residuos

CAPITULO I

Realización de las pruebas

1. Introducción.

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

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

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

1. En qué grado y cuánto tiempo persisten los residuos del medicamento veterinario o sus metabolitos en los tejidos del animal tratado o en los productos alimenticios procedentes de éste.

2. Que es posible establecer, con el fin de prevenir cualquier riesgo para la salud del consumidor de productos alimenticios procedentes de animales tratados o los inconvenientes en la transformación industrial de aquéllos, un período de supresión razonable que pueda respetarse en las condiciones prácticas de cría.

3. Que existen métodos analíticos prácticos que permitan comprobar de forma sistemática el cumplimiento del período de supresión.

2. Metabolismo y cinética de los residuos.

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

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

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

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

Se describirá la distribución del medicamento en el animal 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 eliminación del producto en el animal de destino y se identificarán y caracterizarán los metabolitos principales.

2. Depleción de los residuos.

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

Se determinará la cantidad de residuos presentes en el animal de experimentación en distintos momentos

después de la última administración del medicamento, utilizando para ello métodos físicos, químicos o biológicos adecuados; se indicará el procedimiento técnico así como la fiabilidad y sensibilidad del método empleado.

3. Método de análisis sistemático de detección de residuos.

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

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

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

- a) Especificidad.
- b) Exactitud, incluyendo sensibilidad.
- c) Precisión.
- d) Límite de detección.
- e) Límite de cuantificación.
- f) Practicabilidad y aplicabilidad en condiciones normales de laboratorio.
- g) Susceptibilidad a las interferencias.

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

CAPITULO II

Presentación de los datos y documentos

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

(a) Una introducción en la que se defina el objeto, junto con los datos bibliográficos apropiados.

(b) La identificación detallada del producto, con inclusión de los datos siguientes:

- 1.º Composición.
- 2.º Pureza.
- 3.º Identificación del lote.
- 4.º Relación con el producto terminado.
- 5.º Actividad específica y pureza radiológica de las sustancias marcadas.
- 6.º Posición de los átomos marcados en la molécula.

(c) Un plan experimental detallado que justifique la eventual ausencia de determinadas pruebas citadas anteriormente, una descripción de los métodos seguidos, de los aparatos y materiales utilizados, de la especie, raza o estirpe de los animales, de su origen, de su número y de las condiciones de alojamiento y alimentación.

(d) Todos los resultados obtenidos, ya sean favorables o desfavorables. Los datos originales deberán ser lo suficientemente detallados para permitir una evaluación crítica, al margen de la interpretación del autor. Se podrán añadir ilustraciones a los resultados.

(e) Un análisis estadístico de los resultados, cuando así lo exija la programación de las pruebas, y de la discrepancia entre los datos.

(f) Una discusión objetiva de los resultados conseguidos. Se incluirán los límites máximos propuestos para el residuo de principios activos contenidos en el producto, especificando el residuo marcador y los tejidos orgánicos de destino. Asimismo, se propondrá un período de supresión que garantice la ausencia de residuos potencialmente perjudiciales para los consumidores en los productos alimenticios procedentes de los animales tratados.

(g) Un informe pericial final que contenga un análisis crítico pormenorizado de la información anteriormente mencionada, realizado de acuerdo con el estado de los conocimientos científicos en el momento en que se efectúe la solicitud, junto con un resumen detallado de todos los resultados del estudio de los residuos y referencias bibliográficas precisas.

PARTE 3

Estudios preclínicos y clínicos

Los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización de puesta en el mercado de conformidad en el apartado 10 del artículo 15, se presentarán con arreglo a lo dispuesto en los capítulos I, II, III y siguientes.

CAPITULO I

Requisitos preclínicos

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

A) Farmacología.

1. Farmacodinamia.

El estudio farmacodinámico deberá efectuarse siguiendo dos planteamientos distintos.

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

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

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

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

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

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

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

principio activo, este último deberá ser objeto de un minucioso estudio previo.

2. Farmacocinética.

Por lo general, los datos farmacocinéticos básicos de una sustancia activa nueva tienen utilidad clínica. La farmacocinética tiene dos áreas principales:

1.º La farmacocinética descriptiva que permite determinar los parámetros básicos como el aclaramiento corporal, el volumen o volúmenes de distribución, el tiempo medio de permanencia, etc.

2.º La utilización de dichos parámetros en el estudio de la relación entre la posología, la concentración plasmática y tisular y los efectos farmacológicos, terapéuticos o tóxicos.

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

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

Biodisponibilidad/bioequivalencia.

Se realizarán los estudios pertinentes sobre la biodisponibilidad para determinar la bioequivalencia en los casos siguientes: para comparar la nueva formulación de un producto con la existente; para comparar un nuevo modo o vía de administración con uno ya establecido, y en todos los casos mencionados en los incisos del párrafo a) del artículo 15.10 del presente Real Decreto.

B) Tolerancia en la especie animal de destino.

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

El medicamento se administrará al menos por la vía recomendada.

C) Resistencia.

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

CAPITULO II

Requisitos clínicos

I. Principios generales.

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

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

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

Quando se trate de un medicamento veterinario utilizado fundamentalmente como estimulante de la producción, se prestará especial atención: al rendimiento del producto animal; a la calidad del mismo (calidades organolépticas, nutritivas, higiénicas y tecnológicas); a la eficacia nutritiva y al crecimiento del animal, y al estado general de salud del animal.

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

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

(a) Bien porque el medicamento de que se trate esté indicado en casos tan poco comunes que razonablemente no quepa esperar del solicitante unos datos exhaustivos.

(b) Bien porque no se pueda facilitar una información exhaustiva en el estado de los conocimientos científicos del momento.

2. La concesión de la autorización de puesta en el mercado podrá quedar supeditada solamente al cumplimiento de las siguientes condiciones:

(a) El medicamento de que se trate se suministrará sólo por prescripción veterinaria y, en determinados casos, se administrará exclusivamente bajo estricto control veterinario.

(b) El prospecto y cualquier otra información deberán indicar al veterinario que la información disponible sobre el medicamento en determinados aspectos —que se especificarán— es, por el momento incompleta.

II. Realización de los ensayos.

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

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

Antes de empezar cualquier ensayo, será necesario obtener y acreditar documentalmente el consentimiento

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

En la prueba, las disposiciones del apartado 7 del artículo 74, sobre etiquetado, se tendrán en cuenta.

CAPITULO III

Datos y documentos

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

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

1. Relación de las observaciones preclínicas.

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

- (a) Las pruebas que pongan de manifiesto las acciones farmacológicas;
- (b) Las pruebas que evidencien los mecanismos farmacológicos responsables del efecto terapéutico.
- (c) Las pruebas que demuestren los principales procesos farmacocinéticos.

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

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

- (a) Un resumen.
- (b) Un plan experimental detallado con la descripción de los métodos, aparatos y material utilizados, la identificación de los animales, su especie, su edad, peso, sexo, número y raza o linaje, la dosificación vía y pauta de administración.
- (c) Una discusión objetiva de los resultados obtenidos, cuando proceda.
- (d) Una discusión objetiva de los resultados obtenidos que proporcione conclusiones sobre la inocuidad y la eficacia del producto.

Deberá explicarse la omisión total o parcial de datos.

2. Relación de las observaciones clínicas.

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

Los datos se facilitan de la siguiente manera:

- (a) Nombre, dirección, función y cualificación del investigador responsable.
- (b) Lugar, fecha en que se realiza el tratamiento; nombre y dirección del propietario de los animales.
- (c) Pormenores del protocolo de prueba que incluyan una descripción del método empleado, con los aspectos que garanticen el carácter aleatorio y ciego, la vía y pauta de administración, la dosificación, la identificación de los animales de experimentación, la especie, raza o linaje, la edad, el peso, el sexo y el estado fisiológico.

(d) Método de cría y alimentación, con indicación de la composición de los alimentos y de la naturaleza y cantidad de todos los aditivos que contengan los alimentos.

(e) Historia clínica (con toda la información posible), aparición y evolución de enfermedades intercurrentes.

(f) Diagnóstico y métodos empleados.

(g) Síntomas y gravedad de la enfermedad, de acuerdo con criterios convencionales, si ello fuera posible.

(h) Identificación detallada de la formulación utilizada en el ensayo clínico.

(i) Dosificación del medicamento, modo y vía de administración, posología y, en su caso, precauciones que se hayan tomado durante la administración (duración de la inyección, etc.).

(j) Duración del tratamiento y período de observación posterior.

(k) Todos los datos sobre los medicamentos que se hayan administrado durante el período de observación (además del medicamento objeto de estudio), bien simultáneamente al producto en estudio, en cuyo caso se detallarán las interacciones observadas.

(l) Todos los resultados de los ensayos clínicos (incluyendo los resultados desfavorables o negativos) junto con una exposición de las observaciones clínicas y los resultados de las pruebas objetivas de actividad (análisis de laboratorio, pruebas funcionales) necesarios para evaluar la solicitud; se describirán las técnicas que se hayan empleado y se explicarán las variaciones de los resultados (por ejemplo, variantes metodológicas, diferencias individuales o influencia de la meditación); la comprobación del efecto farmacodinámico en el animal no bastará por sí sola para justificar conclusiones sobre el efecto terapéutico.

(m) Toda la información relativa a cualquier efecto involuntario observado, nocivo o no, así como las medidas consiguientes que se hayan adoptado; en la medida de lo posible, se investigará la relación causa-efecto.

(n) Efectos en la producción de los animales (por ejemplo, puesta de huevos, producción de leche y función reproductora).

(o) La incidencia en la calidad de los productos alimenticios procedentes de animales tratados, en particular cuando se trate de medicamentos empleados para estimular la producción.

(p) Una conclusión sobre cada caso individual, o colectivo cuando el tratamiento lo haya sido.

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

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

3. Resumen y conclusiones de las observaciones clínicas.

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

(a) El número de testigos, el número de animales tratados, de forma individual o colectiva, y un desglose según la especie, raza o linaje, edad y sexo.

(b) El número de animales cuyo estudio haya sido interrumpido antes del final, y los motivos de dicha interrupción.

(c) Para los animales testigo, la información siguiente:

- 1.º Si no han sido sometidos a tratamiento.
- 2.º Si han recibido un placebo.

3.º Si han recibido otro medicamento autorizado de efecto conocido.

4.º Si han recibido el principio activo, objeto de estudio según otra formulación o por otra vía.

(d) La frecuencia de los efectos secundarios observados.

(e) Observaciones relativas a la incidencia sobre la producción (por ejemplo, puesta de huevos, producción de leche, función reproductora y calidad del producto alimenticio).

(f) Los datos sobre los animales de experimentación que presenten susceptibilidades particulares en razón de su edad, modo de cría, alimentación o destino, o cuyo estado fisiológico o patológico requiera una atención especial.

(g) Un análisis estadístico de los resultados, cuando así lo exija la programación de los ensayos.

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

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

4. Informe pericial final.

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

TITULO II

Requisitos relativos a los medicamentos veterinarios inmunológicos

PARTE 4

Ensayos analíticos (físicoquímicos, biológicos o microbiológicos), de los medicamentos veterinarios inmunológicos

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

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

sustituirse por una referencia precisa a la farmacopea en cuestión:

A) Composición cualitativa y cuantitativa.

Los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización de puesta en el mercado, según lo dispuesto en el apartado 3 del artículo 15, se presentarán con arreglo a las siguientes disposiciones.

1. Composición cualitativa.

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

- El principio o principios activos.
- Los componentes de los adyuvantes.
- El componente o componentes del excipiente, cualquiera que sea su naturaleza o la cantidad utilizada. Incluyendo los conservantes, estabilizantes, emulgentes, colorantes, correctores del sabor, agentes aromáticos, marcadores, etc.

d) Los componentes de la forma farmacéutica administrada a los animales.

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

2. Sin perjuicio de lo dispuesto en el apartado 3 del artículo 15, se entenderá por «terminología usual» para la designación de los componentes de los medicamentos veterinarios inmunológicos:

a) Cuando se trate de productos que figuren en la Farmacopea Europea, Española o, en su defecto, en la Farmacopea nacional de uno de los Estados miembros, la denominación principal de la monografía correspondiente, que será obligatoria para todas estas sustancias, con referencia a la farmacopea de que se trate.

b) Para los restantes productos, la denominación común internacional recomendada por la Organización Mundial de la Salud, que podrá ir acompañada de otra denominación común o, en su defecto, de la denominación científica exacta; los productos que carezcan de denominación común internacional o de denominación científica exacta se designarán mediante referencia a su origen y modo de obtención, completándose estos datos con cualquier otra observación de utilidad, si ello fuere necesario.

c) Para las materias colorantes, la designación por el indicativo «E» que les atribuye la normativa comunitaria relativa a las materias que pueden añadirse a los medicamentos para su coloración, que figuran en el anexo II.

3. Composición cuantitativa.

Para proporcionar la «composición cuantitativa» de los principios activos de un medicamento veterinario inmunológico, será preciso especificar siempre se sea posible el número de microorganismos, el contenido proteínico específico, la masa, el número de UI o unidades de actividad biológica, bien por dosis o por unidad de volumen, y, respecto al adyuvante y los componentes del excipiente, la masa o el volumen de cada uno de ellos, teniendo en cuenta debidamente lo especificado en la sección B a continuación.

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

Las unidades de actividad biológica de las que no existan datos publicados se expresarán de forma que se proporcione información inequívoca sobre la actividad

de los ingredientes, por ejemplo exponiendo el efecto inmunológico en que se basa el método de determinación de la dosis.

4. Desarrollo farmacéutico.

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

B) Descripción del método de preparación del producto terminado.

La descripción del método de preparación que, conforme a lo establecido en el apartado 4 del artículo 15, deberá acompañar a la solicitud de autorización de puesta en el mercado, se redactará de forma que proporcione una descripción adecuada de la naturaleza de las operaciones efectuadas.

Con este fin, dicha descripción deberá incluir como mínimo:

a) Las diversas fases de la fabricación (incluyendo los procesos de purificación), de forma que pueda evaluarse la reproducibilidad del proceso de fabricación y de los riesgos de efectos negativos sobre los productos terminados, como la contaminación microbiológica.

b) En caso de fabricación continua, información completa sobre las medidas adoptadas para garantizar la homogeneidad y la constancia de cada lote de producto terminado.

c) Las sustancias que no puedan recuperarse a lo largo de la fabricación.

d) Datos sobre la mezcla, con la composición cuantitativa de todas las sustancias utilizadas.

e) La indicación de la fase de fabricación en la que se toman muestras para realizar controles durante el proceso.

C) Producción y control de los materiales de partida.

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

En el caso de: un principio activo que no esté descrito en la Farmacopea Europea ni en la Farmacopea Española, o de un principio activo descrito en la Farmacopea Europea o en la Farmacopea Española, si se prepara siguiendo un método que pueda dejar impurezas no mencionadas en la monografía de la farmacopea y cuya calidad no pueda ser controlada convenientemente por esta monografía.

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

En los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización de puesta en el mercado con arreglo

a los apartados 9 y 10 del artículo 15, deberán figurar los resultados de las pruebas relativas al control de calidad de todos los componentes utilizados. Estos datos y documentos se presentarán con arreglo a las prescripciones siguientes.

1. Materiales de partida inscritos en las farmacopeas.

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

Para los restantes productos, se exigirá la observancia de la Farmacopea Española, en relación con los productos que se fabriquen en España.

A efectos del cumplimiento de lo dispuesto en el apartado 9 del artículo 15, será suficiente la conformidad de los componentes respecto a las prescripciones de la Farmacopea Europea o de las Farmacopeas Españolas. En estos casos, la descripción de los métodos de análisis podrá sustituirse por una referencia detallada a la farmacopea de que se trate.

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

En todos los casos, los colorantes deberán reunir los requisitos referentes a las materias que pueden añadirse a los medicamentos para su coloración, que figuran en la Orden de 13 de octubre de 1988, por la que se aprueban las normas de pureza para los colorantes autorizados para su uso en la elaboración de diversos productos alimenticios.

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 puesta en el mercado. Si se utilizan pruebas distintas de las mencionadas en la farmacopea, deberá probarse que las materias primas responden a las exigencias de calidad de dicha farmacopea.

En aquellos casos en que la especificación u otras disposiciones incluidas en una monografía de la Farmacopea Europea o de la Farmacopea Española no sea suficiente para garantizar la calidad del producto, se podrán exigir especificaciones más apropiadas al responsable de la puesta en el mercado del producto.

Las autoridades sanitarias del Estado informarán de ello a las autoridades responsables de la farmacopea de que se trate. El responsable de la puesta en el mercado del producto comunicará a las autoridades responsables de dicha farmacopea, los pormenores de la pretendida insuficiencia y las especificaciones adicionales que se hayan aportado.

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

2. Materiales de partida no inscritos en una farmacopea.

1. Materiales de partida de origen biológico.

La descripción se presentará en forma de monografía. Siempre que sea posible, la producción de vacunas se basará en un sistema de lote de inóculo y en bancos de células reconocidos. En caso de producción de medi-

cañmentos veterinarios inmunológicos consistentes en sueros, se indicará el origen, el estado sanitario general y la situación inmunológica de los animales productores; se utilizarán fuentes definidas de material de origen.

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

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

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

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

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

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

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

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

2. Materiales de partida de origen no biológico.

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

- a) El nombre del material de partida que cumpla los requisitos del apartado 2 de la sección A irá acompañado por sus sinónimos comerciales o científicos.
- b) La descripción del material de partida, establecida de forma similar a la utilizada en las descripciones de la Farmacopea Europea.
- c) La función del material de partida.
- d) Métodos de identificación.
- e) La pureza se describirá en relación con la cantidad total de impurezas previsibles, especialmente las que puedan tener un efecto nocivo, cuando sea necesario, las que puedan afectar negativamente a la estabilidad del medicamento o distorsionar los resultados analíticos, teniendo en cuenta la combinación de sustancias a que se refiere la aplicación. Se indicará una breve descripción de las pruebas realizadas para establecer la pureza de cada lote del material de partida.

f) Cualquier precaución que pueda ser necesaria durante el almacenamiento del material de partida y, en su caso, su período de validez.

D) Pruebas de control efectuadas durante la producción.

1. Los datos y documentos que se adjunten a una solicitud de autorización de puesta en el mercado con arreglo a los puntos 9 y 10 del artículo 15, incluirán en particular, datos relativos a las pruebas de control que se realicen con los productos intermedios, a fin de comprobar la constancia del proceso de producción y del producto final.

2. En caso de vacunas inactivadas o destoxificadas, la inactivación o destoxificación se comprobarán durante cada tanda de producción inmediatamente después de realizar el proceso de inactivación o destoxificación.

E) Pruebas de control del producto terminado.

Los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización de puesta en el mercado, en cumplimiento de lo dispuesto en los puntos 9 y 10 del artículo 15, deberán incluir aquellos que se refieran a los controles efectuados con el producto terminado. Cuando haya monografías adecuadas, si se utilizan métodos de prueba y límites distintos de los mencionados en las monografías de la Farmacopea Europea o, en su defecto, de la Farmacopea Española, deberá demostrarse que el producto terminado, si se sometiera a prueba con arreglo a estas monografías, cumpliría los requisitos de calidad establecidos en dicha farmacopea para la forma farmacéutica correspondiente. La solicitud de autorización de puesta en el mercado presentará una relación de estas pruebas que se realizarán con muestras representativas de cada lote del producto terminado. Se indicará la frecuencia de las pruebas que no se realicen con cada lote. Se indicarán también límites para la aprobación.

1. Características generales del producto terminado.

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

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

2. Identificación y determinación del principio o principios activos.

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

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

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

En ciertos casos excepcionales en que la determinación de los principios activos, por ser muy numerosos o estar presentes sólo en pequeñísimas proporciones, requiera investigaciones muy complejas y difíciles de realizar en cada lote de fabricación, podrá omitirse la determinación de uno o más principios activos en el producto terminado, con la condición expresa de que

estas determinaciones se efectúen en fases intermedias del proceso de producción que estén lo más cerca posible del final de dicho proceso. Esta excepción no podrá extenderse a la caracterización de dichas sustancias. Esta técnica simplificada deberá completarse con un método de evaluación cuantitativa que permita comprobar que el medicamento veterinario inmunológico corresponde a su fórmula, después de su comercialización.

3. Identificación y determinación de los adyuvantes.

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

4. Identificación y determinación de los componentes de excipiente.

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

La técnica propuesta para la identificación de los colorantes deberá permitir la verificación de que dichos colorantes figuran en el anexo II.

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

5. Pruebas de inocuidad.

Aparte de los resultados presentados con arreglo a la parte 5 del presente anexo, deberán indicarse datos sobre las pruebas de inocuidad. Estas pruebas consistirán preferentemente en estudios de sobredosificación realizadas 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.

6. Pruebas de esterilidad y pureza.

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

7. Inactivación.

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

8. Humedad residual.

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

9. Constancia entre lotes.

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

F) Pruebas de estabilidad.

Los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización de puesta en el mercado de acuerdo con los apartados 6 y 9 del artículo 15, se presentarán con arreglo a las indicaciones siguientes.

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

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

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

Si un producto terminado tiene que reconstituirse previamente a su administración, deberán indicarse los porcentajes relativos a los períodos de validez propuestos para el producto reconstituido según las instrucciones de uso. Deberán presentarse datos que justifiquen el período de validez propuesto para el producto reconstituido.

PARTE 5

Estudio de la inocuidad

A) Introducción.

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

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

2. Los datos y documentos que acompañen a la solicitud de autorización de puesta en el mercado con arreglo al apartado 10 del artículo 15, se presentarán de acuerdo con los requisitos de la siguiente sección B.

3. Las pruebas de laboratorio se realizarán de acuerdo con los principios de buenas prácticas de laboratorio.

B) Requisitos generales.

1. Las pruebas de inocuidad se realizarán en la especie de destino.

2. La dosis utilizada consistirá en la cantidad de producto cuyo uso se recomiende y que contenga la máxima actividad o título considerado en la solicitud.

3. Las muestras utilizadas para las pruebas de inocuidad se tomarán de un lote o lotes producidos con arreglo al proceso de fabricación descrito en la solicitud de autorización de puesta en el mercado.

C) Pruebas de laboratorio.

1. Inocuidad de la administración de una sola dosis.

El medicamento veterinario inmunológico se administrará a la dosis recomendada y por todas las vías de administración recomendadas a animales de cada especie y categoría en las que se prevea utilizarlo, incluyendo animales de la edad mínima de administración. Los animales se observarán y examinarán para detectar signos de reacciones sistémicas y locales. Cuando corresponda, estos estudios incluirán exámenes detallados

microscópicos y macroscópicos del lugar de la inyección realizados tras la muerte del animal. Se registrarán otros criterios objetivos, como la temperatura rectal y mediciones de la producción.

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

2. Inocuidad de una sola administración de una sobredosis.

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

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

3. Inocuidad de la administración repetida de una sola dosis.

Podrá ser necesario administrar repetidamente una sola dosis para poner de manifiesto los posibles efectos adversos inducidos por dicha administración. Estas pruebas se realizarán con las categorías más sensibles de la especie de destino, utilizando la 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 sistémicas y locales. Se registrarán otros criterios objetivos, como la temperatura rectal y mediciones de la producción.

4. Examen de la función reproductora.

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

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

5. Examen de las funciones inmunológicas.

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

6. Requisitos especiales para las vacunas vivas.

1.º Transmisión de la cepa de la vacuna.

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

2.º Distribución en el animal vacunado.

Se investigará la presencia del microorganismo en las heces, orina, leche, huevos y secreciones orales, nasales y de otro tipo. Además, podrá ser necesario realizar estudios sobre la distribución de la cepa de la vacuna

en el cuerpo, prestando especial atención a los lugares favoritos de replicación del microorganismo. En caso de vacunas vivas de enfermedades zoonóticas bien conocidas destinadas a animales productores de alimentos, será obligatorio realizar estos estudios.

3.º Reversión a la virulencia de vacunas atenuadas.

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

4.º Propiedades biológicas de la cepa de la vacuna.

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

5.º Recombinación o redistribución genómica de las cepas.

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

7. Estudio de los residuos.

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

Asimismo, en caso de vacunas vivas de enfermedades zoonóticas, podrá ser necesario determinar los residuos en el lugar de la inyección, además de los estudios descritos en el apartado 2.º anterior.

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

8. Interacciones.

Se indicará cualquier interacción conocida con otros productos.

D) Estudios de campo.

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

E) Ecotoxicidad.

El objetivo del estudio de la ecotoxicidad de un medicamento veterinario inmunológico consiste en evaluar los efectos nocivos que pueda ocasionar al medio ambiente el uso del producto, así como señalar las medidas de precaución que puedan ser necesarias para reducir tales riesgos.

Será obligatorio realizar una evaluación de la ecotoxicidad en el caso de cualquier solicitud de autorización de puesta en el mercado de un medicamento veterinario

inmunológico, salvo cuando se trate de solicitudes presentadas con arreglo al apartado 10 del artículo 15.

Esta evaluación deberá realizarse normalmente en dos fases.

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

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

Cuando las conclusiones de la primera fase indiquen la posible exposición del medio ambiente al producto, el solicitante pasará a la segunda fase y evaluará la posible ecotoxicidad del producto. Con este objetivo, se tendrá en cuenta la amplitud y duración de la exposición del medio ambiente al producto y la información sobre las propiedades fisicoquímicas, farmacológicas o toxicológicas del compuesto que se haya obtenido durante la realización de las demás pruebas exigidas en virtud del presente Real Decreto. Cuando sea necesario, se realizarán estudios complementarios sobre el impacto del producto (suelo, agua, aire, sistemas acuáticos, organismo distintos al de destino).

Estos estudios complementarios se realizarán de acuerdo con los tests de protocolos, establecidos en la normativa comunitaria sobre sustancias peligrosas recogida en España, en el Reglamento sobre declaración de sustancias y clasificación, envasado y etiquetado de sustancias peligrosas, aprobado por Real Decreto 2216/1985, de 23 de octubre, y sucesivas modificaciones o, donde un punto concreto no esté adecuadamente cubierto por estos protocolos, de acuerdo con otros reconocidos internacionalmente relativos a los medicamentos veterinarios inmunológicos, los principios activos o los metabolitos excretados, según corresponda. El número y el tipo de las pruebas y los criterios para evaluarlas dependerán del estado de la ciencia en el momento en que se presente la solicitud.

PARTE 6

Pruebas de la eficacia

A) Introducción.

1. El objetivo de las pruebas descritas en esta Parte consiste en demostrar o confirmar la eficacia del medicamento veterinario inmunológico. Todas las declaraciones realizadas por el solicitante en relación con las propiedades, efectos y utilización del producto deberán estar plenamente justificadas por los resultados de pruebas específicas incluidos en la solicitud de autorización de puesta en el mercado.

2. Los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización de puesta en el mercado con arreglo a lo dispuesto en el apartado 10 del artículo 15, deberán ajustarse a las siguientes disposiciones.

3. Todos los ensayos clínicos veterinarios se realizarán con arreglo a un protocolo de prueba pormenorizado que deberá consignarse por escrito antes de

iniciar el ensayo. Durante la elaboración de todo protocolo de prueba y a lo largo de la realización de ésta, se tendrá en cuenta en todo momento, el bienestar de los animales de experimentación, aspecto que será objeto de supervisión veterinaria.

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

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

5. En la prueba, las disposiciones del apartado 7 del artículo 74, sobre etiquetado, se tendrán en cuenta.

B) Requisitos generales.

1. La selección de las cepas de la vacuna deberá basarse en datos epizooticos.

2. Las pruebas de eficacia realizadas en el laboratorio deberán ser pruebas controladas, con animales testigo no tratados.

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

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

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

3. La eficacia de un medicamento veterinario inmunológico deberá demostrarse en relación con cada categoría de cada especie 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 tengan sobre la eficacia de una vacuna los anticuerpos adquiridos pasivamente y los procedentes de la madre. Cualquier declaración relativa a la aparición y duración de la protección deberá basarse en datos procedentes de estas pruebas.

4. Deberá demostrarse la eficacia de cada uno de los componentes de los medicamentos veterinarios inmunológicos que sean multivalentes o asociados. Si se recomienda que el producto se administre en asociación con otro medicamento veterinario al mismo tiempo que éste, será necesario demostrar su compatibilidad.

5. Siempre que un producto forme parte de un esquema de vacunación recomendado por el solicitante, deberá demostrarse el efecto inductor o de recuerdo o la aportación del producto a la eficacia del conjunto del esquema.

6. Las dosis que deberá utilizarse será aquella cantidad de producto cuya utilización se recomiende y que contenga la actividad o concentración mínima para la que se presente la solicitud.

7. Las muestras utilizadas en las pruebas de la eficacia se tomarán de un lote o lotes producidos con arreglo al proceso de fabricación descrito en la solicitud de autorización de puesta en el mercado.

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

C) Pruebas de laboratorio.

1. En principio, la demostración de la eficacia deberá realizarse en condiciones de laboratorio perfectamente controladas mediante una prueba de provocación tras la administración del medicamento veterinario inmunológico al animal de destino en las condiciones de uso recomendadas. En la medida de lo posible, las condiciones en que se realizará la prueba de provocación deben ser similares a las condiciones naturales de la infección, por ejemplo respecto a la cantidad de microorganismos de provocación y la vía de administración.

2. A ser posible, deberá especificarse y documentarse el mecanismo inmunológico (humoral/mediado por células, inmunoglobulinas generales/locales) que se desencadene tras la administración del medicamento veterinario inmunológico a los animales de destino siguiendo la vía de administración recomendada.

D) Pruebas de campo.

1. Salvo casos justificados, los resultados de las pruebas de laboratorio deberán complementarse con datos procedentes de pruebas de campo.

2. Si las pruebas de laboratorio no pueden demostrar la eficacia, podrá aceptarse la realización exclusiva de pruebas de campo.

PARTE 7

Datos y documentos relativos a las pruebas de inocuidad y a la eficacia de medicamentos veterinarios inmunológicos

A) Introducción.

Como en cualquier trabajo científico, el expediente de los estudios de inocuidad y eficacia incluirá una introducción en la que se definirá el objeto y se indicarán las pruebas que se hayan realizado de acuerdo con las partes 5 y 6, así como un resumen con referencias bibliográficas. Deberá indicarse y discutirse la omisión de cualquier prueba o ensayo recogido en las partes 5 y 6.

B) Estudios de laboratorio.

Deberán presentarse los siguientes datos y documentos de cada estudio:

- (1) Resumen.
- (2) Denominación del organismo que ha realizado los estudios.
- (3) Protocolo experimental detallado con una descripción de los métodos, equipo y materiales utilizados, datos como la especie, raza o estirpe de los animales, categorías de los animales, su procedencia, identificación y número, condiciones de alojamiento y alimentación (especificando aspectos como si estaban exentos de patógenos específicos o de anticuerpos específicos, o la naturaleza y cantidad de los eventuales aditivos presentes en la alimentación), dosis, vía, plan y fechas de administración, descripción de los métodos estadísticos utilizados.
- (4) En el caso de los animales testigo, si han recibido un placebo o si no han recibido ningún tratamiento.
- (5) Todas las observaciones generales e individuales y los resultados obtenidos (con medias y desviaciones típicas), tanto si son favorables como desfavorables. Los datos deben describirse con el suficiente detalle como para permitir la evaluación crítica de los resultados, inde-

pendientemente de la interpretación que haya realizado el autor. Los datos primarios se presentarán en forma de cuadros. A guisa de explicación e ilustración, los resultados podrán ir acompañados por reproducciones de registros, microfotografías, etc.

(6) La naturaleza, frecuencia y duración de los efectos secundarios observados.

(7) El número de animales retirados de los estudios antes de la terminación de éstos; causas de dicha retirada.

(8) Análisis estadístico de los resultados, cuando lo exija el programa de la prueba, y diferencias entre los datos.

(9) Aparición y curso de cualquier enfermedad intercurrente.

(10) Todos los detalles relativos a los medicamentos (distintos del producto de ensayo), cuya administración haya sido necesaria durante el estudio.

(11) Discusión objetiva de los resultados obtenidos, de la que se deduzcan conclusiones sobre la inocuidad y eficacia del producto.

C) Estudios de campo.

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

- (1) Resumen.
- (2) Nombre, dirección función y calificación del investigador encargado.
- (3) Lugar y fecha de administración, nombre y dirección del propietario del animal o animales.
- (4) Datos del protocolo, con una descripción de los métodos, equipos y materiales utilizados; con aspectos como la vía de administración, el programa de administración, la dosis, las categorías de animales, la duración de la observación, la respuesta serológica y otras investigaciones realizadas con los animales tras la administración.
- (5) En caso de animales testigo, si éstos han recibido un placebo o no han recibido ningún tratamiento.
- (6) Identificación de los animales tratados y testigo (colectiva o individual, según convenga), como especie, raza o estirpe, edad, peso, sexo, estado fisiológico.
- (7) Breve descripción del método de cría y alimentación, especificando la naturaleza y cantidad de los eventuales aditivos incluidos en la alimentación.
- (8) Todos los datos relativos a las observaciones, producción de los animales y resultados (con medias y desviación típica); se indicarán los datos individuales cuando se hayan realizado pruebas y medidas con distintos individuos.
- (9) Todas las observaciones y resultados de los estudios, tanto si han sido favorables como desfavorables, con una declaración completa de las observaciones y resultados de las pruebas objetivas de actividad requeridas para evaluar el producto; habrá que especificar las técnicas utilizadas y explicar la significación de cualquier variación en los resultados.
- (10) Efecto en la producción de los animales (por ejemplo, puesta de huevos, producción de leche, función reproductora).
- (11) Número de animales retirados de los estudios antes de la terminación de éstos y causa de dicha retirada.
- (12) Naturaleza, frecuencia y duración de los efectos secundarios observados.
- (13) Aparición y curso de cualquier enfermedad intercurrente.
- (14) Todos los datos relativos a los medicamentos (distintos del producto en estudio), que se han administrado antes o a la vez que el producto problema o

durante el período de observación; datos de las posibles interacciones observadas.

(15) Discusión objetiva de los resultados obtenidos, de la que se deduzcan conclusiones sobre la inocuidad y eficacia del producto.

D) Conclusiones generales.

Se indicarán las conclusiones generales sobre todos los resultados de las pruebas y ensayos realizados con arreglo a las partes 5 y 6. Dichas conclusiones contendrán una discusión objetiva de todos los resultados obtenidos y llevarán a una conclusión sobre la inocuidad y eficacia del medicamento veterinario inmunológico.

E) Bibliografía.

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

ANEXO II

Relación de materias colorantes autorizados para la coloración de los medicamentos

Número	Denominación
E 100	Curcumina.
E 101	Laftoflavina (Riboflayina).
E 102	Tartrazina.
E 104	Amarillo de quinoleína.
E 110	Amarillo naranja S.
E 120	Cochinilla, ácido carminico, rojo carmín.
E 122	Azorrubina, carmoisina.
E 123	Amaranto.
E 124	Rojo cochinilla A, Punzó 4R.
E 127	Eritrosina.
E 131	Azul patente V.
E 132	Indigotina (carmín índigo)
E 140	Clorofilas.
E 141	Complejos cúpricos de las clorofilas y clorofilinas.
E 142	Verde ácido brillante BS (verde lisamina).
E 150	Caramelo.
E 151	Negro brillante BN.
E 153	Carbón medicinal vegetal.
E 160	Carotenoides:
	a) Alfa-beta-gamma-caroteno.
	b) Bixina, norbixina (bija, anato).
	c) Capsantina, capsorrubina.
	d) Licopeno.
	e) Beta-apo-8 carotenal (C 30).
	f) Ester etílico del ácido beta-apo-8' carotenoico (C 30).
E 161	Xantofilas:
	a) Flavoxantina.
	b) Luteína.
	c) Criptoxantina.
	d) Rubixantina.
	e) Violaxantina.
	f) Rodoxantina.
	g) Cantaxantina.
E 162	Rojo de remolacha, betanina.
E 163	Antocianinas.
E 170	Carbonato de calcio.
E 171	Bióxido de titanio.
E 172	Oxidos e hidróxidos de hierro.
E 173	Aluminio.
E 174	Plata.
E 175	Oro.

5654 REAL DECRETO 110/1995, de 27 de enero, por el que se establece normas sobre medicamentos homeopáticos veterinarios.

La Comunidad Europea ha promulgado mediante la Directiva 92/74/CEE, del Consejo, de 22 de diciembre, por la que se amplía el ámbito de aplicación de la Directiva 81/851/CEE relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre medicamentos veterinarios y por la que se adoptan disposiciones complementarias para los medicamentos homeopáticos veterinarios.

El objetivo de dicha Directiva es someter los medicamentos homeopáticos al régimen general de los medicamentos veterinarios. En particular, se establece un régimen especial de autorización y registro simplificado de aquellos medicamentos homeopáticos veterinarios destinados a animales de compañía y exóticos, cuyos productos no se destinen al consumo humano, que se comercialicen sin una acción terapéutica especial y no presenten riesgo para dichos animales.

Mediante el presente Real Decreto se transpone al ordenamiento jurídico interno la Directiva 92/74/CEE. Este Real Decreto se dicta, consultados los sectores afectados, de acuerdo con lo dispuesto en el artículo 149.1.16.ª de la Constitución que atribuye al Estado la competencia exclusiva en materia de legislación de productos farmacéuticos. Asimismo, se fundamenta en lo dispuesto en el artículo 40.5 y 6 y en la disposición adicional cuarta de la Ley 14/1986, General de Sanidad, y en los artículos 43 al 50 y disposiciones concordantes de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, cuya disposición final autoriza al Gobierno para que apruebe los reglamentos y normas para la aplicación y desarrollo de dicha ley.

En su virtud, a propuesta de los Ministros de Agricultura, Pesca y Alimentación y de Sanidad y Consumo, de acuerdo con el Consejo de Estado y previa deliberación del Consejo de Ministros en su reunión del día 27 de enero de 1995,

DISPONGO:

Artículo 1. Definiciones.

1. A los efectos del presente Real Decreto, se entenderá por medicamento homeopático veterinario, todo medicamento veterinario obtenido a partir de productos, sustancias o compuestos denominados cepas homeopáticas, con arreglo a un procedimiento de fabricación homeopático descrito en la Real Farmacopea Española, en la Farmacopea Europea o, en su defecto, en una farmacopea utilizada de forma oficial en un Estado miembro de la Comunidad Europea.

2. Un medicamento homeopático veterinario podrá igualmente contener varias cepas homeopáticas.

Artículo 2. Ambito de aplicación.

1. El presente Real Decreto será de aplicación a los medicamentos homeopáticos para uso veterinario.

2. Los medicamentos homeopáticos, representados por una fórmula magistral veterinaria, se regirán por lo que se establece en el Real Decreto 109/1995, de 27 de enero, sobre medicamentos veterinarios. En lo que respecta al tiempo de espera, cuando el contenido del principio activo esté presente en una concentración igual o inferior a una parte por millón, dicho tiempo de espera quedará reducido a cero.

3. Los medicamentos contemplados en los apartados precedentes deberán identificarse haciendo figurar en su etiquetado la mención «medicamento homeopático para uso veterinario», con caracteres claros y legibles.