

## I

(Actos cuya publicación es una condición para su aplicabilidad)

**DIRECTIVA 2001/82/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO**

**de 6 de noviembre de 2001**

**por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos veterinarios**

EL PARLAMENTO EUROPEO Y EL CONSEJO DE LA UNIÓN EUROPEA,

Visto el Tratado constitutivo de la Comunidad Europea, y en particular su artículo 95,

Vista la propuesta de la Comisión,

Visto el dictamen del Comité Económico y Social <sup>(1)</sup>,

De conformidad con el procedimiento establecido en el artículo 251 del Tratado <sup>(2)</sup>,

Considerando lo siguiente:

(1) La Directiva 81/851/CEE del Consejo, de 28 de septiembre de 1981, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre medicamentos veterinarios; la Directiva 81/852/CEE del Consejo, de 28 de septiembre de 1981 <sup>(3)</sup>, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre las normas y protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos y clínicos en materia de pruebas de medicamentos veterinarios <sup>(4)</sup>; la Directiva 90/677/CEE del Consejo, de 13 de diciembre de 1990, por la que se amplía el ámbito de aplicación de la Directiva 81/851/CEE relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre medicamentos veterinarios y por la que se establecen disposiciones adicionales para medicamentos veterinarios inmunológicos <sup>(5)</sup>; la Directiva 92/74/CEE del Consejo, de 22 de septiembre de 1992, 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 <sup>(6)</sup>, han sido modificadas en diversas ocasiones y de forma sustancial. Conviene, en aras de una mayor racionalidad y claridad, proceder a la codificación de dichas Directivas reagrupándolas en un texto único.

(2) Toda la regulación en materia de producción y de distribución de medicamentos veterinarios debe tener como objetivo esencial la salvaguarda de la salud pública.

(3) Sin embargo, dicho fin debe ser alcanzado por medios que no pueden frenar el desarrollo de la industria y los intercambios de medicamentos en el seno de la Comunidad.

(4) En la medida en que los Estados miembros poseen ya determinadas disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre medicamentos veterinarios, éstas divergen en principios esenciales. Dichas disposiciones tienen por efecto trabar los intercambios de medicamentos en el seno de la Comunidad y tienen una incidencia directa en el funcionamiento del mercado interior.

(5) Importa, en consecuencia, eliminar dichas trabas y, para alcanzar dicho objetivo, es necesaria una aproximación de las disposiciones de las que se trata.

(6) Desde el punto de vista de la salud pública y la libre circulación de los medicamentos veterinarios es necesario que las autoridades competentes tengan a su disposición toda la información útil sobre medicamentos veterinarios autorizados, en forma de resúmenes aprobados de las características de los productos.

(7) Con la excepción de los medicamentos sujetos al procedimiento comunitario centralizado de autorización de la Comunidad establecido por el Reglamento (CEE) n° 2309/93 del Consejo, de 22 de julio de 1993, 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 <sup>(7)</sup>, las autorizaciones de comercialización de un medicamento veterinario concedida por la autoridad competente de un Estado miembro han de ser aceptadas, por las autoridades competentes de los demás Estados miembros, a no ser que existan motivos graves para suponer que la autorización del medicamento veterinario puede presentar un riesgo para la salud humana o animal o para el

<sup>(1)</sup> DO C 75 de 15.3.2000, p. 11.

<sup>(2)</sup> Dictamen del Parlamento Europeo de 3 de julio de 2001 (no publicado aún en el Diario Oficial) y Decisión del Consejo de 27 de septiembre de 2001.

<sup>(3)</sup> DO L 317 de 6.11.1981, p. 1. Directiva cuya última modificación la constituye la Directiva 2000/37/CE de la Comisión (DO L 139 de 10.6.2000, p. 25).

<sup>(4)</sup> DO L 317 de 6.11.1981, p. 16. Directiva cuya última modificación la constituye la Directiva 1999/104/CE de la Comisión (DO L 3 de 6.1.2000, p. 18).

<sup>(5)</sup> DO L 373 de 31.12.1990, p. 26.

<sup>(6)</sup> DO L 297 de 13.10.1992, p. 12.

<sup>(7)</sup> DO L 214 de 24.8.1993, p. 1. Reglamento modificado por el Reglamento (CE) n° 649/98 de la Comisión (DO L 88 de 24.3.1998, p. 7).

- medio ambiente. En caso de discrepancias entre Estados miembros acerca de la calidad, la seguridad o la eficacia de un medicamento, el Comité de medicamentos veterinarios adjunto a la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos deberá llevar a cabo a nivel comunitario una evaluación científica de la cuestión que conduzca a una decisión única sobre los puntos litigiosos, vinculante para los Estados miembros interesados. Tal decisión deberá adoptarse siguiendo un procedimiento rápido que garantice una estrecha colaboración entre la Comisión y los Estados miembros.
- (8) A tal fin, conviene establecer un Comité de medicamentos veterinarios dependiente de la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos establecida por el Reglamento (CEE) n° 2309/93.
- (9) La presente Directiva no constituye más que una etapa en la realización del objetivo de la libre circulación de medicamentos veterinarios. A tal efecto resultarán necesarias nuevas medidas, teniendo en cuenta la experiencia adquirida, en particular en el seno del citado Comité de medicamentos veterinarios, con el fin de eliminar los obstáculos a la libre circulación que todavía subsisten.
- (10) Los alimentos medicamentosos no entran en el ámbito de aplicación de la presente Directiva, pero, tanto por razones de salud pública como económicas, es necesario prohibir la utilización de medicamentos no autorizados para la fabricación de alimentos medicamentosos.
- (11) Las nociones de nocividad y de efecto terapéutico sólo pueden ser examinadas en relación recíproca y sólo tienen una significación relativa apreciada en función del estado de avance de la ciencia y teniendo en cuenta el destino del medicamento. Los documentos e informaciones que deban ser adjuntados a la solicitud de autorización de comercialización deben demostrar que el beneficio conexo a la eficacia prevalece sobre los riesgos potenciales. En caso negativo, la solicitud debe ser rechazada.
- (12) La autorización de comercialización deberá ser rechazada cuando el efecto terapéutico del medicamento falta o está insuficientemente justificado y la noción de efecto terapéutico debe ser entendida como el efecto prometido por el fabricante.
- (13) La autorización de comercialización deberá ser asimismo rechazada en el caso en que el tiempo de espera indicado sea insuficiente para eliminar los peligros que presenten los residuos para la salud.
- (14) Antes de que se pueda conceder la autorización de comercialización de un determinado medicamento veterinario inmunológico, el fabricante debe demostrar su capacidad para garantizar de manera continua la conformidad de los lotes.
- (15) Las autoridades competentes deben estar facultadas para prohibir el uso de un medicamento veterinario inmunológico cuando las reacciones inmunológicas de los animales tratados vayan a interferir con las actividades de algún programa nacional o comunitario para el diagnóstico, la erradicación o el control de enfermedades de los animales.
- (16) Es prioritario indicar muy claramente a quienes utilizan medicamentos homeopáticos el carácter homeopático de los mismos y ofrecerles garantías suficientes en cuanto a su calidad y su inocuidad.
- (17) Las normas referentes a la fabricación, al control y a las inspecciones de los medicamentos homeopáticos veterinarios deben ser armonizadas, a fin de permitir la circulación en toda la Comunidad de medicamentos seguros y de buena calidad.
- (18) Dadas las especiales características de los medicamentos homeopáticos, como son la débil concentración de principios activos y las dificultades para aplicarles la metodología estadística convencional, parece conveniente prever un procedimiento de registro simplificado especial para los medicamentos homeopáticos tradicionales que se comercialicen sin una indicación terapéutica y en una forma farmacéutica y una dosificación que no presenten riesgo alguno para el animal.
- (19) En el caso de los medicamentos homeopáticos veterinarios que se comercialicen con indicaciones terapéuticas o en una presentación que pudiera originar riesgos con respecto al efecto terapéutico esperado, deberán aplicarse las normas habituales para la autorización de comercialización de los medicamentos veterinarios. Sin embargo, a los Estados miembros se les debe permitir la aplicación de normas específicas para evaluar los resultados de los ensayos tendentes a demostrar la seguridad y la eficacia de dichos medicamentos destinados a los animales de compañía y a las especies exóticas, siempre que tales normas sean notificadas a la Comisión.
- (20) Para proteger mejor la salud humana o animal y evitar la duplicidad de esfuerzos mientras se estudien las solicitudes de autorización de comercialización de los medicamentos veterinarios, los Estados miembros deberán preparar de forma sistemática informes de evaluación respecto de todos los medicamentos veterinarios que hayan autorizado, e intercambiar dichos informes previa solicitud. Además, cualquier Estado miembro debe poder suspender el estudio de una solicitud de autorización de comercialización de un medicamento veterinario que esté tramitándose en otro Estado miembro con vistas al reconocimiento de la decisión que adopte este último Estado miembro.
- (21) A fin de facilitar la circulación de los medicamentos veterinarios y de evitar que los controles efectuados en

- un Estado miembro sean nuevamente hechos en otro Estado miembro, existen motivos para hacer aplicables a los medicamentos veterinarios condiciones mínimas de fabricación y de importación procedentes de terceros países y de concesión de autorizaciones respectivas.
- (22) Deben garantizar la calidad de los medicamentos veterinarios producidos en la Comunidad, exigiendo que se cumplan los principios de las prácticas correctas de fabricación de los medicamentos, con independencia de su destino final.
- (23) Deben tomarse medidas para que los distribuidores de medicamentos veterinarios estén autorizados por los Estados miembros y mantengan registros adecuados.
- (24) Las normas y protocolos para la ejecución de las pruebas de los medicamentos veterinarios son un medio eficaz para el control de éstos y, por tanto, para la salvaguarda de la salud pública, y están encaminados a facilitar la circulación de los medicamentos veterinarios si fijan normas comunes para la realización de las pruebas y la constitución de los expedientes, permitiendo a las autoridades competentes pronunciarse basándose en ensayos uniformados y en función de criterios comunes, y contribuyendo en consecuencia a evitar las divergencias de apreciación.
- (25) Es conveniente indicar con mayor precisión en qué casos no es necesario, con vistas a la obtención de una autorización de comercialización para un medicamento veterinario similar a un medicamento innovador, suministrar los resultados de las pruebas farmacológicas, toxicológicas o clínicas, velando, al mismo tiempo, por que no resulten perjudicadas las empresas innovadoras. Sin embargo, es de interés público no repetir, si no es absolutamente necesario, pruebas efectuadas sobre animales.
- (26) Una vez establecido el mercado interior, sólo podrá renunciarse a efectuar controles específicos que garanticen la calidad de los medicamentos veterinarios importados de terceros países si la Comunidad ha adoptado las medidas pertinentes para asegurarse de que en el país exportador se han llevado a cabo los controles necesarios.
- (27) Para garantizar la seguridad permanente de los medicamentos veterinarios en uso es necesario garantizar la adaptación permanente al progreso científico y técnico de los sistemas de farmacovigilancia de la Comunidad.
- (28) Con fines de protección de la salud pública, deben recogerse y evaluarse los datos pertinentes sobre efectos adversos en el ser humano relacionados con el uso de medicamentos veterinarios.
- (29) Los sistemas de farmacovigilancia deben tener en cuenta los datos disponibles sobre falta de eficacia.
- (30) Además, la recogida de información sobre reacciones adversas debidas a un uso no contemplado de un medicamento que no se ajusta al resumen de las características del producto, sobre estudios efectuados para determinar la validez del período de espera y sobre posibles problemas ambientales pueden contribuir a mejorar el control regular del buen uso de los medicamentos veterinarios.
- (31) Es necesario tener en cuenta las modificaciones resultantes de la armonización internacional de las definiciones, la terminología y el desarrollo tecnológico en el ámbito de la farmacovigilancia.
- (32) Con el uso creciente de los medios electrónicos para comunicar información sobre reacciones adversas a los medicamentos veterinarios comercializados en la Comunidad se pretende hacer posible la existencia de un único punto de notificación sobre reacciones adversas, al tiempo que se garantiza el acceso a dicha información de las autoridades competentes de todos los Estados miembros.
- (33) Interesa a la Comunidad garantizar la coherencia de los sistemas de farmacovigilancia veterinaria de los medicamentos autorizados de forma centralizada y autorizados por otros procedimientos.
- (34) Los titulares de autorizaciones previas a la comercialización deben ser responsables proactivamente de la farmacovigilancia continuada de los medicamentos veterinarios que comercializan.
- (35) Procede aprobar las medidas necesarias para la ejecución de la presente Directiva con arreglo a la Decisión 1999/468/CE del Consejo, de 28 de junio de 1999, por la que se establecen los procedimientos para el ejercicio de las competencias de ejecución atribuidas a la Comisión <sup>(1)</sup>.
- (36) Para mejorar la protección de la salud pública, es necesario especificar que los productos alimenticios de consumo humano no pueden proceder de animales que se hayan utilizado en pruebas clínicas de medicamentos veterinarios, salvo si se hubiere fijado un nivel máximo de residuos con respecto a los residuos del medicamento veterinario de que se trate, y ello según lo dispuesto en el Reglamento (CEE) n° 2377/90 del Consejo, de 26 de junio de 1990, por el que se establece un procedimiento comunitario de fijación de los niveles máximos de residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos de origen animal <sup>(2)</sup>.
- (37) La Comisión debe estar facultada para adoptar las modificaciones necesarias relativas al Anexo I a fin de adaptarlo al progreso científico y técnico.

<sup>(1)</sup> DO L 184 de 17.7.1999, p. 23.

<sup>(2)</sup> DO L 224 de 18.8.1990, p. 1. Reglamento cuya última modificación la constituye el Reglamento (CE) n° 1274/2001 de la Comisión (DO L 175 de 28.6.2001, p. 14).

(38) La presente Directiva no debe afectar a las obligaciones de los Estados miembros relativas a los plazos de transposición de las Directivas indicados en la parte B del Anexo II,

— químico, como:

los elementos, materias químicas naturales y productos químicos de transformación y de síntesis.

HAN ADOPTADO LA PRESENTE DIRECTIVA:

## TÍTULO I

### DEFINICIONES

#### Artículo 1

A efectos de la presente Directiva, se entenderá por:

#### 1. Especialidad farmacéutica:

Todo medicamento previamente elaborado, comercializado bajo una denominación especial y un determinado acondicionamiento.

#### 2. Medicamento veterinario:

Toda sustancia o combinación de sustancias que se presente como poseedora de propiedades curativas o preventivas con respecto a las enfermedades animales.

Se considerarán también medicamentos veterinarios todas las sustancias o composiciones que puedan administrarse al animal con el fin de establecer un diagnóstico médico o de restablecer, corregir o modificar las funciones fisiológicas del animal.

#### 3. Medicamento veterinario prefabricado:

Todo medicamento veterinario preparado de antemano y que no responde a la definición de las especialidades farmacéuticas, comercializado en una forma farmacéutica utilizable sin transformación.

#### 4. Sustancia:

Cualquier materia, sin distinción de origen, pudiendo ser éste:

— humano, como:

la sangre humana y sus productos derivados,

— animal, como:

los microorganismos, animales enteros, partes de órganos, secreciones animales, toxinas, sustancias obtenidas por extracción, productos derivados de la sangre, etc,

— vegetal, como:

los microorganismos, plantas, partes de plantas, secreciones vegetales, sustancias obtenidas por extracción,

#### 5. Premezcla para alimentos medicamentosos:

Todo medicamento veterinario preparado de antemano con vistas a la fabricación ulterior de alimentos medicamentosos.

#### 6. Alimentos medicamentosos:

Toda mezcla de medicamento(s) veterinario(s) y de alimento(s) preparada previamente a su comercialización y destinada a ser administrada a los animales sin transformación, en razón de las propiedades curativas o preventivas o de otras propiedades del medicamento mencionadas en el punto 2.

#### 7. Medicamento veterinario inmunológico:

Un medicamento veterinario administrado a los animales con objeto de producir una inmunidad activa o pasiva o de diagnosticar el estado de inmunidad.

#### 8. Medicamento veterinario homeopático:

Medicamento veterinario obtenido a partir de productos, sustancias o compuestos denominados cepas homeopáticas, con arreglo a un procedimiento de fabricación homeopático descrito en la Farmacopea Europea o, en su defecto, en las farmacopeas utilizadas en la actualidad de forma oficial en los Estados miembros.

Un medicamento homeopático veterinario podrá igualmente contener varios principios.

#### 9. Tiempo de espera:

Período de tiempo 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 en aplicación del Reglamento (CE) n° 2377/90.

#### 10. Reacciones adversas:

Cualquier reacción a un medicamento que sea nociva e involuntaria y que tenga lugar a dosis que se apliquen normalmente en los animales para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades, o para la modificación de funciones fisiológicas.

#### 11. Reacción adversa humana:

Cualquier reacción que sea nociva e involuntaria y que tenga lugar en un ser humano tras la exposición a un medicamento veterinario.

12. *Reacción adversa grave:*

Cualquier reacción adversa que ocasione la muerte, pueda poner en peligro la vida, ocasione una discapacidad o invalidez significativa o constituya una anomalía congénita o defecto de nacimiento, u ocasione síntomas permanentes o prolongados en los animales tratados.

13. *Reacción adversa inesperada:*

Cualquier reacción adversa cuya naturaleza, gravedad o consecuencias no sean coherentes con el resumen de las características del producto.

14. *Informe periódico de actualización en materia de seguridad:*

El informe periódico que contiene los registros a que se refiere el artículo 75.

15. *Estudio de supervisión posterior a la comercialización:*

Un estudio farmacoepidemiológico o un ensayo clínico efectuado de conformidad con los términos de la autorización previa a la comercialización y realizado con el propósito de identificar o investigar un peligro para la seguridad relativo a un medicamento veterinario autorizado.

16. *Uso no contemplado:*

El uso de un medicamento veterinario que no se ajusta al resumen de las características del producto, incluidos el uso incorrecto y el abuso grave del producto.

17. *Venta al por mayor de medicamentos veterinarios:*

Toda actividad que incluya 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 habilitadas a ejercer dicha actividad con arreglo al artículo 66.

18. *Agencia:*

La Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos creada por el Reglamento (CEE) n° 2309/93.

19. *Riesgo para la salud humana o animal o para el medio ambiente:*

Todo riesgo referido a la calidad, la seguridad y la eficacia del medicamento veterinario.

## TÍTULO II

## CAMPO DE APLICACIÓN

## Artículo 2

Las disposiciones de la presente Directiva se aplicarán a los medicamentos veterinarios destinados a ser comercializados, que sean presentados en particular en forma de medicamentos, de medicamentos veterinarios prefabricados o de premezclas para alimentos medicamentosos.

## Artículo 3

Las disposiciones de la presente Directiva no se aplicarán a:

- 1) Los alimentos medicamentosos definidos en la Directiva 90/167/CEE del Consejo, de 26 de marzo de 1990, por la que se establecen las condiciones de preparación, de puesta en el mercado y de utilización de los piensos medicamentosos en la Comunidad <sup>(1)</sup>.

Sin embargo, los alimentos medicamentosos sólo podrán ser preparados a partir de premezclas para alimentos medicamentosos que hayan recibido una autorización de conformidad con la presente Directiva.

- 2) Los medicamentos veterinarios inmunológicos inactivados elaborados a partir de organismos patógenos y de antígenos obtenidos de un animal o de animales de una misma ganadería y utilizados para el tratamiento de dicho animal o de los animales de dicha ganadería en la misma localidad.
- 3) Los medicamentos preparados en una farmacia de acuerdo con una prescripción destinada a un animal determinado denominados comúnmente fórmula magistral.
- 4) Los medicamentos preparados en una farmacia de acuerdo con las indicaciones de una farmacopea, destinado a su entrega directa al usuario final denominados comúnmente fórmula oficial.
- 5) Los medicamentos veterinarios a base de isótopos radioactivos.
- 6) Los aditivos mencionados en la Directiva 70/524/CEE del Consejo, de 23 de noviembre de 1970, sobre los aditivos en la alimentación animal <sup>(2)</sup>, e incorporados a los alimentos de los animales y los alimentos complementarios de los animales en las condiciones estipuladas por la citada Directiva.

No obstante, los Estados miembros, al aplicar la letra c) del apartado 1 del artículo 10 y el apartado 2 del artículo 10, podrán tomar en consideración los medicamentos contemplados en los puntos 3 y 4 del párrafo primero.

## Artículo 4

1. Los Estados miembros podrán disponer que la presente Directiva no se aplique a los medicamentos inmunológicos veterinarios no inactivados elaborados a partir de organismos patógenos y antígenos obtenidos de un animal o de animales de una misma ganadería y utilizados para el tratamiento de dicho animal o de los animales de dicha ganadería en la misma localidad.

<sup>(1)</sup> DO L 92 de 7.4.1990, p. 42.

<sup>(2)</sup> DO L 270 de 14.12.1970, p. 1. Directiva cuya última modificación la constituye el Reglamento (CE) n° 45/1999 de la Comisión (DO L 6 de 12.1.1999, p. 3).

2. Los Estados miembros podrán admitir en su territorio, en el caso de medicamentos veterinarios que estén destinados exclusivamente a ser utilizados por peces de acuario, pájaros de casas particulares, palomas mensajeras, animales de terrario y pequeños roedores, excepciones a lo dispuesto en los artículos 5, 7 y 8, 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.

### TÍTULO III

## COMERCIALIZACIÓN

### CAPÍTULO 1

#### Autorización de comercialización

##### Artículo 5

Ningún medicamento podrá ser comercializado en un Estado miembro hasta que la autoridad competente de dicho Estado haya emitido una autorización de comercialización conforme a la presente Directiva o hasta que se haya concedido una autorización de comercialización por la Comunidad conforme al Reglamento (CEE) n° 2309/93.

##### Artículo 6

Con el fin de que ningún medicamento veterinario pueda ser objeto de una autorización de comercialización con vistas a su administración a animales productores de alimentos, las sustancias activas en él contenidas deben figurar en los Anexos I, II o III del Reglamento (CEE) n° 2377/90.

##### Artículo 7

Cuando lo exija la situación sanitaria, un Estado miembro podrá autorizar la comercialización o la administración a animales de medicamentos veterinarios autorizados por otro Estado miembro de conformidad con las disposiciones de la presente Directiva.

##### Artículo 8

En caso de enfermedad epidémica grave, los Estados miembros podrán permitir provisionalmente la utilización de medicamentos inmunológicos veterinarios sin autorización de comercialización, a falta del medicamento adecuado y tras haber informado a la Comisión acerca de las condiciones detalladas de utilización.

##### Artículo 9

Ningún medicamento veterinario podrá ser administrado a los animales sin que se haya concedido la autorización de comercialización, salvo que se trate de las pruebas de medicamentos veterinarios mencionados en la letra j) del apartado 3 del artículo 12, aceptados por las autoridades nacionales competentes después de una notificación o autorización de conformidad con la legislación nacional en vigor.

### Artículo 10

1. Cuando no existen medicamentos autorizados para una dolencia especialmente para evitar un sufrimiento inaceptable a los animales de que se trate, los Estados miembros podrán autorizar, excepcionalmente, que se administre a un animal o un pequeño número de animales de una explotación concreta, por el veterinario mismo o bajo su responsabilidad:

a) un medicamento veterinario autorizado en el Estado miembro en cuestión, en virtud de la presente Directiva o del Reglamento (CEE) n° 2309/93, 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 la letra a) no existe, un medicamento autorizado para uso humano en el Estado miembro en cuestión, en virtud de la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano <sup>(1)</sup> o en virtud del Reglamento (CEE) n° 2309/93;

o

c) si el medicamento contemplado en la letra b) no existiere y dentro de los límites que se deriven de la legislación del Estado miembro en cuestión, un medicamento veterinario preparado al momento por una persona autorizada para ello por la normativa nacional, con arreglo a una prescripción veterinaria.

A efectos del párrafo primero la expresión «a un animal o a un pequeño número de animales de una explotación concreta» incluye igualmente a los animales de compañía y debe interpretarse de forma más flexible para las especies animales menores o exóticas que no sean productoras de alimentos.

2. Lo dispuesto en el apartado 1 se aplicará siempre y cuando el medicamento, si se administrara a animales productores de alimentos, contenga exclusivamente sustancias contenidas en un medicamento veterinario autorizado para animales destinados a la alimentación humana en el Estado miembro en cuestión y que el veterinario responsable fije un tiempo de espera adecuado para los animales productores de alimentos.

A no ser que el medicamento utilizado indique un período de espera para las especies de que se trate, el período de espera especificado no deberá ser inferior a:

7 días:	para los huevos
7 días:	para la leche
8 días:	para la carne de aves de corral y mamíferos, la grasa y los menudillos incluidos
500 grados-día:	para la carne de pescado.

<sup>(1)</sup> Véase la página 67 del presente Diario Oficial.

En el caso de los medicamentos homeopáticos veterinarios en los que el contenido del principio activo esté presente en una concentración igual o inferior a una parte por millón, el tiempo de espera contemplado en el párrafo segundo quedará reducido a cero.

#### Artículo 11

El veterinario deberá llevar un registro de todas las informaciones pertinentes, durante la aplicación de las disposiciones del artículo 10, 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, a fines de inspección, por un período de al menos tres años. Los Estados miembros pueden extender esta obligación a animales no productores de alimentos.

#### Artículo 12

1. Para la concesión de una autorización de comercialización de un medicamento veterinario no prevista en el procedimiento establecido por el Reglamento (CEE) n° 2309/93, se deberá presentar una solicitud ante la autoridad competente del Estado miembro en cuestión.

2. La autorización de comercialización únicamente puede ser concedida a aquellos solicitantes que se encuentren establecidos en la Comunidad.

3. A la solicitud deberán adjuntarse los datos y los documentos siguientes, presentados de acuerdo con el Anexo I:

- a) nombre o razón social y domicilio o sede social del solicitante y, en su caso, del fabricante o de los fabricantes implicados, así como la indicación de las instalaciones donde se lleve a cabo la fabricación;
- b) 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);
- c) composición cualitativa y cuantitativa 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;
- d) descripción del método de fabricación;
- e) indicaciones terapéuticas, contraindicaciones y reacciones adversas;
- f) 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;
- g) 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;

- h) indicación del tiempo de espera. Cuando sea necesario, 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;
  - i) 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);
  - j) resultados de las pruebas;
    - fisicoquímicas, biológicas o microbiológicas,
    - toxicológicas y farmacológicas,
    - clínicas;
  - k) un resumen de las características del producto, con arreglo a lo dispuesto en el artículo 14, y una o varias muestras o modelos a escala del medicamento veterinario en su presentación para la venta, junto con el prospecto;
  - l) un documento que atestigüe que el fabricante está autorizado a elaborar el medicamento veterinario en su país;
  - m) una copia de cada autorización previa de 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 presente Directiva, una copia del resumen de las características del producto propuesto por el solicitante de conformidad con el artículo 14 o aprobado por la autoridad competente del Estado miembro interesado de conformidad con el artículo 25, 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;
- n) en el caso de los medicamentos que contengan nuevas sustancias activas que no se mencionan en los Anexos I, II o III del Reglamento (CEE) n° 2377/90, una copia de los documentos presentados a la Comisión, de conformidad con el Anexo V de dicho Reglamento.

### Artículo 13

1. No obstante lo dispuesto en la letra j) del apartado 3 del artículo 12 y sin perjuicio de la legislación relativa a la protección de la propiedad industrial y comercial:

a) el solicitante no precisará presentar los resultados de las pruebas toxicológicas, farmacológicas y clínicas, si puede demostrar:

i) que el medicamento veterinario es esencialmente similar a un medicamento autorizado en el Estado miembro en el que se efectúa la solicitud, y que el titular de la autorización de comercialización 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 y/o clínicas contenidas en el expediente del medicamento veterinario original;

ii) o que el componente o los componentes del medicamento veterinario son sustancias cuyo uso en medicina está firmemente establecido, con una eficacia reconocida así como con un nivel aceptable de seguridad, mediante una bibliografía científica detallada;

iii) o que el medicamento veterinario es esencialmente similar a algún otro medicamento autorizado en la Comunidad, según las disposiciones comunitarias vigentes, desde seis años antes como mínimo y comercializado en el Estado miembro para el que se curse la solicitud. El citado período se elevará a diez años cuando se trate de medicamentos de alta tecnología autorizados en virtud del procedimiento establecido por apartado 5 del artículo 2 de la Directiva 87/22/CEE del Consejo <sup>(1)</sup>. Además, los Estados miembros podrán igualmente ampliar el citado período a diez años, mediante una decisión única que abarque todos los productos comercializados en sus respectivos territorios, cuando estimen que así lo exige la sanidad pública. Los Estados miembros podrán suspender la aplicación del período de seis años antes mencionado una vez agotado el plazo de la patente que ampare el medicamento 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 la documentación relativa a cada uno de los componentes.

2. El Anexo I se aplicará por analogía, cuando se presente una bibliografía científica detallada en virtud del inciso ii) de la letra a) del apartado 1.

### Artículo 14

El resumen de las características del producto contendrá los siguientes datos:

1) denominación del medicamento veterinario;

2) composición cualitativa y cuantitativa, en términos de sustancias activas 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;

3) forma farmacéutica;

4) propiedades farmacológicas y, en la medida en que esta información sea útil para fines terapéuticos, datos farmacocinéticos;

5) datos clínicos:

5.1. especies a las que va destinado el medicamento,

5.2. indicaciones de uso con indicación de las especies a las que va destinado el medicamento,

5.3. contraindicaciones,

5.4. reacciones adversas (frecuencia y gravedad),

5.5. precauciones particulares que deben tomarse durante su uso,

5.6. uso durante la gestación y lactancia,

5.7. interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción,

5.8. posología y métodos de administración,

5.9. sobredosis (síntomas, medidas de urgencia, antídotos) (en caso de ser necesario),

5.10. advertencias particulares según la especie animal,

5.11. tiempos de espera,

5.12. precauciones específicas que deberá tomar la persona que administre el medicamento a los animales;

6) datos farmacéuticos:

6.1. incompatibilidades de importancia,

6.2. período de caducidad, cuando sea necesario, tras la reconstitución del medicamento o cuando se abra por primera vez el envase,

6.3. precauciones especiales de conservación,

6.4. naturaleza y contenido del envase,

6.5. precauciones especiales que deban observarse para eliminar el medicamento no utilizado o en su caso sus residuos;

7) nombre o razón social y domicilio o sede social del titular de la autorización de comercialización.

<sup>(1)</sup> DO L 15 de 17.1.1987, p. 38. Directiva derogada por Directiva 93/41/CEE (DO L 214 de 24.8.1993, p. 40).



## Artículo 15

1. Los Estados miembros tomarán todas las disposiciones apropiadas para que los documentos e informaciones enumerados en las letras h), i), y j) del apartado 3 del artículo 12 y en el apartado 1 del artículo 13 sean elaborados y firmados por expertos que posean las cualificaciones técnicas o profesionales necesarias, antes de ser presentados a las autoridades competentes.

Dichos documentos e informaciones serán firmados por dichos expertos.

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

a) 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);

b) describir las comprobaciones que hubieran hecho de conformidad con el Anexo I, y establecer en particular:

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

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

— cuál es la toxicidad del medicamento y cuáles son las propiedades farmacológicas comprobadas;

— 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;

iii) para el clínico, si ha podido encontrar en los animales tratados con el medicamento los efectos que correspondan a las informaciones dadas por el fabricante en aplicación del artículo 12 y del apartado 1 del artículo 13, si el medicamento es bien tolerado, qué posología aconseja y cuáles son las eventuales contraindicaciones y reacciones adversas;

c) justificar el recurso eventual a la documentación bibliográfica mencionada en el inciso ii) de la letra a) del apartado 1 del artículo 13.

3. Los informes detallados redactados por los expertos formarán parte del expediente que el solicitante presente a las autoridades competentes. Se adjuntará a cada uno de estos informes un breve *curriculum vitae* de su autor.

## CAPÍTULO 2

**Disposiciones particulares aplicables a los medicamentos homeopáticos veterinarios**

## Artículo 16

1. Los Estados miembros velarán por que los medicamentos homeopáticos veterinarios que se fabriquen y comercialicen en la Comunidad se registren o autoricen con arreglo a lo dispuesto en los apartados 1 y 2 del artículo 17 y en los artículos 18 y 19. Cada Estado miembro tendrá debidamente en cuenta los registros o las autorizaciones ya expedidos por otro Estado miembro.

2. Un Estado miembro podrá abstenerse de establecer un procedimiento de registro simplificado especial de los medicamentos homeopáticos veterinarios al que se refieren los apartados 1 y 2 del artículo 17. El Estado miembro informará de ello a la Comisión. Dicho Estado miembro deberá permitir en tal caso, la utilización en su territorio de los medicamentos registrados por otros Estados miembros con arreglo a los apartados 1 y 2 del artículo 17 y al artículo 18.

## Artículo 17

1. Sólo podrán acogerse a autorización mediante un procedimiento de registro simplificado especial los medicamentos homeopáticos veterinarios que cumplan todas las condiciones que a continuación se exponen:

— estar destinados a ser administrados a animales de compañía o a especies exóticas no productoras de alimentos;

— vía de administración descrita en la farmacopea europea o, en su defecto, en las farmacopeas actualmente utilizadas oficialmente en los Estados miembros;

— ausencia de indicación terapéutica especial en la etiqueta o en cualquier información relativa al medicamento veterinario;

— grado de dilución que garantice la inocuidad del medicamento; en particular, el medicamento no deberá contener más de una parte por 10 000 de tintura madre, ni más de la centésima parte de la dosis más baja que eventualmente se emplee en medicina alopática de aquellos principios activos cuya presencia en un medicamento alopático implique la obligatoriedad de presentar receta médica.

Los Estados miembros llevarán a cabo la clasificación relativa al despacho del medicamento en el momento del registro.

2. Los criterios y las normas de procedimiento previstos en el Capítulo 3, con excepción del artículo 25, serán de aplicación por analogía al procedimiento de registro simplificado especial de los medicamentos homeopáticos veterinarios mencionados en el apartado 1, con excepción de la prueba del efecto terapéutico.

3. La prueba del efecto terapéutico no será necesaria para los medicamentos homeopáticos veterinarios registrados con arreglo al apartado 1 del presente artículo o, en su caso, admitidos según lo dispuesto en el apartado 2 del artículo 16.

#### Artículo 18

La solicitud de registro simplificado especial podrá abarcar toda una serie de medicamentos obtenidos a partir de la(s) misma(s) cepa(s) homeopática(s). A dicha solicitud se adjuntarán los documentos siguientes, a fin de demostrar, principalmente, la calidad farmacéutica y la homogeneidad de los lotes de fabricación de dichos medicamentos:

- denominación científica, u otra denominación que figure en una farmacopea, de la(s) cepa(s) homeopática(s), con mención de las distintas vías de administración, formas farmacéuticas y grados de dilución que vayan a registrarse;
- informe en el que se describa la obtención y el control de la cepa o cepas y se justifique su carácter homeopático, basándose en una bibliografía apropiada; en el caso de medicamentos homeopáticos veterinarios que contengan sustancias biológicas, una descripción de las medidas adoptadas para garantizar la eliminación de cualquier agente patógeno;
- informe sobre la fabricación y el control de cada una de las formas farmacéuticas, acompañado de una descripción de los métodos de dilución y de dinamización;
- autorización para fabricar los medicamentos de que se trate;
- copia de los registros o autorizaciones obtenidos, en su caso, para esos mismos medicamentos en otros Estados miembros;
- una o varias muestras o maquetas del envase exterior y del procesamiento primario de los medicamentos que vayan a registrarse;
- información sobre la estabilidad del medicamento.

#### Artículo 19

1. Los medicamentos homeopáticos veterinarios distintos de los contemplados en el apartado 1 del artículo 17 se autorizarán con arreglo a las disposiciones de los artículos 12 a 15 y del Capítulo 3.

2. Los Estados miembros podrán introducir o mantener en sus respectivos territorios normas específicas para las pruebas farmacológicas, toxicológicas y clínicas de los medicamentos homeopáticos veterinarios destinados a animales de compañía y a especies exóticas no productores de alimentos, distintos de los contemplados en el apartado 1 del artículo 17, con arreglo a los principios y particularidades de la medicina homeopática de cada Estado miembro.

En ese caso, el Estado miembro de que se trate notificará a la Comisión las normas específicas vigentes.

#### Artículo 20

El presente capítulo no será aplicable a los medicamentos veterinarios inmunológicos.

Las disposiciones de los títulos VI y VII serán aplicables a los medicamentos homeopáticos veterinarios.

### CAPÍTULO 3

#### Procedimiento relativo a la autorización de comercialización

#### Artículo 21

1. Los Estados miembros adoptarán todas las medidas oportunas a fin de garantizar que el procedimiento de concesión de la autorización previa de comercialización de un medicamento veterinario se complete en un plazo de doscientos diez días a partir de la presentación de una solicitud válida.

2. En caso de que un Estado miembro al que se haya presentado una solicitud de autorización de un medicamento veterinario comprobase que se está examinando ya de forma efectiva en otro Estado miembro una solicitud relativa a ese mismo medicamento veterinario, el Estado miembro de que se trate podrá decidir la suspensión del examen detenido de la solicitud con el fin de aguardar el informe de evaluación elaborado por el otro Estado miembro de conformidad con lo dispuesto en el apartado 4 del artículo 25.

El Estado miembro interesado informará tanto al otro Estado miembro como al solicitante de su decisión de suspender el examen detenido de la solicitud en cuestión. Tan pronto como el otro Estado miembro haya concluido su examen de la solicitud y tomado una decisión al respecto, enviará al Estado miembro interesado una copia de su informe de evaluación.

#### Artículo 22

Siempre que se comunique a un Estado miembro, de conformidad con la letra m) del apartado 3 del artículo 12, que otro Estado miembro ha autorizado un medicamento veterinario respecto del cual se haya presentado una solicitud de autorización en el Estado miembro interesado, dicho Estado miembro requerirá inmediatamente a las autoridades del Estado miembro que haya concedido la autorización que le transmitan el informe de evaluación a que se refiere el apartado 4 del artículo 25.

En un plazo de noventa días a partir de la recepción del informe de evaluación, el Estado miembro interesado 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 artículos 33 a 38.

#### Artículo 23

Para instruir la solicitud presentada en virtud del artículo 12 y del apartado 1 del artículo 13, la autoridad competente de un Estado miembro:

1. deberá verificar la conformidad con el artículo 12 y con el apartado 1 del artículo 13 del expediente presentado y examinar, basándose en informes elaborados por expertos, de conformidad con los apartados 2 y 3 del artículo 15, si se satisfacen las condiciones de concesión de la autorización de comercialización;
2. podrá someter el medicamento veterinario, sus materias primas y, si resultase necesario, los productos intermedios u otros componentes, al control de un laboratorio estatal o de un laboratorio designado a tal efecto, y se asegurará de que los métodos de control utilizados por el fabricante y descritos en el expediente de solicitud, de conformidad con la letra i) del apartado 3 del artículo 12 sean satisfactorios;
3. en su caso podrá exigir al solicitante que complete el expediente en lo referente a los elementos mencionados en el artículo 12 y en el apartado 1 del artículo 13. Cuando la autoridad competente alegue dicha facultad, los plazos previstos en el artículo 21 serán suspendidos hasta que hayan sido facilitados los datos complementarios requeridos. De la misma manera, dichos plazos serán suspendidos durante el tiempo dejado, en su caso, al solicitante para explicarse oralmente o por escrito;
4. podrá exigir al solicitante que suministre sustancias en cantidades necesarias para controlar el método de detección analítico propuesto por el solicitante con arreglo a la letra h) del apartado 3 del artículo 12 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.

#### Artículo 24

Los Estados miembros tomarán todas las disposiciones apropiadas a fin de que:

- a) las autoridades competentes verifiquen que los fabricantes y los importadores de medicamentos veterinarios procedentes de terceros países estén en condiciones de realizar la fabricación en la observancia de las indicaciones facilitadas en aplicación de la letra d) del apartado 3 del artículo 12 y/o de efectuar los controles según los métodos descritos en el expediente de conformidad con la letra i) del apartado 3 del artículo 12;
- b) las autoridades competentes podrán autorizar a los fabricantes y a los importadores de medicamentos veterinarios procedentes de terceros países, en casos justificados, a hacer efectuar por terceros determinadas fases de la fabricación y/o determinados controles previstos en la letra a); en dicho caso, las verificaciones de las autoridades competentes se efectuarán igualmente en dichos establecimientos.

#### Artículo 25

1. En el momento de la expedición de la autorización de comercialización, la autoridad competente del Estado miembro interesado comunicará al titular el resumen de las características del producto que haya aprobado.

2. La autoridad competente adoptará todas las medidas necesarias para que la información que figure en el resumen concuerde con la aprobada en el momento de la expedición de la autorización o posteriormente.

3. La autoridad competente remitirá a la Agencia una copia de la autorización junto con el resumen de las características del producto.

4. La autoridad competente elaborará un informe de evaluación y unos comentarios sobre el expediente por lo que se refiere a los resultados de los ensayos analíticos, farmacotológicos 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 26

1. La autorización de comercialización prevista en el artículo 5, podrá ser unida a la obligación, para el titular, de mencionar en el recipiente y/o en el 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 la letra j) del apartado 3 del artículo 12 y en el apartado 1 del artículo 13 o que, tras la comercialización, resulten de la experiencia adquirida en el empleo del medicamento veterinario.

2. La autorización podrá unirse también a la obligación de introducir una sustancia de marcado en el medicamento veterinario.

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:

- la realización de estudios complementarios tras la concesión de la autorización;
- 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 27

1. Tras la expedición de una autorización de comercialización, el titular deberá tener en cuenta, por lo que respecta a los métodos de fabricación y de control a que se refieren las letras d) e i) del apartado 3 del artículo 12, los avances científicos y técnicos e introducir las modificaciones necesarias para que el medicamento veterinario sea fabricado y controlado según métodos científicos generalmente aceptados.

Dichas modificaciones estarán supeditadas a la aprobación de la autoridad competente del Estado miembro interesado.

2. Previa solicitud de la autoridad competente, el titular de la autorización de comercialización estudiará además los métodos de detección analítica previstos en la letra h) del apartado 3 del artículo 12 y propondrá cualquier modificación que resulte necesaria para tener en cuenta el progreso científico y técnico.

3. El titular de la autorización de comercialización deberá comunicar inmediatamente a la autoridad competente cualquier nuevo elemento que pueda implicar una modificación de los datos y documentos previstos en el artículo 12 y en el apartado 1 del artículo 13 o del resumen aprobado de las características del producto. En particular, el responsable de la comercialización comunicará inmediatamente a la autoridad competente cualquier prohibición o restricción impuesta por la autoridad competente de cualquier país en que se comercialice el medicamento veterinario, y cualquier reacción adversa grave e inesperado que se dé en animales y en seres humanos.

4. El titular de autorización de comercialización deberá mantener registros de todos los efectos no deseados en animales o en seres humanos. Estos registros se conservarán durante al menos cinco años y se pondrán a disposición de las autoridades competentes a petición de éstas.

5. El titular de autorización de comercialización deberá transmitir inmediatamente a las autoridades competentes, para su autorización, cualquier modificación que se proponga hacer de los datos y documentos previstos en el artículo 12 y en el apartado 1 del artículo 13.

#### Artículo 28

La autorización será válida durante cinco años y podrá renovarse por períodos de cinco años, previa solicitud del titular presentada al menos tres meses antes de la fecha de expiración y previo examen de un informe de actualización de las informaciones presentadas anteriormente.

#### Artículo 29

La autorización no afectará a la responsabilidad de derecho común del fabricante y, en su caso, del titular de la autorización de comercialización.

#### Artículo 30

La autorización de comercialización será rechazada cuando, tras la verificación de los documentos e informaciones enumerados en el artículo 12 y en apartado 1 del artículo 13, resulte:

- a) que el medicamento veterinario es nocivo en las condiciones de empleo o indicadas en la solicitud de autorización; o
- b) 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
- c) cuando el medicamento veterinario no tenga la composición cualitativa y cuantitativa declarada; o

d) 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; o

e) que el medicamento veterinario se presente para una utilización prohibida en virtud de otras disposiciones comunitarias.

Sin embargo, en espera de las regulaciones comunitarias, las autoridades competentes 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.

La autorización será igualmente rechazada si el expediente presentado a las autoridades competentes no cumpliera las disposiciones del artículo 12, del apartado 1 del artículo 13 y del artículo 15.

### CAPÍTULO 4

#### Reconocimiento mutuo de autorizaciones

##### Artículo 31

1. Para facilitar la adopción por parte de los Estados miembros de decisiones comunes sobre la autorización de medicamentos veterinarios basándose en criterios científicos de calidad, seguridad y eficacia, y conseguir así la libre circulación de medicamentos veterinarios en la Comunidad, se crea un Comité de medicamentos veterinarios, denominado en lo sucesivo «el Comité». El Comité estará adscrito a la Agencia.

2. Además de las otras funciones que le confiera el Derecho comunitario, el Comité tendrá por misión examinar los asuntos relativos a la concesión, modificación, suspensión o retirada de la autorización de comercialización que se haya presentado de acuerdo con lo dispuesto en la presente Directiva. Podrá igualmente examinar toda cuestión relativa a las pruebas de los medicamentos veterinarios.

3. El Comité aprobará su reglamento interno.

##### Artículo 32

1. El titular de la autorización deberá asimismo, antes de presentar una solicitud de reconocimiento de una autorización de comercialización, informar al Estado miembro que haya concedido la autorización en la que se base la solicitud (en lo sucesivo, Estado miembro de referencia) que se presentará una solicitud de acuerdo con lo dispuesto en la presente Directiva, y le notificará todas las adiciones efectuadas en el expediente inicial; dicho Estado miembro podrá pedir al solicitante 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 de referencia que elabore un informe de evaluación del

medicamento de que se trate, o, si fuere necesario, que actualice el informe de evaluación existente. Dicho Estado miembro preparará el informe de evaluación o lo actualizará en un plazo de 90 días a partir de la recepción de la solicitud.

Al presentarse la solicitud con arreglo al apartado 2, el Estado miembro de referencia deberá remitir el informe de evaluación al Estado miembro o Estados miembros afectados por la solicitud.

2. Para que se pueda aceptar en uno o varios Estados miembros una autorización expedida por un Estado miembro, según los procedimientos establecidos en el presente Capítulo, el titular de dicha autorización de comercialización presentará una solicitud ante las autoridades competentes del Estado miembro o Estados miembros interesados acompañada de la información y datos a que se refiere el artículo 12, el apartado 1 de artículo 13, el artículo 14 y el artículo 25. El titular deberá acreditar que el expediente es idéntico al aceptado por el primer Estado miembro de referencia, o señalar las adiciones o modificaciones que pueda contener. En ese caso, deberá certificar que el resumen de las características del producto que él mismo propone de conformidad con el artículo 14 es idéntico al aceptado por el Estado miembro de referencia de conformidad con el artículo 25. También deberá certificar que todos los expedientes presentados dentro de este procedimiento son idénticos.

3. El titular de la autorización de comercialización comunicará a la Agencia 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 Estado miembro de referencia. Deberá enviar también a la Agencia 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.

4. Salvo en el caso excepcional a que se hace referencia en el apartado 1 del artículo 33, cada Estado miembro aceptará la primera autorización de comercialización concedida por el Estado miembro de referencia dentro de los noventa días siguientes a la recepción de la solicitud y del informe de evaluación. Informará de ello al Estado miembro de referencia, a los demás Estados miembros a los que concierna la solicitud, a la Agencia y al titular de dicha autorización de comercialización.

#### Artículo 33

1. Si un Estado miembro considera que existen motivos para pensar que la autorización de comercialización 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 de referencia, a los demás Estados miembros implicados en la solicitud y a la Agencia. El Estado miembro expondrá minuciosamente sus motivos e indicará las medidas que pueden resultar necesarias para corregir las deficiencias de la solicitud.

2. Todos los Estados miembros interesados procurarán llegar a un acuerdo sobre las medidas que deben adoptarse con respecto a la solicitud. Ofrecerán al solicitante la posibilidad de

exponer su punto de vista oralmente o por escrito. No obstante, si dentro del plazo mencionado en el apartado 4 del artículo 32, los Estados miembros no hubieren podido llegar a un acuerdo, someterán sin demora el asunto a la Agencia con el fin de someterlo luego al Comité para que se aplique el procedimiento establecido en el artículo 36.

3. Dentro del plazo previsto en el apartado 4 del artículo 32, los Estados miembros interesados proporcionarán al Comité una declaración pormenorizada de las cuestiones sobre las que no pudieron alcanzar un acuerdo y los motivos de su desacuerdo. Se facilitará al solicitante una copia de esta información.

4. En cuanto el solicitante tenga conocimiento de que se ha recurrido al Comité, le enviará sin demora una copia de la información y documentos mencionados en el apartado 2 del artículo 32.

#### Artículo 34

Cuando un medicamento veterinario haya sido objeto de varias solicitudes de autorización de comercialización presentadas de conformidad con el artículo 12, el apartado 1 del artículo 13 y el artículo 14 y los Estados miembros hayan adoptado decisiones discrepantes en relación con la autorización del medicamento, o con su suspensión o retirada, cualquier Estado miembro, la Comisión o el titular de la autorización de comercialización podrán recurrir al Comité para que se aplique el procedimiento establecido en el artículo 36.

El Estado miembro interesado, el titular de la autorización de comercialización o la Comisión deberán identificar con claridad el asunto que se somete a la consideración del Comité y, si fuere necesario, informarán de ello al titular.

Los Estados miembros y el titular de la autorización de comercialización enviarán al Comité toda la información disponible sobre el asunto.

#### Artículo 35

En casos específicos en los que estén en juego los intereses de la Comunidad, los Estados miembros, la Comisión, el solicitante o el titular de la autorización podrán recurrir al Comité para que se aplique el procedimiento establecido en el artículo 36 antes de que se llegue a una decisión acerca de una solicitud de autorización de comercialización, o acerca de la suspensión o revocación de una autorización, o de cualquier otra modificación necesaria de los términos en que esté formulada una autorización de comercialización, especialmente para tener en cuenta la información recogida de acuerdo con lo dispuesto en el título VII.

El Estado miembro interesado o la Comisión deberán identificar con claridad la cuestión que se somete a la consideración del Comité e informarán de ello al responsable de la comercialización del medicamento veterinario.

Los Estados miembros y el titular de la autorización enviarán al Comité toda la información disponible sobre la cuestión.

### Artículo 36

1. Cuando se recurra al procedimiento descrito en el presente artículo, el Comité deliberará y emitirá un dictamen motivado en un plazo de noventa días a partir de la fecha en que le fue sometida la cuestión.

No obstante, en los casos presentados al Comité con arreglo a los artículos 34 y 35, este plazo podrá prorrogarse noventa días.

En caso de urgencia, a propuesta de su presidente, el Comité podrá decidir un plazo más corto.

2. Para examinar la cuestión, el Comité podrá designar como ponente a uno de sus miembros. Podrá también nombrar expertos independientes para que le asesoren en temas específicos. Al nombrar a los expertos, el Comité definirá sus funciones y fijará una fecha límite para la realización de estas funciones.

3. En los casos a que se refieren los artículos 33 y 34, el Comité, antes de emitir su dictamen, ofrecerá al titular de la autorización de comercialización la posibilidad de presentar alegaciones orales o escritas.

En el caso a que se refiere el artículo 35, se podrá solicitar al titular de la autorización de comercialización que presente alegaciones orales o escritas.

Si lo considera conveniente, el Comité podrá invitar a cualquier otra persona a que le proporcione información sobre la materia.

El Comité podrá dejar en suspenso el plazo mencionado en el apartado 1 para que el titular de la autorización de comercialización pueda preparar sus alegaciones.

4. La Agencia informará de ello sin demora al titular de la autorización de comercialización cuando del dictamen del Comité resulte que:

- la solicitud no cumple los criterios de autorización,
  - o
- debe modificarse el resumen de las características del producto propuesto por el solicitante con arreglo al artículo 14,
  - o
- la autorización debe supeditarse a determinadas condiciones, teniéndose presentes las condiciones consideradas fundamentales para el uso seguro y eficaz del medicamento veterinario incluida la farmacovigilancia,
  - o
- debe suspenderse, modificarse o retirarse una autorización de comercialización.

En un plazo de quince días a partir de la recepción del dictamen, el titular podrá notificar por escrito a la Agencia su intención de recurrir. En este caso, comunicará los motivos detallados de su recurso a la Agencia en el plazo de sesenta

días a partir de la recepción del dictamen. En el plazo de sesenta días a partir de la recepción de los motivos del recurso, el Comité decidirá si debe revisar su dictamen, y adjuntará al informe de evaluación mencionado en el apartado 5 las conclusiones sobre el recurso.

5. En un plazo de treinta días a partir de su adopción, la Agencia presentará el dictamen definitivo del Comité a los Estados miembros, a la Comisión y al titular de la autorización de comercialización del medicamento veterinario, junto con el informe en el que se explique la evaluación del medicamento veterinario y se expongan las razones en las que se basan sus conclusiones.

En caso de que el dictamen sea favorable a la concesión de una autorización de comercialización del medicamento veterinario se adjuntarán al dictamen los siguientes documentos:

- a) un proyecto de resumen de las características del producto, tal como se indica en el artículo 14; cuando sea necesario se harán constar en éste las diferentes situaciones veterinarias existentes en los Estados miembros;
- b) en su caso, las condiciones en las que la autorización debe concederse con arreglo al apartado 4.

### Artículo 37

En un plazo de treinta días a partir de la recepción del dictamen, la Comisión preparará un proyecto de decisión respecto de la solicitud, teniendo en cuenta el Derecho comunitario.

En el caso de un proyecto de decisión que prevea la concesión de la autorización de comercialización, se adjuntarán al mismo los documentos mencionados en las letras a) y b) del párrafo segundo del apartado 5 del artículo 36.

En el caso excepcional de que el proyecto de decisión difiera del dictamen de la Agencia, la Comisión adjuntará asimismo una explicación detallada de las razones de las diferencias.

El proyecto de decisión se enviará a los Estados miembros y al solicitante.

### Artículo 38

1. Una decisión definitiva sobre la solicitud se adoptará con arreglo al procedimiento previsto en el apartado 2 del artículo 89.

2. Las normas de procedimiento del Comité permanente establecido en el apartado 1 del artículo 89 se modificarán para tener en cuenta las tareas que le corresponden de conformidad con el presente Capítulo.

Tales adaptaciones incluirán las siguientes disposiciones:

- salvo en los casos contemplados en el párrafo tercero del artículo 37, el dictamen del Comité permanente se facilitará por escrito;

- cada Estado miembro contará con veintiocho días como mínimo para enviar a la Comisión observaciones por escrito sobre el proyecto de decisión;
- cada Estado miembro podrá solicitar por escrito que el proyecto de decisión sea debatido por el Comité permanente, pormenorizando sus motivos.

En caso de que, a juicio de la Comisión, las observaciones por escrito de un Estado miembro planteen nuevas cuestiones importantes de índole científica o técnica que no se hayan abordado en el dictamen de la Agencia, el presidente interrumpirá el procedimiento y devolverá la solicitud a la Agencia para un nuevo examen.

La Comisión adoptará las medidas necesarias para la aplicación del presente apartado, de conformidad con el procedimiento establecido en el apartado 2 del artículo 89.

3. La decisión contemplada en el apartado 1 deberá enviarse a los Estados miembros a quienes concierna el asunto y al titular de la autorización de comercialización. Los Estados miembros autorizarán o retirarán la autorización de comercialización o introducirán en la autorización las modificaciones que sean necesarias para ajustarse a la decisión adoptada dentro de los treinta días siguientes a la notificación de ésta. Informarán de ello a la Comisión y a la Agencia.

#### Artículo 39

1. Toda solicitud presentada por el titular de la autorización de comercialización para modificar una autorización de comercialización concedida según lo dispuesto en el presente Capítulo deberá presentarse a todos los Estados miembros que hubieren autorizado previamente el medicamento veterinario de que se trate.

La Comisión, en consulta con la Agencia, adoptará las disposiciones adecuadas para el examen de las modificaciones introducidas en los términos de una autorización de comercialización.

Estas disposiciones incluirán un sistema de notificación o procedimientos administrativos relativos a las modificaciones de importancia menor y definirán con precisión el concepto de «modificación de importancia menor».

La Comisión adoptará dichas disposiciones por medio de un reglamento de aplicación, con arreglo al procedimiento establecido en el apartado 2 del artículo 89.

2. En caso de arbitraje sometido a la Comisión, los procedimientos establecidos en los artículos 36, 37 y 38 se aplicarán por analogía a las modificaciones de las autorizaciones de comercialización.

#### Artículo 40

1. Cuando un Estado miembro considere que la modificación de los términos de una autorización de comercialización concedida según lo dispuesto en el presente capítulo, o su suspensión o retirada, son necesarias para proteger la salud

humana o animal o el medio ambiente, someterá sin demora el asunto a la Agencia para que se apliquen los procedimientos establecidos en los artículos 36, 37 y 38.

2. Sin perjuicio de lo dispuesto en el artículo 35, 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, un Estado miembro podrá suspender la comercialización y la utilización en su territorio del medicamento veterinario de que se trate. Informará a la Comisión y a los demás Estados miembros de los motivos de dicha medida, a más tardar, el día hábil siguiente.

#### Artículo 41

Los artículos 39 y 40 se aplicarán por analogía a los medicamentos autorizados por los Estados miembros previo dictamen del Comité emitido según lo dispuesto en el artículo 4 de la Directiva 87/22/CEE antes del 1 de enero de 1995.

#### Artículo 42

1. La Agencia publicará un informe anual sobre el funcionamiento de los procedimientos descritos en el presente Capítulo que remitirá para información al Parlamento Europeo y al Consejo.

2. Antes del 1 de enero de 2001, la Comisión publicará un informe detallado sobre la aplicación de los procedimientos establecidos en el presente Capítulo y propondrá las modificaciones que sean necesarias para mejorar dichos procedimientos.

El Consejo, en las condiciones previstas en el Tratado, decidirá sobre la propuesta de la Comisión en un plazo de un año a partir de su presentación.

#### Artículo 43

Las disposiciones de los artículos 31 a 38 no se aplicarán a los medicamentos homeopáticos veterinarios contemplados en el apartado 2 del artículo 19.

### TÍTULO IV

#### FABRICACIÓN E IMPORTACIÓN

#### Artículo 44

1. Los Estados miembros tomarán todas las medidas necesarias para que la fabricación de medicamentos veterinarios en su territorio esté subordinada a la posesión de una autorización. Esta autorización de fabricación también se exigirá para los medicamentos veterinarios destinados a la exportación.

2. La autorización mencionada en el apartado 1 será exigida tanto para la fabricación total o parcial como para las operaciones de división, de envasado o de presentación.

Sin embargo, dicha autorización no será exigida para las preparaciones, divisiones, cambios en el envasado o en la presentación, en la medida en que dichas operaciones sean ejecutadas, únicamente para la dispensación al pormenor, por farmacéuticos en un despacho o por otras personas legalmente autorizadas en los Estados miembros para efectuar las citadas operaciones.

3. La autorización mencionada en el apartado 1 será exigida asimismo para las importaciones procedentes de terceros países a un Estado miembro; a tal fin, el presente título y el artículo 83 se aplicarán a tales importaciones de la misma manera que se apliquen a la fabricación.

Los Estados miembros tomarán todas las medidas necesarias para que los medicamentos veterinarios introducidos en su territorio y procedentes de un país tercero que se destinen a otro Estado miembro vayan acompañados de una copia de autorización a la que se refiere el apartado 1.

#### Artículo 45

Para obtener la autorización de fabricación, el solicitante deberá satisfacer al menos las exigencias siguientes:

- a) especificar los medicamentos veterinarios y las formas farmacéuticas que vaya a fabricar o a importar, así como el lugar de su fabricación y/o de su control;
- b) disponer, para su fabricación o su importación, de locales, del equipo técnico y de posibilidades de control apropiados y suficientes que respondan a las exigencias legales que el Estado miembro interesado estipule, tanto desde el punto de vista de la fabricación y del control como de la conservación de los medicamentos, en la observancia de las disposiciones del artículo 24;
- c) disponer al menos de una persona cualificada con arreglo al artículo 52.

El solicitante deberá proporcionar en su solicitud las informaciones justificativas.

#### Artículo 46

1. La autoridad competente del Estado miembro sólo concederá la autorización de fabricación después de haberse asegurado, mediante una investigación realizada por sus agentes, de que las informaciones facilitadas en aplicación del artículo 45 sean exactas.

2. Para garantizar la observancia de las condiciones previstas en el artículo 45, la autorización podrá ir unida a determinadas obligaciones impuestas sea con ocasión de su concesión, sea con posterioridad a su expedición.

3. 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 esta misma solicitud.

#### Artículo 47

Los Estados miembros tomarán todas las disposiciones apropiadas para que la duración del procedimiento para la concesión

de la autorización de fabricación no exceda de un plazo de noventa días a partir de la fecha de recepción de la solicitud por la autoridad competente.

#### Artículo 48

En caso de solicitud de modificación por el titular de la autorización de fabricación de uno de los elementos mencionados en las letras a) y b) del párrafo primero del artículo 45, la duración del procedimiento referente a dicha solicitud no pasará de treinta días. En los casos excepcionales, dicho plazo podrá ser prorrogado hasta noventa días.

#### Artículo 49

La autoridad competente del Estado miembro podrá exigir del solicitante información complementaria en lo referente a las informaciones proporcionadas en aplicación del artículo 45, así como en lo referente a la persona cualificada mencionada en el artículo 52; cuando la autoridad competente alegue dicha facultad, los plazos previstos en los artículos 47 y 48 serán suspendidos hasta que los datos complementarios requeridos hayan sido facilitados.

#### Artículo 50

El titular de la autorización de fabricación quedará obligado al menos:

- a) a disponer del personal que responda a las exigencias legales estipuladas por el Estado miembro interesado, tanto desde el punto de vista de la fabricación como de los controles;
- b) a no disponer de los medicamentos veterinarios autorizados más que en conformidad con la legislación de los Estados miembros interesados;
- c) a informar previamente a la autoridad competente de toda modificación que desee incorporar a alguna de las informaciones proporcionadas en aplicación del artículo 45; en todo caso, la autoridad competente será informada sin dilación en caso de sustitución imprevista de la persona cualificada mencionada en el artículo 52;
- d) a permitir el acceso a sus locales en todo momento a los agentes de la autoridad competente del Estado miembro interesado;
- e) a capacitar a la persona cualificada mencionada en el artículo 52 para cumplir su misión, en particular poniendo a su disposición todos los medios necesarios;
- f) a cumplir los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de los medicamentos, establecidos en el Derecho comunitario;
- g) a llevar registros detallados de todos los medicamentos veterinarios que haya suministrado, incluidas las muestras, de conformidad con la legislación del país destinatario de los mismos. Deberán registrarse al menos los siguientes datos respecto a cada transacción, independientemente de que sea retribuida o no:
  - fecha;
  - denominación del medicamento veterinario;



- cantidad suministrada;
- nombre y dirección del destinatario;
- número del lote.

Estos registros deberán estar a disposición de las autoridades competentes, con fines de inspección, al menos durante tres años.

#### Artículo 51

Los principios y directrices de prácticas correctas de fabricación de los medicamentos veterinarios a que se refiere la letra f) del artículo 50 deberán adoptarse por medio de una Directiva de conformidad con el procedimiento contemplado en el apartado 2 del artículo 89.

La Comisión publicará directrices detalladas de conformidad con dichos principios y las revisará cuando sea necesario, para adecuarlas al progreso técnico y científico.

#### Artículo 52

1. Los Estados miembros tomarán todas las disposiciones apropiadas para que el titular de la autorización de fabricación disponga de forma permanente y continua de al menos una persona cualificada que responda las condiciones establecidas en el artículo 53 y que sea responsable en particular de la ejecución de las obligaciones especificadas en el artículo 55.

2. Si respondiera personalmente a las condiciones previstas en el artículo 53, el titular de la autorización podrá asumir la responsabilidad mencionada en el apartado 1.

#### Artículo 53

1. Los Estados miembros garantizarán que la persona cualificada mencionada en el artículo 52 responda a las condiciones mínimas de cualificación a que hacen referencia los apartados 2 y 3.

2. La persona cualificada estará en posesión de un diploma, certificado u otro título acreditativo de un ciclo de formación universitaria —o un ciclo de formación reconocido como equivalente por el Estado miembro interesado— de una duración mínima de cuatro años de enseñanza teórica y práctica en una de las disciplinas científicas siguientes: farmacia, medicina, veterinaria, química, química y tecnología farmacéuticas o biología.

Sin embargo, la duración mínima del ciclo de formación universitario podrá ser de tres años y medio cuando el ciclo de formación sea seguido de un período de formación teórica y práctica de una duración mínima de un año e implique una estancia de al menos seis meses en un laboratorio abierto al público, sancionado por un examen de nivel universitario.

Cuando en un Estado miembro coexistan dos ciclos de formación universitaria reconocidos como equivalentes por dicho Estado miembro, de los cuales uno dure cuatro años y el otro tres, el diploma, certificado o cualquier otro título que sancione el ciclo universitario —o reconocido como equivalente— de tres años será considerado que satisface la condición de duración mencionada en el párrafo en la medida en que los diplo-

mas, certificados u otros títulos que sancionen los dos ciclos de formación sean reconocidos como equivalentes por dicho Estado;

El ciclo de formación implicará una enseñanza teórica y práctica al menos sobre las siguientes materias de base:

- física experimental,
- química general e inorgánica,
- química orgánica,
- química analítica,
- química farmacéutica, incluido el análisis de los medicamentos,
- bioquímica general y aplicada (médica),
- fisiología,
- microbiología,
- farmacología,
- tecnología farmacéutica,
- toxicología,
- farmacognosia (estudio de la composición y de los efectos de los principios activos de sustancias naturales de origen vegetal o animal).

La enseñanza de dichas materias deberá ser dosificada de manera que se permita al interesado asumir las obligaciones especificadas en el artículo 55.

En la medida en que determinados diplomas, certificados u otros títulos enumerados en el párrafo primero no cumplan los criterios fijados en el presente apartado, la autoridad competente del Estado miembro se asegurará de que el interesado dé prueba, en las materias de que se trata, de conocimientos adaptados a la fabricación y al control de los medicamentos veterinarios.

3. La persona cualificada deberá haber ejercido 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 las sustancias activas así como ensayos y verificaciones necesarios para garantizar la calidad de los medicamentos.

La duración de la experiencia practicada podrá ser disminuida en un año cuando el ciclo de formación universitaria dure al menos cinco años y en un año y medio cuando dure al menos seis años.

#### Artículo 54

1. Una persona que ejerza en un Estado miembro las actividades de la persona mencionada en el artículo 52 en el

momento de la puesta en aplicación de la Directiva 81/851/CEE, sin responder a las disposiciones del artículo 53, estará cualificada para seguir ejerciendo dichas actividades en dicho Estado.

2. El titular de un diploma, certificado u otro título que sancione un ciclo de formación universitaria —o un ciclo de formación reconocido como equivalente por el Estado miembro interesado— en una disciplina científica que le habilite para ejercer las actividades de la persona mencionada en el artículo 52 de conformidad con la legislación de dicho Estado, podrá —cuando haya empezado su formación antes del 9 de octubre de 1981— ser considerado cualificado para asumir en dicho Estado el cargo de la persona mencionada en el artículo 52 a condición de haber ejercido previamente, antes del 9 de octubre de 1991, durante al menos dos años, en una o varias empresas que hayan obtenido una autorización de fabricación, actividades de vigilancia de producción y/o actividades de análisis cualitativo y cuantitativo de las sustancias activas, así como ensayos y verificaciones necesarios para garantizar la calidad de los medicamentos veterinarios bajo la autoridad directa de una persona mencionada en el artículo 52.

Cuando el interesado haya adquirido la experiencia práctica mencionada en el párrafo primero antes del 9 de octubre de 1971, se exigirá un año suplementario de experiencia práctica que corresponda a las condiciones mencionadas en el párrafo primero y sea efectuado inmediatamente antes del ejercicio de dichas actividades.

#### Artículo 55

1. Los Estados miembros tomarán todas las disposiciones apropiadas para que la persona cualificada mencionada en el artículo 52, sin perjuicio de sus relaciones con el titular de la autorización de fabricación, tenga la responsabilidad, en el marco de los procedimientos mencionados en el artículo 56, de velar por que:

- a) en caso de medicamentos veterinarios fabricados en el Estado miembro interesado, cada lote de medicamentos veterinarios haya sido fabricado y controlado de conformidad con la legislación en vigor en dicho Estado miembro y en la observancia de las exigencias que se desprendan de la autorización de comercialización;
- b) en el caso de medicamentos veterinarios procedentes de terceros países, cada lote de fabricación importado haya sido sometido, en el Estado miembro importador, a un análisis cualitativo completo, a un análisis cuantitativo al menos de todas las sustancias activas y de todos los otros ensayos y verificaciones necesarios para garantizar la calidad de los medicamentos veterinarios en la observancia de las exigencias que se desprenden de la autorización de comercialización.

Los lotes de medicamentos veterinarios así controlados en un Estado miembro estarán dispensados de los controles citados cuando sean comercializados en otro Estado miembro, acompañados de los informes de control firmados por la persona cualificada.

2. En el caso de medicamentos veterinarios importados de países terceros, si la Comunidad 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 la letra b) del párrafo primero del apartado 1, la persona encargada de efectuar los controles podrá ser dispensada de realizarlos.

3. En todos los casos, en particular cuando los medicamentos veterinarios sean entregados a la venta, la persona cualificada deberá acreditar que cada lote de fabricación responda a las disposiciones del presente artículo, 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 agentes de la autoridad competente durante un período que respete las disposiciones del Estado miembro concernido al menos durante un período de cinco años.

#### Artículo 56

Los Estados miembros garantizarán el cumplimiento de las obligaciones de la persona cualificada mencionada en el artículo 52 por medio de medidas administrativas apropiadas, o por la sumisión a una disciplina profesional.

Los Estados miembros podrán prever la suspensión temporal de dicha persona a partir de la apertura de un procedimiento administrativo o disciplinario en contra por faltar a sus obligaciones.

#### Artículo 57

Las disposiciones del presente título serán de aplicación a los medicamentos homeopáticos veterinarios.

### TÍTULO V

#### ETIQUETADO Y PROSPECTO

#### Artículo 58

1. Los recipientes y los envases exteriores de los medicamentos veterinarios deberán llevar en caracteres legibles las informaciones siguientes, concordantes con las certificaciones y documentos facilitados en virtud del artículo 12 y del apartado 1 del artículo 13 y aprobados por las autoridades competentes:

- 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 o fórmula acompañada por una marca o por el nombre del fabricante;

En caso de que la denominación concreta de un medicamento veterinario que contenga una única sustancia activa sea un nombre comercial, dicha denominación irá acompañada en caracteres legibles de la denominación común internacional recomendada por la Organización Mundial de la Salud, cuando exista dicha denominación, o, en su defecto, de la denominación común usual;

- b) la composición cualitativa y cuantitativa en sustancias activas 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;
- c) el número del lote de fabricación;
- d) el número de la autorización de comercialización;
- e) el nombre o la razón social y el domicilio o la sede social del titular de la autorización de comercialización y, en su caso, del fabricante;
- f) las especies animales a las que esté destinado el medicamento veterinario, el modo y la vía de administración;
- g) el período de espera, aun cuando fuera nulo, para los medicamentos veterinarios que deban administrarse a los animales productores de alimentos;
- h) la fecha de caducidad, en lenguaje comprensible;
- i) las precauciones particulares de conservación, si hubiera lugar;
- j) las precauciones especiales que hayan de tomarse al eliminar los medicamentos sin usar y los productos de desecho derivados de los medicamentos cuando proceda;
- k) las informaciones impuestas en virtud del apartado 1 del artículo 26, si hubiera lugar;
- l) la mención «para uso veterinario».

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

3. En la medida en que afecten a la composición cualitativa y cuantitativa en sustancias activas de los medicamentos veterinarios, las disposiciones de la sección A de la primera parte del Anexo I serán aplicables a las indicaciones previstas en la letra b) del apartado 1.

4. Las informaciones estipuladas en las letras f) a l) del apartado 1 deberán ser redactadas en la caja y en el recipiente de los medicamentos en la o las lenguas del país de comercialización.

#### Artículo 59

1. Cuando se trate de ampollas, las informaciones mencionadas en el apartado 1 del artículo 58 deberán ser mencionadas en las cajas. Por contra, en los recipientes, sólo serán necesarias en las informaciones siguientes:

- la denominación del medicamento veterinario,
- la cantidad de las sustancias activas,
- la vía de administración,

- el número del lote de fabricación,
- la fecha de caducidad,
- la mención «para uso veterinario».

2. En lo referente a los pequeños recipientes que no sean ampollas y que contengan una sola dosis de utilización, sobre los cuales sea imposible mencionar las informaciones previstas en apartado 1, las prescripciones de los apartados 1, 2 y 3 del artículo 58 serán aplicables únicamente a la caja.

3. Las informaciones estipuladas en el apartado 1 deberán ser redactadas en la caja y en el recipiente de los medicamentos en la o las lenguas del país de comercialización.

#### Artículo 60

A falta de caja, todas las informaciones que, en virtud de los artículos 58 y 59, deban figurar en dicha caja deberán ser señaladas en el recipiente.

#### Artículo 61

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 la caja. Los Estados miembros adoptarán las medidas apropiadas para que la información contenida en el prospecto de un medicamento veterinario haga referencia solamente a dicho medicamento. El prospecto deberá estar redactado en la lengua o lenguas oficiales del Estado miembro en el que dicho medicamento sea comercializado.

2. El prospecto deberá recoger al menos las informaciones siguientes, con arreglo a las informaciones y documentos facilitados en virtud del artículo 12 y del apartado 1 del artículo 13 y aprobados por las autoridades competentes:

- a) nombre y razón social y domicilio o sede social del responsable de la comercialización y, en su caso, del fabricante;
- b) denominación y composición cualitativa y cuantitativa del medicamento veterinario en sustancias activas.

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

- c) indicaciones terapéuticas;
- d) contraindicaciones y reacciones adversas, en la medida en que dichas informaciones sean necesarias para la utilización del medicamento veterinario;

- e) 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;
- f) los períodos de espera aun cuando fueren nulos, para los medicamentos veterinarios que deban administrarse a los animales productores de alimentos;
- g) precauciones particulares de conservación, si existiesen motivos;
- h) indicaciones impuestas en virtud del apartado 1 del artículo 26, si existiesen motivos;
- i) precauciones especiales que deban tomarse al eliminar los medicamentos sin usar y los productos de desecho derivados de los medicamentos, cuando proceda.
- la fecha de caducidad en forma clara (mes y año);
  - la forma farmacéutica;
  - el contenido del modelo de venta;
  - las precauciones especiales de conservación, cuando proceda;
  - las especies a las que va destinado el medicamento;
  - advertencias especiales si el medicamento así lo exige;
  - el número de lote de fabricación;
  - el número de registro.

3. Las indicaciones contempladas en el apartado 2 podrán estar escritas en la o las lenguas del país de comercialización. Las otras informaciones deberán estar claramente separadas de dichas informaciones.

#### Artículo 62

En caso de incumplimiento de las disposiciones previstas en el presente capítulo, las autoridades competentes de los Estados miembros podrán proceder, tras un emplazamiento al interesado sin efecto alguno, a la suspensión o a la retirada de la autorización de comercialización.

#### Artículo 63

Las prescripciones de los Estados miembros referentes a las condiciones de expedición al público, la indicación del precio de los medicamentos para uso veterinario y la propiedad industrial no serán afectadas por las disposiciones del presente título.

#### Artículo 64

1. Sin perjuicio de lo dispuesto en el apartado 2, los medicamentos homeopáticos veterinarios deben etiquetarse de conformidad con las disposiciones del presente título e identificarse haciendo figurar en su etiquetado la mención «medicamento homeopático para uso veterinario» en caracteres claros y legibles.

2. En el etiquetado y, en su caso, en el prospecto de los medicamentos contemplados en el apartado 1 del artículo 17, además de la indicación «medicamento veterinario homeopático sin indicación terapéutica autorizada», bien visible, constarán única y obligatoriamente los siguientes datos:

- la denominación científica de la cepa o cepas, seguida del grado de dilución, utilizando los símbolos de la farmacopea utilizada de conformidad con el punto 8 del artículo 1;
- el nombre y la dirección del titular de la autorización de comercialización y, en su caso, del fabricante;
- el modo de administración y, si fuere necesario, la vía de administración;

### TÍTULO VI

#### POSESIÓN, DISTRIBUCIÓN AL POR MAYOR Y EXPEDICIÓN DE LOS MEDICAMENTOS VETERINARIOS

#### Artículo 65

1. Los Estados miembros adoptarán las medidas necesarias para que la distribución al por mayor de medicamentos veterinarios esté supeditada a la posesión de una autorización y para que la duración del procedimiento de concesión de dicha autorización no exceda de 90 días a partir de la fecha en que la autoridad competente reciba la solicitud.

Los Estados miembros podrán excluir los suministros, de un minorista a otro, de pequeñas cantidades de medicamentos veterinarios de la definición de la distribución al por mayor.

2. Para poder obtener la autorización de distribución, el solicitante deberá tener a su disposición personal técnicamente capacitado, locales y equipos adecuados y suficientes, que cumplan los requisitos legales del Estado miembro de que se trate sobre conservación y manipulación de medicamentos veterinarios.

3. El titular de la autorización de distribución deberá conservar una documentación detallada, que deberá contener, como mínimo, los siguientes datos para cada transacción de entrada o salida:

- a) fecha;
- b) identificación precisa del medicamento veterinario;
- c) número de lote de fabricación; fecha de caducidad;
- d) cantidad recibida o suministrada;
- e) nombre y dirección del proveedor o del destinatario.

Al menos una vez al año, se llevará a cabo una inspección detallada; se contrastará la lista de medicamentos 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 autoridades competentes, con fines de inspección, por un período de tres años, como mínimo.

4. Los Estados miembros adoptarán las medidas necesarias para garantizar que los mayoristas suministren medicamentos veterinarios solamente a las personas autorizadas para ejercer la venta al por menor de acuerdo con lo dispuesto en el artículo 66, o a otras personas debidamente autorizadas para recibir medicamentos veterinarios de los mayoristas.

#### Artículo 66

1. Los Estados miembros adoptarán todas las medidas necesarias para garantizar que solamente aquellas personas a quienes la legislación del Estado miembro de que se trate les permita dedicarse a la venta al por menor de medicamentos veterinarios ejerzan dicha actividad.

2. Todas las personas que, en virtud del apartado 1, estén autorizadas para vender medicamentos veterinarios deberán disponer de una documentación detallada, que deberá contener los siguientes datos para cada transacción de entrada o salida:

- a) fecha;
- b) identificación precisa del medicamento veterinario;
- c) número del lote de fabricación;
- d) cantidad recibida o suministrada;
- e) nombre y dirección del proveedor o destinatario;
- f) cuando proceda, nombre y dirección del veterinario que recetó el medicamento, y copia de la receta.

Al menos una vez al año, se llevará a cabo una inspección detallada; se contrastará la lista de medicamentos 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 autoridades competentes, con fines de inspección, por un período de tres años.

3. Los Estados miembros podrán limitar el número de requisitos necesarios para llevar la documentación detallada a que se refiere el apartado 2. Sin embargo, dichos requisitos deberán aplicarse siempre en caso de medicamentos veterinarios destinados a ser utilizados en animales productores de alimentos y que únicamente puedan obtenerse mediante una receta de un veterinario o con respecto a los cuales deba observarse un período de espera.

4. El 1 de enero de 1992 a más tardar, los Estados miembros comunicarán a la Comisión una lista de los medicamentos veterinarios disponibles que puedan obtenerse sin receta.

Tras haber tomado conocimiento de la comunicación de los Estados miembros, la Comisión examinará la procedencia de proponer medidas adecuadas para el establecimiento de una lista comunitaria de dichos medicamentos.

#### Artículo 67

Sin perjuicio de normas comunitarias o nacionales más estrictas relativas a la entrega de los medicamentos veterinarios y para proteger la salud tanto humana como animal, se exigirá receta para dispensar al público los siguientes medicamentos veterinarios:

- a) los medicamentos cuyo suministro o utilización están sujetos a restricciones oficiales, como por ejemplo:
  - las restricciones derivadas de la aplicación de los pertinentes convenios de las Naciones Unidas contra el tráfico ilícito de sustancias estupefacientes y psicotrópicas;
  - las restricciones derivadas de la legislación comunitaria;
- b) los medicamentos respecto de los cuales los veterinarios deban adoptar precauciones especiales con objeto de evitar riesgos innecesarios para:
  - las especies a que se destinan,
  - la persona que administre dichos medicamentos a los animales,
  - los consumidores de productos alimenticios procedentes de los animales tratados,
  - el medio ambiente;
- c) los 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;
- d) las fórmulas magistrales destinadas a los animales.

Asimismo se exigirá receta para todos aquellos medicamentos veterinarios nuevos que contengan una sustancia activa cuya utilización en los medicamentos veterinarios lleve menos de cinco años autorizada, a menos que, según las informaciones y los detalles facilitados por el solicitante, o la experiencia adquirida en la utilización práctica del medicamento las autoridades competentes tengan constancia de que no se aplica ninguno de los criterios contemplados en el párrafo primero.

#### Artículo 68

1. Los Estados miembros tomarán todas las medidas necesarias para que nadie posea o tenga bajo su control medicamentos veterinarios o sustancias que posean propiedades anabólicas, antiinfecciosas, antiparasitarias, antiinflamatorias, hormonales o psicotrópicas que puedan utilizarse como medicamento veterinario, a menos que tenga una autorización expresa, expedida con arreglo a la legislación del Estado miembro de que se trate.

2. Los Estados miembros mantendrán una lista de fabricantes 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. Estas personas deberán mantener registros detallados de todas las transacciones en relación con las sustancias que se puedan utilizar en la fabricación de medicamentos veterinarios y tener estos registros a disposición de las autoridades competentes, a efectos de inspección, durante un período de al menos tres años.

3. Las modificaciones de la lista de sustancias contempladas en el apartado 1 se adoptarán de conformidad con el procedimiento contemplado en el apartado 2 del artículo 89.

#### Artículo 69

Los Estados miembros velarán por que los propietarios o el responsable de animales productores de alimentos puedan justificar la adquisición, la posesión y la administración de medicamentos veterinarios que contengan las sustancias enumeradas en el artículo 68; los Estados miembros podrán ampliar esta obligación a otros medicamentos veterinarios.

Podrán exigir en particular que se lleve un registro que contenga por lo menos los datos siguientes:

- a) fecha;
- b) denominación del medicamento veterinario;
- c) cantidad;
- d) nombre y dirección del proveedor del medicamento;
- e) identificación de los animales tratados.

#### Artículo 70

No obstante lo dispuesto en los artículos 9 y 67, los Estados miembros procurarán que los veterinarios que presten sus servicios en otro Estado miembro puedan llevar consigo y administrar a los animales pequeñas cantidades de medicamentos veterinarios, en cantidad no superior a las necesidades diarias, que no sean medicamentos inmunológicos veterinarios, cuando éstos no estén autorizados en el Estado miembro donde se preste el servicio (en lo sucesivo, el Estado miembro anfitrión), siempre que se reúnan las condiciones siguientes:

- a) la autorización de comercialización prevista en los artículos 5, 7 y 8 se concederá por las autoridades competentes del Estado miembro donde esté establecido el veterinario;
- b) el veterinario transportará los medicamentos veterinarios en el envase original del fabricante;
- c) los medicamentos veterinarios que vayan a administrarse a animales productores de alimentos tendrán la misma composición cualitativa y cuantitativa, en términos de sustancias activas, que los medicamentos autorizados con arreglo a los artículos 5, 7 y 8 para su uso en el Estado miembro;
- d) el veterinario que preste servicios en otro Estado miembro se informará de las prácticas veterinarias correctas que estén en uso en dicho Estado miembro y velará por la observancia del período de espera especificado en la eti-

queta 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 no deberá suministrar ningún medicamento veterinario a los propietarios o a los responsables de los animales tratados en el Estado miembro anfitrión salvo que lo permita la normativa pertinente de dicho Estado; en este caso, sólo suministrará un medicamento veterinario para los animales que vaya a tratar y únicamente suministrará las cantidades mínimas de medicamento necesarias para concluir el tratamiento de dichos animales;
- f) el veterinario deberá llevar 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 competentes del Estado miembro anfitrión, a fines de inspección, durante un período de por lo menos 3 años;
- g) la gama y la cantidad de medicamentos veterinarios que lleve consigo el veterinario no deberán exceder el nivel que generalmente se requiere para las necesidades diarias de una práctica veterinaria correcta.

#### Artículo 71

1. En ausencia de legislación comunitaria específica sobre utilización de medicamentos inmunológicos veterinarios para el control y la erradicación de enfermedades de los animales, un Estado miembro podrá prohibir, de conformidad con su legislación nacional, la fabricación, importación, posesión, venta, suministro y/o utilización de medicamentos inmunológicos veterinarios en la totalidad o en parte de su territorio, si se demostrare que:

- a) la administración de medicamento a 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 desde hace mucho tiempo en el territorio en cuestión.

2. Las autoridades competentes de los Estados miembros informarán a la Comisión de todos los casos en los que se hayan aplicado las disposiciones del apartado 1.

### TÍTULO VII

### FARMACOVIGILANCIA

#### Artículo 72

1. Los Estados miembros adoptarán las medidas adecuadas para alentar la notificación a las autoridades competentes de cualquier presunto efecto no deseado de los medicamentos veterinarios.

2. Los Estados miembros podrán imponer requisitos específicos a los veterinarios y otros profesionales de los servicios sanitarios en relación con la notificación de presuntas reacciones adversas graves o inesperadas y reacciones adversas humanas, en particular cuando tal notificación constituya una condición de la autorización previa a la comercialización.

#### Artículo 73

Para asegurar la adopción de decisiones normativas adecuadas con respecto a los medicamentos veterinarios autorizados en la Comunidad, teniendo en cuenta la información obtenida sobre las presuntas reacciones adversas a los medicamentos veterinarios en condiciones normales de empleo, los Estados miembros establecerán un sistema de farmacovigilancia veterinaria. Dicho sistema se utilizará para recopilar información útil para la supervisión de los medicamentos veterinarios y, en particular, acerca de las reacciones adversas que puedan producirse en los animales y los seres humanos en relación con el uso de medicamentos veterinarios, así como para evaluar científicamente esa información.

Dicha información deberá cotejarse con los datos disponibles relativos a la venta y prescripción de los medicamentos veterinarios.

Este sistema tendrá también en cuenta cualquier información de que se disponga en relación con la falta de la eficacia esperada, uso no contemplado, investigaciones sobre la validez del período de espera y posibles problemas ambientales derivados del uso del medicamento, interpretados de conformidad con las orientaciones de la Comisión a que se refiere el apartado 1 del artículo 77, que puedan repercutir en la evaluación de sus beneficios y riesgos.

#### Artículo 74

El titular de la autorización de comercialización 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 con el fin de que sea accesible al menos en un lugar en la Comunidad 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 artículo 75, tal y como estas autoridades lo hayan dispuesto y de conformidad con las orientaciones a que se refiere el apartado 1 del artículo 77;
- 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;
- d) facilitar a las autoridades competentes cualquier otra información de interés para la evaluación de los beneficios y

riesgos asociados a un medicamento veterinario, incluida la información adecuada sobre estudios de supervisión posteriores a la comercialización.

#### Artículo 75

1. El titular de una autorización previa a la comercialización deberá llevar un registro detallado de todas las presuntas reacciones adversas que se produzcan en la Comunidad o en un tercer país.

2. El titular de una autorización previa a la comercialización estará obligado a registrar y a comunicar a la autoridad competente del Estado miembro en cuyo territorio se haya producido el incidente, inmediatamente y en cualquier caso a más tardar dentro de los quince días civiles siguientes a la recepción de la información, cualquier presunta reacción adversa grave y reacción adversa humana relacionada con el uso de un medicamento veterinario de la que puede esperarse razonablemente que tenga conocimiento o que se le haya señalado.

3. El titular de una autorización previa a la comercialización garantizará que todas las presuntas reacciones adversas graves e inesperadas y reacciones adversas humanas que se produzcan en el territorio de un tercer país sean comunicadas de conformidad con las orientaciones a que se refiere el apartado 1 del artículo 77, inmediatamente y en cualquier caso a más tardar dentro de los quince días civiles siguientes a la recepción de la información, de manera que estén a disposición de la Agencia y de las autoridades competentes de los Estados miembros en los que está autorizado el medicamento veterinario.

4. En el caso de los medicamentos veterinarios que se hayan considerado dentro del ámbito de aplicación de la Directiva 87/22/CEE, o que se hayan beneficiado de los procedimientos de reconocimiento mutuo previstos en los artículos 21 y 22 y en el apartado 4 del artículo 32 de la presente Directiva, y de los medicamentos veterinarios para los que se haya hecho referencia a los procedimientos previstos en los artículos 36, 37 y 38 de la presente Directiva, el titular de una autorización previa a la comercialización deberá garantizar además que todas las presuntas reacciones adversas graves y reacciones adversas humanas que se produzcan en la Comunidad se comunican en el formato y a los intervalos que se acuerden con el Estado miembro de referencia, o con la autoridad competente designada como Estado miembro de referencia, de manera que sean accesibles al Estado miembro de referencia.

5. A menos que se hayan establecido otros requisitos como condición para conceder una autorización, los registros de todas las reacciones adversas deberán presentarse a la autoridad competente en forma de informe periódico de actualización en materia de seguridad, inmediatamente cuando ésta lo solicite o periódicamente con arreglo al siguiente calendario: semestralmente durante los dos primeros años siguientes a la autorización, anualmente durante los dos años siguientes y en el momento de producirse la primera renovación. A partir de ese

momento, el informe periódico de actualización en materia de seguridad se presentará a intervalos de cinco años, junto con la solicitud de renovación de la autorización. El informe periódico de actualización en materia de seguridad deberá incluir una evaluación científica de los beneficios y riesgos asociados al medicamento veterinario.

6. Tras la concesión de una autorización previa a la comercialización, su titular podrá solicitar la modificación de los períodos mencionados en el presente artículo según el procedimiento establecido por el Reglamento (CE) n° 541/95 de la Comisión <sup>(1)</sup>, cuando proceda.

#### Artículo 76

1. La Agencia, en colaboración con los Estados miembros y la Comisión, establecerá una red de proceso de datos para facilitar el intercambio de información sobre farmacovigilancia relativa a los medicamentos comercializados en la Comunidad.

2. Haciendo uso de la red prevista en el apartado 1, los Estados miembros velarán por que los informes sobre presuntas reacciones adversas graves y reacciones adversas humanas, conforme a las orientaciones contempladas en el apartado 1 del artículo 77, que se hayan producido en su territorio sean transmitidos a la Agencia y a los demás Estados miembros inmediatamente, y en cualquier caso a más tardar dentro de los quince días civiles siguientes a su notificación.

3. Los Estados miembros velarán por que se pongan a disposición del titular de la autorización previa a la comercialización inmediatamente, y en cualquier caso a más tardar dentro de los quince días civiles siguientes a su notificación, los informes sobre las presuntas reacciones adversas graves y reacciones adversas humanas que se hayan producido en su territorio.

#### Artículo 77

1. Para facilitar el intercambio de información acerca de la farmacovigilancia en la Comunidad, la Comisión elaborará, previa consulta a la Agencia, a los Estados miembros y a las partes interesadas, orientaciones sobre recopilación, comprobación y presentación de informes sobre reacciones adversas, que incluirán requisitos técnicos para el intercambio electrónico de información sobre farmacovigilancia de conformidad con la terminología médica internacionalmente acordada.

Dichas orientaciones se publicarán en el volumen 9 de las Normas sobre medicamentos de la Comunidad Europea y tendrán en cuenta los trabajos de armonización internacional llevados a cabo en el ámbito de la farmacovigilancia.

2. Para la interpretación de las definiciones contenidas en los puntos 10 a 16 del artículo 1, y los principios enunciados en el presente título, el titular de la autorización de la comercialización y las autoridades competentes se remitirán a las orientaciones contempladas en el apartado 1.

<sup>(1)</sup> DO L 55 de 11.3.1995, p. 7. Reglamento modificado por el Reglamento (CE) n° 1146/98 (DO L 159 de 3.6.1998, p. 31).

#### Artículo 78

1. Si, como resultado de la evaluación de los datos de farmacovigilancia veterinaria, un Estado miembro considera que una autorización previa a la comercialización debe ser suspendida, retirada o modificada para restringir las indicaciones o disponibilidad, corregir la posología, añadir una contraindicación o añadir una nueva medida cautelar, informará inmediatamente de ello a la Agencia, a los demás Estados miembros y al titular de la autorización previa a la comercialización.

2. En casos de urgencia, el Estado miembro de que se trate podrá suspender la autorización previa a la comercialización de un medicamento veterinario, siempre que informe de ello a la Agencia, a la Comisión y a los demás Estados miembros, a más tardar el primer día hábil siguiente.

#### Artículo 79

Toda modificación que resulte necesaria para actualizar las disposiciones de los artículos 72 a 78 con el fin de tomar en consideración el progreso científico y técnico se adoptará de conformidad con el procedimiento contemplado en el apartado 2 del artículo 89.

### TÍTULO VIII

#### VIGILANCIA Y SANCIONES

#### Artículo 80

1. La autoridad competente del Estado miembro afectado comprobará por medio de inspecciones reiteradas, que se respetan las prescripciones legales referentes a los medicamentos veterinarios.

Dichas inspecciones serán efectuadas por agentes, dependientes de las autoridades competentes, que deberán estar habilitados para:

- a) proceder a inspecciones de los establecimientos de fabricación y de comercialización, así como de los laboratorios encargados, por el titular de la autorización de fabricación, de efectuar controles en virtud del artículo 24;
- b) tomar muestras;
- c) conocer todos los documentos que se refieran al objeto de las inspecciones, sin perjuicio de las disposiciones en vigor en los Estados miembros a 9 de octubre de 1981, que limiten dicha facultad en lo referente a la descripción del modo de fabricación.

2. Los Estados miembros adoptarán cualquier disposición pertinente para que los procedimientos de fabricación utilizados en la fabricación de medicamentos inmunológicos veterinarios sean plenamente válidos y permitan garantizar de manera continuada la conformidad de los lotes.

3. Después de cada una de las inspecciones mencionadas en el apartado 1, los agentes que representen a la autoridad competente redactarán un informe sobre el cumplimiento, por parte del fabricante, de los principios y directrices de prácticas de buena manufactura, contemplados en el artículo 51. Se pondrá en conocimiento del fabricante sometido a la inspección el contenido de dichos informes.



*Artículo 81*

1. Los Estados miembros tomarán todas las disposiciones apropiadas para que el titular de la autorización de comercialización y, en su caso, el titular de la autorización de fabricación, justifiquen la ejecución de los controles practicados en el medicamento veterinario y/o en los componentes y los productos intermedios de la fabricación, según los métodos que imponga la autorización de comercialización.

2. Con el fin de aplicar el apartado 1, los Estados miembros podrán exigir que los titulares de la autorización de comercialización de medicamentos inmunológicos veterinarios envíen a las autoridades competentes copias de todos los informes de control firmados por la persona cualificada según el artículo 55.

El titular de la autorización de comercialización de los medicamentos inmunológicos veterinarios deberá asegurarse de que se almacenen muestras representativas de cada uno de los lotes de los medicamentos veterinarios en cantidad suficiente hasta, al menos, su fecha de caducidad, y deberá suministrarlas rápidamente a las autoridades competentes, cuando lo soliciten.

*Artículo 82*

1. Cuando lo considere necesario, un Estado miembro podrá exigir que el titular de la autorización de comercialización de un medicamento inmunológico veterinario someta al control de un laboratorio estatal o de un laboratorio autorizado por el Estado miembro muestras de los lotes del producto a granel y/o del medicamento veterinario, antes de su comercialización.

En caso de que un lote haya sido fabricado en otro Estado miembro, examinado por la autoridad competente de 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, y en la medida en que quede justificado por la discrepancia de condiciones veterinarias entre los dos Estados miembros de que se trate.

2. Salvo en el caso de que se informe a la Comisión de que se requiere un plazo más largo para llevar a cabo los análisis, los Estados miembros velarán 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 titular de la autorización de comercialización en el mismo plazo.

3. Antes del 1 de enero de 1992, Los Estados miembros notificarán a la Comisión los medicamentos veterinarios inmunológicos sometidos a control obligatorio oficial previamente a su comercialización.

*Artículo 83*

1. Las autoridades competentes de los Estados miembros suspenderán o retirarán la autorización de comercialización cuando resulte:

- a) que el medicamento veterinario sea nocivo en las condiciones de empleo propuestas en la solicitud de autorización o ulteriormente;
- b) que el efecto terapéutico del medicamento veterinario falte en la especie animal sometida al tratamiento;
- c) que el medicamento veterinario no tenga la composición cualitativa y cuantitativa declarada;
- d) 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;
- e) que el medicamento veterinario sea presentado para una utilización prohibida en virtud de otras disposiciones comunitarias.

Sin embargo, en espera de las regulaciones comunitarias, las autoridades competentes podrán rechazar la autorización de un medicamento veterinario, si dicha medida fuera necesaria para garantizar la protección de la salud pública, de la salud de los consumidores o de la salud de los animales;

- f) que las informaciones que figuren en el expediente en virtud de las disposiciones del artículo 12, del apartado 1 del artículo 13 y del artículo 27 sean erróneas;
  - g) que los controles contemplados en el apartado 1 del artículo 81 no hayan sido efectuados;
  - h) que la obligación mencionada en el apartado 2 del artículo 26 no haya sido respetada.
2. La autorización podrá ser suspendida o retirada cuando se reconozca:
- a) que las informaciones que figuren en el expediente, en virtud de las disposiciones del artículo 12 y del apartado 1 del artículo 13, no hayan sido modificadas de conformidad con los apartados 1 y 5 del artículo 27,
  - b) que todo elemento nuevo mencionado en el apartado 3 del artículo 27 no haya sido transmitido a las autoridades competentes.

*Artículo 84*

1. Sin perjuicio de las disposiciones previstas en el artículo 83, los Estados miembros tomarán todas las disposiciones apropiadas para que la expedición del 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 por el apartado 5 del artículo 27;
- b) el efecto terapéutico del medicamento veterinario falte en la especie animal sometida al tratamiento;
- c) el medicamento veterinario no tenga la composición cualitativa y cuantitativa declarada;

- 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 el apartado 1 del artículo 81 no hayan sido efectuados o cuando otra exigencia u obligación relativa a la concesión de la autorización de fabricación no haya sido cumplida.
2. La autoridad competente podrá limitar la prohibición de expedición y la retirada del mercado sólo a los lotes de fabricación que hayan sido reclamados.

#### Artículo 85

1. La autoridad competente de un Estado miembro suspenderá o retirará la autorización de fabricación para una categoría de preparados o para el conjunto de éstos cuando una de las exigencias estipuladas en el artículo 45 no haya sido cumplida.
2. La autoridad competente de un Estado miembro, además de las medidas previstas en el artículo 84 podrá sea suspender la fabricación o la importación de medicamentos veterinarios procedentes de terceros países, sea suspender o retirar la autorización de fabricación 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 86

Las disposiciones del presente título serán de aplicación a los medicamentos homeopáticos veterinarios.

#### Artículo 87

Los Estados miembros adoptarán las medidas adecuadas para alentar a veterinarios y otros profesionales afectados a que informen a las autoridades competentes sobre cualquier efecto no deseado de los medicamentos veterinarios.

### TÍTULO IX

#### COMITÉ PERMANENTE

#### Artículo 88

Las modificaciones que sean necesarias para adaptar el Anexo I al progreso técnico se adoptarán con arreglo al procedimiento contemplado en el apartado 2 del artículo 89.

#### Artículo 89

1. La Comisión estará asistida por un Comité permanente de medicamentos veterinarios en la adaptación al progreso técnico de las directivas que tengan por objeto la supresión de los obstáculos técnicos en los intercambios en el sector de los medicamentos veterinarios (denominado en lo sucesivo «Comité permanente»).

2. En los casos en que se haga referencia al presente apartado, serán de aplicación los artículos 5 y 7 de la Decisión 1999/468/CE, observando lo dispuesto en su artículo 8.

El plazo contemplado en el apartado 6 del artículo 5 de la Decisión 1999/468/CE queda fijado en tres meses.

3. El Comité permanente aprobará su reglamento interno.

### TÍTULO X

#### DISPOSICIONES GENERALES

#### Artículo 90

Los Estados miembros adoptarán las medidas necesarias para que las autoridades competentes afectadas se comuniquen mutuamente las informaciones pertinentes, en particular para garantizar el cumplimiento de requisitos establecidos para la autorización de fabricación o para la autorización de comercialización.

Cuando se lo soliciten motivadamente, los Estados miembros transmitirán inmediatamente a las autoridades competentes de otro Estado miembro los informes a que hace referencia el apartado 3 del artículo 80. Si, después de haberlos estudiado, el Estado miembro que los recibe considera que no puede aceptar las conclusiones de las autoridades competentes del Estado miembro donde se haya elaborado dicho informe, informará de ello y comunicará sus motivos a la autoridad competente correspondiente y podrá solicitar más información. Los Estados miembros afectados se esforzarán por alcanzar un acuerdo. Si fuere necesario, cuando existan divergencias graves de puntos de vista, uno de los Estados miembros afectados informará al respecto a la Comisión.

#### Artículo 91

1. Cada Estado miembro adoptará todas las disposiciones pertinentes a fin de que las decisiones de autorización de comercialización, de anulación de decisión, de denegación o de retirada de autorización de comercialización, de prohibición de dispensa, de retirada del mercado y sus motivos sean puestas en conocimiento de la Agencia.

2. El titular de la autorización de comercialización estará obligado a informar inmediatamente a los Estados miembros afectados de cualquier medida que haya tomado para suspender la comercialización de un medicamento veterinario o para retirarlo del mercado, así como los motivos de tales medidas si éstas conciernen a la eficacia de éste o a la protección de la salud pública. Los Estados miembros velarán por que esta información se ponga en conocimiento de la Agencia.

3. Los Estados miembros velarán por que una información adecuada relativa a las medidas que se tomen de acuerdo con los apartados 1 y 2 y que puedan afectar a la protección de la salud en países terceros, se ponga inmediatamente en conocimiento de las organizaciones internacionales competentes, enviándose una copia a la Agencia.

*Artículo 92*

Los Estados miembros se comunicarán mutuamente toda la información que resulte necesaria para garantizar la calidad e inocuidad de los medicamentos homeopáticos veterinarios fabricados y comercializados en la Comunidad, y, en especial, la información de que se hace mención en los artículos 90 y 91.

*Artículo 93*

1. A petición de un fabricante o de un exportador de medicamentos veterinarios o de las autoridades de un país tercero importador, los Estados miembros certificarán que dicho fabricante está en posesión de la autorización de fabricación. Al expedir estos certificados, deberán respetar las siguientes condiciones:

- a) los Estados miembros tendrán en cuenta las disposiciones administrativas vigentes de la Organización Mundial de la Salud;
- b) en el caso de medicamentos veterinarios destinados a la exportación y autorizados ya en su territorio, los Estados miembros adjuntarán el resumen de las características del medicamento, aprobado de conformidad con el artículo 25, o, en su defecto, un documento equivalente.

2. Cuando el fabricante no esté en posesión de una autorización de comercialización, presentará a las autoridades responsables de la expedición del certificado al que se refiere el apartado 1 una declaración en la que explique por qué no dispone de la citada autorización.

*Artículo 94*

Toda decisión de las autoridades competentes de los Estados miembros contemplada en la presente Directiva sólo podrá ser tomada por las razones enumeradas en la presente Directiva y deberá ser motivada de forma precisa.

Será notificada al interesado con la indicación de los medios de recurso previstos por la legislación en vigor y del plazo en el que podrá presentarse el recurso.

Cada Estado miembro publicará en su diario oficial las autorizaciones de comercialización, así como las decisiones de retirada.

*Artículo 95*

Los Estados miembros no permitirán que productos alimenticios destinados al consumo humano procedan de animales utilizados en ensayos de medicamentos, salvo que la Comunidad haya fijado límites máximos de residuos de conformidad con lo dispuesto en el Reglamento (CEE) nº 2377/90 y que se haya establecido un período de espera adecuado para garantizar el cumplimiento de dichos límites máximos en los alimentos.

## TÍTULO XI

## DISPOSICIONES FINALES

*Artículo 96*

Quedan derogadas las Directivas 81/851/CEE, 81/852/CEE, 90/677/CEE y 92/74/CEE, tal y como han sido modificadas por las directivas que figuran en la parte A del Anexo II, sin perjuicio de las obligaciones de los Estados miembros en cuanto a los plazos de transposición que figuran en la parte B del Anexo II.

Las referencias hechas a las Directivas derogadas, se entenderán como hechas a la presente Directiva, y se leerán según el cuadro de correspondencias que figura en el Anexo III.

*Artículo 97*

La presente Directiva entrará en vigor el vigésimo día siguiente al de su publicación en el *Diario Oficial de las Comunidades Europeas*.

*Artículo 98*

Los destinatarios de la presente Directiva son los Estados miembros.

Hecho en Bruselas, el 6 de noviembre de 2001.

Por el Parlamento Europeo

La Presidenta

N. FONTAINE

Por el Consejo

El Presidente

D. REYNERS

## ANEXO I

**NORMAS Y PROTOCOLOS ANALÍTICOS, DE INOCUIDAD, PRECLÍNICOS Y CLÍNICOS EN MATERIA DE ENSAYOS DE LOS MEDICAMENTOS VETERINARIOS**

## INTRODUCCIÓN

Los datos y documentos que acompañen a las solicitudes de autorización de comercialización presentadas en virtud del artículo 12 y del apartado 1 del artículo 13 se presentarán respetando los requisitos que se exponen en el presente Anexo y teniendo en cuenta las directrices de la «Nota explicativa para los solicitantes de autorizaciones de comercialización de medicamentos veterinarios en los Estados miembros de la Comunidad Europea», publicada por la Comisión en el volumen V (Medicamentos veterinarios) de las Normas sobre medicamentos de la Comunidad Europea.

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

En la solicitud deberá incluirse toda la información útil para la evaluación del medicamento, tanto si resulta favorable al producto como si no. En particular, se proporcionarán todos los datos pertinentes sobre toda prueba o ensayo incompleto o abandonado en relación con el medicamento. Por otra parte, una vez concedida la autorización de comercialización, deberá enviarse inmediatamente a la autoridad competente toda información pertinente para la evaluación de riesgos y beneficios que no figure en la solicitud original.

Los Estados miembros velarán por que todos los experimentos con animales se realicen de acuerdo con la Directiva 86/609/CEE del Consejo, de 24 de noviembre de 1986, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros respecto a la protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos <sup>(1)</sup>.

Las disposiciones recogidas en el título I del presente Anexo se aplicarán a los medicamentos veterinarios que no sean inmunológicos.

Las disposiciones recogidas en el título II del presente Anexo se aplicarán a los medicamentos veterinarios inmunológicos.

## TÍTULO I

***Requisitos relativos a los medicamentos veterinarios que no sean medicamentos veterinarios inmunológicos***

## PARTE I

**Resumen del expediente**

## A. DATOS ADMINISTRATIVOS

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

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

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

Se adjuntarán a los datos administrativos un documento que acredite que el fabricante está autorizado a fabricar el medicamento veterinario en cuestión según se establece en el artículo 44, la lista de los países en los que se haya concedido la autorización, ejemplares de todos los resúmenes de las características del producto de acuerdo con el artículo 14 que hayan aprobado los Estados miembros y la lista de los países donde se haya presentado la solicitud.

## B. RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

El solicitante propondrá un resumen de las características del producto de conformidad con el artículo 14.

<sup>(1)</sup> DO L 358 de 18.12.1986, p. 1.

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

#### C. INFORMES PERICIALES

De conformidad con los apartados 2 y 3 del artículo 15, la documentación relativa a los ensayos analíticos, las pruebas toxicofarmacológicas, los estudios de los residuos y las pruebas clínicas deberá contener sendos informes periciales.

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

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

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

### PARTE 2

#### **Ensayos analíticos (físicoquímicos, biológicos o microbiológicos) de los medicamentos veterinarios que no sean medicamentos veterinarios inmunológicos**

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

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

#### A. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización de comercialización según lo dispuesto en el letra c) del apartado 3 del artículo 12 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:

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

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

##### 2. Sin perjuicio de lo dispuesto en la letra c) del apartado 3 del artículo 12, se entenderá por «terminología usual» para la designación de los componentes de los medicamentos:

- cuando se trate de productos que figuren en la Farmacopea europea o, en su defecto, en la farmacopea nacional de uno de los Estados miembros, la denominación principal recogida en el encabezamiento de la correspondiente monografía, con referencia a la farmacopea de que se trate;

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

### 3. Composición cuantitativa

- 3.1. Para proporcionar la «composición cuantitativa» de todas las sustancias activas 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 sustancia activa.

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

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

Se expresará también, como información adicional:

- en el caso de inyectables, la masa o las unidades de actividad biológica de cada sustancia activa contenida en el recipiente unitario, teniendo en cuenta, en su caso, el volumen utilizable del producto tras la reconstitución;
  - en el caso de medicamentos que se administren en forma de gotas, la masa o las unidades de actividad biológica de cada sustancia activa contenida en el número de gotas que corresponda a 1 ml o a 1 g de preparado;
  - cuando se trate de jarabes, emulsiones, granulados o cualquier otra forma farmacéutica que se administre en cantidades medidas, la masa o las unidades de actividad biológica de cada sustancia activa por cantidad medida.
- 3.2. Las sustancias activas 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.
- 3.3. Si se trata de medicamentos que contienen una sustancia activa en relación con el cual se curse por primera vez, en cualquier Estado miembro, una solicitud de autorización de comercialización, la composición cuantitativa de una sustancia activa que sea una sal o un hidrato se expresará sistemáticamente en términos de masa de la fracción o fracciones activas de la molécula. En todos los casos de medicamentos autorizados posteriormente en los Estados miembros se indicará la composición cuantitativa del mismo modo para la misma sustancia activa.

### 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 FABRICACIÓN

La descripción del método de fabricación que, conforme a lo establecido en la letra d) del apartado 3 del artículo 12, deberá acompañar a la solicitud de autorización de comercialización se redactará de forma que ofrezca una idea clara del carácter de las operaciones efectuadas.

Con este fin, dicha descripción deberá incluir como mínimo:

- una referencia a las diferentes fases del proceso de fabricación, que permita apreciar si los procedimientos utilizados para producir la forma farmacéutica han podido provocar una alteración de los componentes;
- en caso de fabricación continua, información completa sobre las medidas adoptadas para garantizar la homogeneidad del producto terminado;
- la fórmula real de fabricación, con indicación cuantitativa de todas las sustancias utilizadas pudiéndose, no obstante, indicar las cantidades del excipiente de forma aproximada, en la medida en que la forma farmacéutica lo exija; se hará mención de las sustancias que puedan desaparecer en el transcurso del proceso de fabricación; deberá indicarse y justificarse toda sobredosificación en la fabricación;

<sup>(1)</sup> DO L 11 de 14.1.1978, p. 18. Directiva cuya última modificación la constituye el Acta de adhesión de 1985.

- la indicación de aquellas fases de la fabricación en las que se efectúen tomas de muestras con objeto de llevar a cabo análisis de control durante el proceso, cuando de otros datos que aparezcan en los documentos adjuntos a la solicitud de autorización se desprenda que dichos análisis son necesarios para el control de calidad del producto terminado;
- estudios experimentales de validación del procedimiento de fabricación cuando éste sea poco habitual o de importancia decisiva para el producto;
- en el caso de medicamentos estériles, los pormenores de los procedimientos asépticos y/o los procesos de esterilización que se empleen.

#### C. CONTROL DE LOS MATERIALES DE PARTIDA

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

En el caso de:

- una sustancia activa que no esté descrita en la Farmacopea europea ni en la farmacopea de algún Estado miembro,
- una sustancia activa descrito en la Farmacopea europea o en la farmacopea de un Estado miembro, si se prepara siguiendo un método que pueda dejar impurezas no mencionadas en la monografía de la farmacopea, y cuya calidad no pueda ser controlada convenientemente por esta monografía,

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

En los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización, en aplicación de las letras i) y j) del apartado 3 del artículo 12 así como del apartado 1 artículo 13, deberán figurar los resultados de las pruebas, incluidos los análisis de lotes, en particular en el caso de sustancias activas, relacionadas con el control de calidad de todos los componentes utilizados. Estos datos y documentos se presentarán con arreglo a las prescripciones siguientes.

##### 1.1. *Materiales de partida inscritos en farmacopeas*

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

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

A efectos del cumplimiento de lo dispuesto en la letra i) del apartado 3 del artículo 12, será suficiente la conformidad de los componentes respecto a las prescripciones de la Farmacopea europea o de la farmacopea de uno de los Estados miembros. En estos casos, la descripción de los métodos de análisis podrá sustituirse por una referencia detallada a la farmacopea de que se trate.

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

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

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

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

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

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

### 1.2. *Materiales de partida no inscritos en una farmacopea*

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

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

### 1.3. *Caracteres fisicoquímicos que pueden modificar la biodisponibilidad*

Los datos que figuran a continuación, referentes a las sustancias activas inscritas o no en las farmacopeas, deberán proporcionarse, en tanto que elementos de la descripción general de las sustancias activas, cuando condicionen la biodisponibilidad del medicamento:

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

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

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

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

- 2.1. Cuando se usen bancos de células, deberá demostrarse que las características de las células se han mantenido inalteradas en los pasos empleados para la producción y posteriormente.

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



- 2.2. Los materiales de inóculo, los bancos de células, el suero y demás materias de origen biológico, así como, siempre que sea posible, los materiales de partida de los que se hayan obtenido deberán someterse a pruebas para comprobar que estén libres de agentes adventicios.

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

D. MEDIDAS ESPECÍFICAS RELATIVAS A LA PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN DE LAS ENCEFALOPATÍAS ESPONGIFORMES ANIMALES

El solicitante debe demostrar que el medicamento veterinario ha sido fabricado de acuerdo con la nota explicativa sobre cómo minimizar los riesgos de transmisión de los agentes de encefalopatía espongiiforme animal a través de los medicamentos veterinarios y sus actualizaciones, publicada por la Comisión Europea en el volumen 7 de su publicación *Normas sobre medicamentos veterinarios de Comunidad Europea*.

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

Entre los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización de comercialización en cumplimiento de lo dispuesto en las letras i) y j) del apartado 3 del artículo 12 así como del apartado 1 del artículo 13, 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 del medicamento 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 las sustancias activas (o de aquellos componentes del excipiente sometidos a las mismas exigencias que las sustancias activas).

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 fabricación.

F. PRUEBAS DE CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO

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

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

Entre los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización de comercialización en cumplimiento de lo dispuesto en las letras i) y j) del apartado 3 del artículo 12 así como del apartado 1 del artículo 13, deberán incluirse aquellos que se refieran a los controles efectuados en el producto acabado en el momento de la aprobación. Dichos controles se presentarán con arreglo a las siguientes prescripciones.

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

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

1.1. *Caracteres generales del producto terminado*

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

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

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

#### 1.2. Identificación y determinación de la sustancia o sustancias activas

La identificación y la determinación de la sustancia o sustancias activas 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 sustancia activa en el producto terminado no podrá ser superior a  $\pm 5\%$  en el momento de fabricación.

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

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

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

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

#### 1.3. Identificación y determinación de los componentes del excipiente

En la medida de lo necesario, 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 anexa a la Directiva 78/25/CEE.

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

#### 1.4. Pruebas de inocuidad

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

### G. PRUEBAS DE ESTABILIDAD

Los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización de comercialización, de acuerdo con las letras f) e i) del apartado 3 del artículo 12, se presentarán con arreglo a las indicaciones siguientes.

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

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

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

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

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

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

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

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

### PARTE 3

#### Pruebas de inocuidad y estudio de los residuos

Los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización de comercialización conforme a lo dispuesto en la letra j) del apartado 3 del artículo 12 y en el apartado 1 del artículo 13 se presentarán con arreglo a las siguientes indicaciones.

Los Estados miembros velarán por que las pruebas se realicen de conformidad con los principios de las prácticas correctas de laboratorio que establecen la Directiva 87/18/CEE del Consejo, de 18 de diciembre de 1986, sobre la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas relativas a la aplicación de los principios de prácticas correctas de laboratorio y al control de su aplicación para las pruebas sobre las sustancias químicas <sup>(1)</sup> y la Directiva 88/320/CEE del Consejo, de 9 de junio de 1988, relativa a la inspección y verificación de las buenas prácticas de laboratorio (BPL) <sup>(2)</sup>.

#### A. PRUEBAS DE INOCUIDAD

##### Capítulo I

##### *Realización de las pruebas*

#### 1. Introducción

La documentación relativa a la inocuidad deberá poner de manifiesto:

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

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

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

Un excipiente que se utilice por primera vez en el ámbito farmacéutico deberá considerarse como una sustancia activa.

<sup>(1)</sup> DO L 15 de 17.1.1987, p. 29. Directiva modificada por la Directiva 1999/11/CE de la Comisión (DO L 77 de 23.3.1999, p. 8).

<sup>(2)</sup> DO L 145 de 11.6.1988, p. 35. Directiva cuya última modificación la constituye la Directiva 1999/12/CE de la Comisión (DO L 77 de 23.3.1999, p. 22).

## 2. **Farmacología**

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

Sin embargo, los estudios farmacológicos también pueden ser de utilidad para el análisis de los fenómenos toxicológicos. Además, si un medicamento provoca un efecto farmacológico exento de toxicidad o bien el efecto se logra con dosis inferiores a las necesidades para producir toxicidad, habrá que tener en cuenta dicho efecto farmacológico a la hora de evaluar la inocuidad del producto.

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

## 3. **Toxicidad**

### 3.1. *Toxicidad por dosis única*

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

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

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

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

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

### 3.2. *Toxicidad por administración continuada*

Las pruebas de toxicidad por administración continuada tendrán como objeto revelar las alteraciones fisiológicas o patológicas subsiguientes a la administración repetida de la sustancia activa o de la asociación de sustancias activas 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 productores de alimentos, en principio será suficiente el estudio de la toxicidad por administración continuada en una especie animal de experimentación. Este estudio podrá sustituirse por un estudio realizado en el animal diana. La frecuencia y la vía de administración, así como la duración del estudio, se determinarán teniendo en cuenta las condiciones previstas de uso clínico. El investigador deberá justificar la extensión y la duración de los ensayos, así como las dosis escogidas.

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

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

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

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

### 3.3. *Tolerancia en el animal diana*

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

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

#### 3.4.1. Estudio de los efectos en la reproducción

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

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

La evaluación de los efectos sobre la función reproductora se basará en la fertilidad, la preñez y el comportamiento materno, en la lactancia, el crecimiento y el desarrollo de la primera generación filial desde la concepción hasta la madurez, y en el desarrollo de la segunda generación filial hasta el destete.

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

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

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

### 3.5. *Mutagenicidad*

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

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

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

### 3.6. *Carcinogenicidad*

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

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

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

### 3.7. Excepciones

Se deberá estudiar la absorción sistémica de los medicamentos de uso tópico en la especie animal diana. Si se demuestra que dicha absorción es despreciable, se podrán omitir las pruebas de toxicidad por administración continuada, el estudio de los efectos tóxicos en la función reproductora y el estudio de carcinogenicidad, a menos que:

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

## 4. Otros requisitos

### 4.1. *Immunotoxicidad*

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

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

### 4.2. *Propiedades microbiológicas de los residuos*

#### 4.2.1. Efectos potenciales sobre la flora intestinal humana

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

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

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

### 4.3. *Observaciones sobre el uso terapéutico en seres humanos*

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

## 5. **Ecotoxicidad**

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

5.2. La evaluación de la ecotoxicidad será obligatoria en toda solicitud de autorización de comercialización de un medicamento veterinario distinta de las solicitudes presentadas conforme a la letra j) del artículo 12 y el apartado 1 del artículo 13.

5.3. Por lo general, la evaluación se llevará a cabo en dos fases.

En la primera fase, el investigador deberá evaluar las posibilidades de que el producto, las sustancias activas o los metabolitos entren en contacto con el medio ambiente. Tendrá en cuenta para ello:

- la especie diana y la pauta de uso propuesta (por ejemplo, medicación colectiva o individual),
- el modo de administración y, en particular, el grado probable de incorporación directa del producto al ecosistema,
- la posibilidad de que el producto, las sustancias activas o sus metabolitos pasen de los animales tratados al medio ambiente mediante excreción, y la persistencia de las excretas,
- la eliminación de los desechos o del producto que no haya sido utilizado.

5.4. En la segunda fase, el investigador valorará la necesidad de estudiar más a fondo los efectos del producto en determinadas ecosistemas, teniendo en cuenta el grado de exposición del producto al medio ambiente y la información sobre las propiedades fisicoquímicas, farmacológicas y/o toxicológicas del compuesto, obtenida mediante los demás ensayos y pruebas que establece la presente Directiva.

5.5. Cuando proceda, se requerirá una investigación complementaria sobre:

- el destino y el comportamiento en el suelo,
- el destino y el comportamiento en el agua y en el aire,
- los efectos en los organismos acuáticos,
- los efectos en los organismos distintos del organismo diana.

Estos estudios complementarios deberán realizarse de acuerdo con los tests de protocolos establecidos en el Anexo V de la Directiva 67/548/CEE del Consejo, de 27 de junio de 1967, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas en materia de clasificación, embalaje y etiquetado de las sustancias peligrosas <sup>(1)</sup>, o, donde un punto concreto no esté adecuadamente cubierto por estos protocolos, de acuerdo con otros internacionalmente reconocidos sobre el medicamento veterinario, los principios activos o los metabolitos excretados, según proceda. El número y el tipo de pruebas, así como los criterios de evaluación, dependerán del estado de los conocimientos científicos en el momento en que se efectúe la solicitud.

## Capítulo 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:
  - denominación común internacional (DCI),
  - nombre de la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (UIQPA),
  - números-CAS (Chemical Abstract Service),
  - clasificación terapéutica y farmacológica,
  - sinónimos y abreviaturas,
  - fórmula estructural,
  - fórmula molecular,
  - peso molecular,
  - grado de impurezas,
  - composición cualitativa y cuantitativa de las impurezas,

<sup>(1)</sup> DO 196 de 16.8.1967, p. 1. Directiva cuya última modificación la constituye la Directiva 2000/33/CE de la Comisión (DO L 136 de 8.6.2000, p. 90).

- descripción de las propiedades físicas,
  - punto de fusión,
  - punto de ebullición,
  - presión de vapor,
  - solubilidad en el agua y en los solventes orgánicos expresada en g/l, con indicación de la temperatura,
  - densidad,
  - espectro de refracción, rotación, etc;
- c) un plan experimental detallado que justifique la eventual ausencia de determinadas pruebas anteriormente citadas, una descripción de los métodos seguidos, de los aparatos y materiales utilizados, de la especie, raza o linaje de los animales, de su origen, y, cada vez que estén disponibles, de su número y de las condiciones de alojamiento y alimentación, precisando, entre otros datos, si están exentos de gérmenes patógenos específicos (SPF);
- d) todos los resultados obtenidos, ya sean favorables o desfavorables. Los datos originales deberán ser lo suficientemente detallados para permitir una evaluación crítica, al margen de la interpretación del autor. Se podrán añadir ilustraciones a los resultados, a título de explicación;
- e) un análisis estadístico de los resultados, cuando así lo exija la programación de las pruebas, y de la discrepancia entre los datos;
- f) una discusión objetiva de los resultados conseguidos que proporcione conclusiones sobre la inocuidad de la sustancia, sobre los márgenes de seguridad en el animal de experimentación y en el animal diana y las posibles reacciones adversas, 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 las reacciones adversas y al posible tratamiento de las reacciones tóxicas agudas en el animal al que se ha de administrar el medicamento;
- k) un informe pericial que contenga un análisis crítico pormenorizado de la información anteriormente mencionada, realizado de acuerdo con el estado de los conocimientos científicos en el momento en que se efectúe la solicitud, junto con un resumen detallado de todos los resultados de las pruebas de inocuidad pertinentes y referencias bibliográficas precisas.

## B. ESTUDIO DE LOS RESIDUOS

### Capítulo I

#### *Realización de las pruebas*

#### 1. **Introducción**

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

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

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



Cuando se trate de medicamentos veterinarios para animales productores 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 rutinarios que permitan comprobar de forma sistemática el cumplimiento del período de supresión.

## 2. Metabolismo y cinética de los residuos

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

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

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

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

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

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

### 2.2. Depleción de los residuos

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

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

## 3. Método de análisis sistemático de detección de residuos

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

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

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

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

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

## Capítulo II

### *Presentación de los datos y documentos*

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

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

## PARTE 4

### **Estudios preclínicos y clínicos**

Los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización de comercialización, de conformidad con la letra j) del apartado 3 del artículo 12 y el apartado 1 del artículo 13, se presentarán con arreglo a lo dispuesto en la presente parte.

## Capítulo I

### *Requisitos preclínicos*

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

#### A. FARMACOLOGÍA

##### A.1. **Farmacodinamia**

El estudio farmacodinámico deberá efectuarse siguiendo dos planteamientos distintos.

Por una parte, se describirán de manera adecuada el mecanismo de acción y los efectos farmacológicos en que se basa la aplicación práctica recomendada, expresando los resultados de forma cuantitativa (curvas dosis-efecto, tiempo-efecto u otras) y, en la medida de lo posible, comparándolos con los de un producto cuya actividad se conozca. Cuando se diga de una sustancia activa 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 de la sustancia activa, con especial referencia a la posibilidad de que existan reacciones adversas. 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 de la sustancia activa.

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

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

Deberá investigarse igualmente, salvo justificación apropiada, toda modificación cuantitativa de los efectos que resulte de 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 las reacciones adversas. En caso de que una asociación incluya un nuevo principio activo, este último deberá ser objeto de un minucioso estudio previo.

#### A.2. *Farmacocinética*

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

La farmacocinética tiene dos áreas principales:

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

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

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

##### A.2.1. *Biodisponibilidad/Bioequivalencia*

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

- para comparar la nueva formulación de un medicamento con la existente,
- para comparar un nuevo modo o vía de administración con uno ya establecido,
- en todos los casos mencionados en el apartado 1 del artículo 13.

## B. TOLERANCIA EN LA ESPECIE ANIMAL DIANA

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

El medicamento se administrará al menos por la vía recomendada.

## C. RESISTENCIA

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

## Capítulo II

### *Requisitos clínicos*

#### 1. Principios generales

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 2. Realización de los ensayos

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

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

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

A menos que la prueba se realice según un método ciego, las disposiciones de los artículos 58, 59 y 60 relativos al etiquetado de medicamentos veterinarios serán aplicables por analogía al etiquetado de las formulaciones que se vayan a utilizar en los ensayos clínicos veterinarios. En todos los casos, en el etiquetado deberá figurar de forma visible e indeleble «uso exclusivo en ensayos clínicos veterinarios».

### Capítulo III

#### *Datos y documentos*

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

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

#### 1. Relación de las observaciones preclínicas

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

- 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 estos datos.

#### 2.1. Relación de las observaciones clínicas

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

Los datos se facilitarán de la siguiente manera:

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

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

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

## 2.2. Resumen y conclusiones de las observaciones clínicas

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

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

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

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

Cuando se trate de asociaciones fijas de medicamentos, el investigador deberá también sacar conclusiones relativas a la inocuidad y eficacia del producto en comparación con la administración de las distintas sustancias activas por separado.

### 3. Informe pericial final

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

## TÍTULO II

### *Requisitos relativos a los medicamentos veterinarios inmunológicos*

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

## PARTE 5

### Resumen del expediente

#### A. DATOS ADMINISTRATIVOS

El medicamento veterinario inmunológico objeto de la solicitud deberá identificarse por su nombre y el nombre de las sustancias activas, junto con la potencia, la forma farmacéutica, el método y la vía de administración y la descripción de la presentación final de venta del producto.

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

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

Se adjuntará a los datos administrativos un documento que acredite que el fabricante está autorizado a fabricar medicamentos veterinarios inmunológicos, según la definición del artículo 44 (con una breve descripción de las instalaciones de producción y la indicación del personal más importante y sus cualificaciones). Por otra parte, se incluirá la relación de organismos manejados en las instalaciones de producción.

El solicitante presentará la relación de los países en los que se haya concedido autorización, copias de todos los resúmenes de características del producto de acuerdo con el artículo 14 de la presente, en la forma aprobada por los Estados miembros, y la lista de países en que se haya presentado la solicitud.

#### B. RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

El solicitante propondrá un resumen de las características del producto, de conformidad con el artículo 14.

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

### C. INFORMES PERICIALES

De conformidad con los apartados 2 y 3 del artículo 15, todos los aspectos de la documentación deberán ir provistos de informes periciales.

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

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

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

## PARTE 6

### **Ensayos analíticos (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 fabricación. En el caso de procedimientos analíticos incluidos en la Farmacopea europea o en la farmacopea de un Estado miembro, esta descripción podrá sustituirse por una referencia precisa a la farmacopea en cuestión.

### A. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización de comercialización según lo dispuesto en la letra c) del apartado 3 del artículo 12 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:

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

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

#### 2. Sin perjuicio de lo dispuesto en la letra c) del apartado 3 del artículo 12, se entenderá por «terminología usual» para la designación de los componentes de los medicamentos veterinarios inmunológicos:

- cuando se trate de productos que figuren en la Farmacopea europea o, en su defecto, en la farmacopea nacional de uno de los Estados miembros, la denominación principal de la monografía correspondiente, que será obligatoria para todas estas sustancias, con referencia a la farmacopea de que se trate,



— para los restantes productos, la denominación común internacional recomendada por la Organización Mundial de la Salud, que podrá ir acompañada de otra denominación común o, en su defecto, de la denominación científica exacta; los productos que carezcan de denominación común internacional o de denominación científica exacta se designarán mediante referencia a su origen y modo de obtención, completándose estos datos con cualquier otra observación de utilidad, si ello fuera necesario,

— para las materias colorantes, la designación por el indicativo «E» que les atribuye la Directiva 78/25/CEE.

### 3. Composición cuantitativa

Para proporcionar la composición cuantitativa de las sustancias activas de un medicamento veterinario inmunológico, será preciso especificar siempre que sea posible el número de microorganismos, el contenido proteínico específico, la masa, el número de UI o unidades de actividad biológica, bien por dosis o por unidad de volumen, y, respecto al adyuvante y los componentes del excipiente, la masa o el volumen de cada uno de ellos, teniendo en cuenta debidamente lo especificado en la sección B.

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 FABRICACIÓN DEL PRODUCTO TERMINADO

La descripción del método de fabricación que, conforme a lo establecido en la letra d) del apartado 3 del artículo 12, deberá acompañar a la solicitud de autorización de comercialización se redactará de forma que proporcione una descripción adecuada de la naturaleza de las operaciones efectuadas.

Con este fin, dicha descripción deberá incluir como mínimo:

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

### C. PRODUCCIÓN Y CONTROL DE LOS MATERIALES DE PARTIDA

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

En el caso de:

- una sustancia activa que no esté descrita en la Farmacopea europea ni en la farmacopea de algún Estado miembro, o de
- una sustancia activa descrita en la Farmacopea europea o en la farmacopea de un Estado miembro, si se prepara siguiendo un método que pueda dejar impurezas no mencionadas en la monografía de la farmacopea y cuya calidad no pueda ser controlada convenientemente por esta monografía,

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

En los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización de comercialización con arreglo a las letras i) y j) del apartado 3 del artículo 12 y al apartado 1 del artículo 13, deberán figurar los resultados de las pruebas relativas al control de calidad de todos los componentes utilizados. Estos datos y documentos se presentarán con arreglo a las prescripciones siguientes.

## 1. Materiales de partida inscritos en las farmacopeas

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

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

A efectos del cumplimiento de lo dispuesto en la letra i) del apartado 3 del artículo 12, será suficiente la conformidad de los componentes respecto a las prescripciones de la Farmacopea europea o de la farmacopea de uno de los Estados miembros. En estos casos, la descripción de los métodos de análisis podrán sustituirse por una referencia detallada a la farmacopea de que se trate.

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

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

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

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

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

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

## 2. Materiales de partida no inscritos en una farmacopea

### 2.1. *Materiales de partida de origen biológico*

La descripción se presentará en forma de monografía.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 2.2. *Materiales de partida de origen no biológico*

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

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

## D. MEDIDAS ESPECÍFICAS RELATIVAS A LA PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN DE LAS ENCEFALOPATÍAS ESPONGIFORMES ANIMALES

El solicitante debe demostrar que el medicamento veterinario ha sido fabricado de acuerdo con la nota explicativa sobre cómo minimizar los riesgos de transmisión de los agentes de encefalopatía espongiiforme animal a través de los medicamentos veterinarios y sus actualizaciones, publicada por la Comisión Europea en el volumen 7 de su publicación *Normas sobre medicamentos veterinarios de la Comunidad Europea*.

## E. PRUEBAS DE CONTROL EFECTUADAS DURANTE LA PRODUCCIÓN

1. Los datos y documentos que se adjunten a una solicitud de autorización de comercialización, con arreglo a las letras i) y j) del apartado 3 del artículo 12 y al apartado 1 del artículo 13, 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 detoxificadas, la inactivación o detoxificación se comprobarán durante cada tanda de producción inmediatamente después de realizar el proceso de inactivación o detoxificación.

#### F. PRUEBAS DE CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO

Los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización de comercialización en cumplimiento de lo dispuesto en las letras i) y j) del apartado 3 del artículo 12 y el apartado 1 del artículo 13, deberán incluir aquellos que se refieran a los controles efectuados con el producto terminado. Cuando haya monografías adecuadas, si se utilizan métodos de prueba y límites distintos de los mencionados en las monografías de la Farmacopea europea o, en su defecto, de la farmacopea nacional de un Estado miembro, deberá demostrarse que el producto terminado, si se sometiera a prueba con arreglo a estas monografías, cumpliría los requisitos de calidad establecidos en dicha farmacopea para la forma farmacéutica correspondiente. La solicitud de autorización de comercialización presentará una relación de estas pruebas que se realizarán con muestras representativas de cada lote del producto terminado. Se indicará la frecuencia de las pruebas que no se realicen con cada lote. Se indicarán también límites para la aprobación.

##### 1. Características generales del producto terminado

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

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

##### 2. Identificación y determinación del principio o principios activos

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

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

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

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

##### 3. Identificación y determinación de los adyuvantes

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

##### 4. Identificación y determinación de los componentes del excipiente

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

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

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

##### 5. Pruebas de inocuidad

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

## 6. Pruebas de esterilidad y pureza

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

## 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 en las sustancias activas 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.

## G. PRUEBAS DE ESTABILIDAD

Los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización de comercialización, de acuerdo con las letras f) e i) del apartado 3 del artículo 12, 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 y se incluirán pruebas de estabilidad biológica y fisicoquímica.

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

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

Si un producto terminado tiene que reconstituirse previamente a su administración, deberán indicarse los pormenores relativos a los períodos de validez propuestos para el producto reconstituido según las instrucciones de uso. Deberán presentarse datos que justifiquen el período de validez propuesto para el producto reconstituido.

## PARTE 7

### Estudio de la inocuidad

#### A. INTRODUCCIÓN

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

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

2. Los datos y documentos que acompañen a la solicitud de autorización de comercialización con arreglo a la letra j) del apartado 3 del artículo 12 y al apartado 1 del artículo 13 se presentarán de acuerdo con los requisitos de la siguiente sección B.
3. Los Estados miembros se encargarán de que las pruebas de laboratorio se realicen de acuerdo con los principios de buenas prácticas de laboratorio establecidas en las Directivas 87/18/CEE y 88/320/CEE.

**B. REQUISITOS GENERALES**

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

**C. PRUEBAS DE LABORATORIO****1. Inocuidad de la administración de una sola dosis**

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

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

**2. Inocuidad de una sola administración de una sobredosis**

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

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

**3. Inocuidad de la administración repetida de una sola dosis**

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

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

**4. Examen de la función reproductora**

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

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

**5. Examen de las funciones inmunológicas**

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

**6. Requisitos especiales para las vacunas vivas****6.1. Transmisión de la cepa de la vacuna**

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

#### 6.2. *Distribución en el animal vacunado*

Se investigará la presencia del microorganismo en las heces, orina, leche, huevos y secreciones orales, nasales y de otro tipo. Además, podrá ser necesario realizar estudios sobre la distribución de la cepa de la vacuna en el cuerpo, prestando especial atención a los lugares favoritos de replicación de microorganismo. En caso de vacunas vivas de enfermedades zoonóticas bien conocidas, destinadas a animales productores de alimentos será obligatorio realizar estos estudios.

#### 6.3. *Reversión a la virulencia de vacunas atenuadas*

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

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

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

#### 6.5. *Recombinación o redistribución genómica de las cepas*

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

### 7. **Estudio de los residuos**

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

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

### 8. **Interacciones**

Se indicará cualquier interacción conocida con otros productos.

## D. ESTUDIOS DE CAMPO

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

## E. ECOTOXICIDAD

El objetivo del estudio de la ecotoxicidad de un medicamento veterinario inmunológico consiste en evaluar los efectos nocivos que pueda ocasionar al medio ambiente el uso del producto, así como señalar las medidas de precaución que puedan ser necesarias para reducir tales riesgos.

Será obligatorio realizar una evaluación de la ecotoxicidad en el caso de cualquier solicitud de autorización de comercialización de un medicamento veterinario inmunológico, salvo cuando se trate de solicitudes presentadas con arreglo a la letra j) del apartado 3 del artículo 12 y al apartado 1 del artículo 13.

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 sustancias activas o metabolitos importantes, teniendo en cuenta:

- la especie diana y el tipo de uso recomendado (por ejemplo, medicación colectiva o medicación a animales concretos),

- el método de administración, especialmente la medida en que sea probable que el producto pase directamente al medio ambiente,
- la posible excreción del producto o de sus sustancias activas o metabolitos importantes al medio ambiente por los animales tratados; persistencia en dichas excretas,
- la eliminación de productos residuales o no utilizados.

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

Estos estudios complementarios se realizarán de acuerdo con los tests de protocolos establecidos en el Anexo V de la Directiva 67/548/CEE o, donde un punto concreto no esté adecuadamente cubierto por estos protocolos, de acuerdo con otros internacionalmente reconocidos sobre el medicamento veterinario inmunológico, los principios activos o los metabolitos excretados, según corresponda. El número y el tipo de las pruebas y los criterios para evaluarlas dependerán del estado de la ciencia en el momento en que se presente la solicitud.

## PARTE 8

### Pruebas de la eficacia

#### A. INTRODUCCIÓN

1. El objetivo de las pruebas descritas en esta parte consiste en demostrar o confirmar la eficacia del medicamento veterinario inmunológico. Todas las declaraciones realizadas por el solicitante en relación con las propiedades, efectos y utilización del medicamento deberán estar plenamente justificadas por los resultados de pruebas específicas incluidos en la solicitud de autorización de comercialización.
2. Los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización de comercialización en virtud de las letras i) y j) del apartado 3 del artículo 12 y del apartado 1 del artículo 13 deberán ajustarse a las siguientes disposiciones.
3. Todos los ensayos clínicos veterinarios se realizarán con arreglo a un protocolo de prueba pormenorizado que deberá consignarse por escrito antes de iniciar el ensayo. Durante la elaboración de todo protocolo de prueba y a lo largo de la realización de ésta, se tendrá en cuenta en todo momento el bienestar de los animales de experimentación, aspecto que será objeto de supervisión veterinaria.

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

4. Antes de empezar cualquier ensayo, será necesario obtener y acreditar documentalmente el consentimiento con conocimiento de causa del propietario de los animales que se vayan a utilizar en el ensayo. En particular, se informará por escrito al propietario de los animales acerca de las consecuencias de la participación en el ensayo por lo que se refiere al destino posterior de los animales tratados o a la obtención de productos alimenticios a partir de los mismos. En la documentación del ensayo se incluirá una copia de dicha notificación, fechada y refrendada por el propietario del animal.
5. A menos que la prueba se realice según un método ciego, las disposiciones de los artículos 58, 59 y 60 serán aplicables por analogía al etiquetado de las formulaciones que se vayan a utilizar en los ensayos clínicos veterinarios. En todos los casos, en el etiquetado deberá figurar de forma visible e indeleble «uso exclusivo en ensayos clínicos veterinarios».

#### B. REQUISITOS GENERALES

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

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

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

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



3. La eficacia de un medicamento veterinario inmunológico deberá demostrarse en relación con cada categoría de cada especie diana cuya vacunación se recomiende, utilizando cada una de las vías de administración recomendadas y siguiendo la posología propuesta. Deberá evaluarse adecuadamente la influencia que tengan sobre la eficacia de una vacuna los anticuerpos adquiridos pasivamente y los procedentes de la madre. Cualquier declaración relativa a la aparición y duración de la protección deberá basarse en datos procedentes de estas pruebas.
4. Deberá demostrarse la eficacia de cada uno de los componentes de los medicamentos veterinarios inmunológicos que sean multivalentes o asociados. Si se recomienda que el producto se administre en asociación con otro medicamento veterinario o al mismo tiempo que éste, será necesario demostrar su compatibilidad.
5. Siempre que un producto forme parte de un esquema de vacunación recomendado por el solicitante, deberá demostrarse el efecto inductor o de recuerdo o la aportación del medicamento a la eficacia del conjunto del esquema.
6. La dosis que deberá utilizarse será aquella cantidad de producto cuya utilización se recomiende y que contenga la actividad o concentración mínima para la que se presente la solicitud.
7. Las muestras utilizadas en las pruebas de la eficacia se tomarán de un lote o lotes producidos con arreglo al proceso de fabricación descrito en la solicitud de autorización de comercialización.
8. Si se trata de medicamentos veterinarios inmunológicos de diagnóstico aplicados a los animales, el solicitante deberá indicar cómo hay que interpretar las reacciones causadas por el producto.

#### C. PRUEBAS DE LABORATORIO

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

#### D. PRUEBAS DE CAMPO

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

### PARTE 9

#### **Datos y documentos relativos a las pruebas de inocuidad y a la eficacia de medicamentos veterinarios inmunológicos**

##### A. INTRODUCCIÓN

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

##### B. ESTUDIOS DE LABORATORIO

Deberán presentarse los siguientes datos y documentos de cada estudio:

- 1) resumen;
- 2) denominación del organismo que ha realizado los estudios;

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

#### C. ESTUDIOS DE CAMPO

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

- 1) resumen;
- 2) nombre, dirección, función y calificación del investigador encargado;
- 3) lugar y fecha de administración, nombre y dirección del propietario del animal o animales;
- 4) datos del protocolo de ensayo, con una descripción de los métodos, equipos y materiales utilizados, con aspectos como la vía de administración, el programa de administración, la dosis, las categorías de animales, la duración de la observación, la respuesta serológica y otras investigaciones realizadas con los animales tras la administración;
- 5) en caso de animales testigo, si 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 linaje, edad, peso, sexo y estado fisiológico;
- 7) breve descripción del método de cría y alimentación, especificando la naturaleza y cantidad de los eventuales aditivos incluidos en la alimentación;
- 8) todos los datos relativos a las observaciones, producción de los animales y resultados (con medias y desviación típica); se indicarán los datos individuales cuando se hayan realizado pruebas y medidas con distintos individuos;
- 9) todas las observaciones y resultados de los estudios, tanto si han sido favorables como desfavorables, con una declaración completa de las observaciones y resultados de las pruebas objetivas de actividad requeridas para evaluar el producto; habrá que especificar las técnicas utilizadas y explicar la significación de cualquier variación en los resultados;
- 10) efecto en la producción de los animales (por ejemplo, puesta de huevos, producción de leche, función reproductora);
- 11) número de animales retirados de los estudios antes de la terminación de éstos y causa de dicha retirada;
- 12) naturaleza, frecuencia y duración de las reacciones adversas observadas;
- 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 medicamento.

#### D. CONCLUSIONES GENERALES

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

#### E. BIBLIOGRAFÍA

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

---

## ANEXO II

## PARTE A

**Directivas derogadas, con sus modificaciones sucesivas  
(contempladas en el artículo 96)**

Directiva 81/851/CEE del Consejo (DO L 317 de 6.11.1981, p. 1)  
 Directiva 90/676/CEE del Consejo (DO L 373 de 31.12.1990, p. 15)  
 Directiva 90/677/CEE del Consejo (DO L 373 de 31.12.1990, p. 26)  
 Directiva 92/74/CEE del Consejo (DO L 297 de 13.10.1992, p. 12)  
 Directiva 93/40/CEE del Consejo (DO L 214 de 24.8.1993, p. 31)  
 Directiva 2000/37/CE de la Comisión (DO L 139 de 10.6.2000, p. 25)

Directiva 81/852/CEE del Consejo (DO L 317 de 6.11.1981, p. 16)  
 Directiva 87/20/CEE del Consejo (DO L 15 de 17.1.1987, p. 34)  
 Directiva 92/18/CEE del Consejo (DO L 97 de 10.4.1992, p. 1)  
 Directiva 93/40/CEE del Consejo  
 Directiva 1999/104/CE de la Comisión (DO L 3 de 6.1.2000, p. 18)

## PARTE B

**Lista de plazos de transposición al Derecho nacional  
(contemplados en el artículo 96)**

Directiva	Fecha límite de transposición
Directiva 81/851/CEE	9 de octubre de 1983
Directiva 81/852/CEE	9 de octubre de 1983
Directiva 87/20/CEE	1 de julio de 1987
Directiva 90/676/CEE	1 de enero de 1992
Directiva 90/677/CEE	20 de marzo de 1993
Directiva 92/18/CEE	1 de abril de 1993
Directiva 92/74/CEE	31 de diciembre de 1993
Directiva 93/40/CEE	1 de enero de 1995
	1 de enero de 1998 (art. 1.7)
Directiva 1999/104/CE	1 de enero de 2000
Directiva 2000/37/CE	5 de diciembre de 2001

## ANEXO III

## CUADRO DE CORRESPONDENCIAS

Presente Directiva	Dir. 65/65/CEE	Dir. 81/851/CEE	Dir. 81/852CEE	Dir. 90/677/CEE	Dir. 92/74/CEE
art. 1 puntos 1 y 2	art. 1 puntos 1 y 2	art. 1 apt. 1			
art. 1 punto 3		art. 1 apt. 2 segundo gui3n			
art. 1 punto 4	art. 1 punto 3	art. 1 apt. 1			
art. 1 puntos 5 y 6		art. 1 apt. 2 tercer y cuarto gui3n			
art. 1 punto 7				art. 1 apt. 2	
art. 1 punto 8					art. 1
art. 1 punto 9		art. 5 p3r. 3 punto 8			
art. 1 punto 10 a 16		art. 42 <i>ter</i> p3r. 1			
art. 1 punto 17		art. 50 <i>bis</i> apt. 1 p3r. 2			
art. 1 punto 18		art. 16 apt. 1			
art. 1 punto 19		art. 18 apt. 1 nota a pie de p3gina			
art. 2		art. 2 apt. 1			
art. 3 punto 1 p3r. 1		art. 2 apt. 2 primer gui3n			
art. 3 punto 1 p3r. 2		art. 2 apt. 3			
art. 3 punto 2				art. 1 apt. 3	
art. 3 puntos 3 y 4	art. 1 puntos 4 y 5 y art. 2 apt. 3	art. 1 apt. 1			
art. 3 punto 5		art. 2 apt. 2 tercer gui3n			
art. 3 punto 6		art. 1 punto 4			
art. 4 apt. 1				art. 1 apt. 4	
art. 4 apt. 2		art. 3			
art. 5		art. 4 apt. 1 p3r. 1			

Presente Directiva	Dir. 65/65/CEE	Dir. 81/851/CEE	Dir. 81/852/CEE	Dir. 90/677/CEE	Dir. 92/74/CEE
art. 6		art. 4 apt. 2 pár. 1			
art. 7		art. 4 apt. 1 pár. 2			
art. 8		art. 4 apt. 1 pár. 3			
art. 9		art. 4 apt. 3 pár. 1			
art. 10 apt. 1 y apt. 2 párs. 1 y 2		art. 4 apt. 4 párs. 1 y 2			
art. 10 apt. 2, pár. 3					art. 2 apt. 1 pár. 2
art. 11		art. 4 apt. 4 pár. 3			
art. 12 apt. 1		art. 5 pár. 1			
art. 12 apt. 2		art. 5 pár. 2			
art. 12 apt. 3 letras a) a i)		art. 5 pár. 3 punto 1 a 9	art. 1 pár. 1		
art. 12 apt. 3 letra j)		art. 5 pár. 3 punto 10 pár. 1			
art. 12 apt. 3 letras k) a n)		art. 5 pár. 3 puntos 11 a 14			
art. 13 apt. 1		art. 5 pár. 3 puntos 10 pár. 2			
art. 13 apt. 2			art. 1 pár. 2		
art. 14		art. 5 bis			
art. 15 apt. 1		art. 6			
art. 15 apts. 2 y 3		art. 7			
art. 16					art. 6
art. 17 apt. 1					art. 7 apt. 1
art. 17 apt. 2					art. 7 apt. 3
art. 17 apt. 3					art. 4 pár. 3
art. 18					art. 8
art. 19					art. 9
art. 20, pár. 1					art. 2 apt. 3

art. 20, pár. 2					art. 9
art. 21		art. 8			
art. 22		art. 8 bis			
art. 23		art. 9			
art. 24		art. 10			
art. 25		art. 5 ter			
art. 26 apt. 1 y 2		art. 12			
art. 26 apt. 3		art. 15 apt. 2			
art. 27 apt. 1		art. 14 apt. 1 pár. 1			
art. 27 apt. 2		art. 14 apt. 1 pár. 2			
art. 27 apt. 3		art. 14 apt. 2			
art. 27 apts. 4 y 5		art. 14 apts. 3 y 4			
art. 28		art. 15 apt. 1			
art. 29		art. 13			
art. 30		art. 11			
art. 31 apt. 1		art. 16 apt. 1			
art. 31 apt. 2		art. 16 apt. 2	art. 2		
art. 31 apt. 3		art. 16 apt. 3			
art. 32 apt. 1		art. 17 apt. 3			
art. 32 apt. 2		art. 17 apt. 1			
art. 32 apt. 3		art. 17 apt. 2			
art. 32 apt. 4		art. 17 apt. 4			
art. 33		art. 18			
art. 34		art. 19			
art. 35		art. 20			
art. 36		art. 21			
art. 37		art. 22 apt. 1			

Presente Directiva	Dir. 65/65/CEE	Dir. 81/851/CEE	Dir. 81/852/CEE	Dir. 90/677/CEE	Dir. 92/74/CEE
art. 38		art. 22 apts. 2, 3 y 4			
art. 39		art. 23			
art. 40		art. 23 bis			
art. 41		art. 23 ter			
art. 42		art. 23 quater			
art. 43		art. 22 apt. 5			
art. 44		art. 24			
art. 45		art. 25			
art. 46		art. 26			
art. 47		art. 28 apt. 1			
art. 48		art. 28 apt. 2			
art. 49		art. 28 apt. 3			
art. 50		art. 27			
art. 51		art. 27 bis			
art. 52		art. 29			
art. 53		art. 31			
art. 54		art. 32			
art. 55 apt. 1		art. 30 apt. 1 párs. 1 y 2			
art. 55 apt. 2		art. 30 apt. 1 pár. 3			
art. 55 apt. 3		art. 30 apt. 2			
art. 56		art. 33			
art. 57					art. 3
art. 58 apts. 1 a 3		art. 43			
art. 58 apt. 4		art. 47			
art. 59 apt. 1		art. 44			
art. 59 apt. 2		art. 45			



art. 59 apt. 3		art. 47			
art. 60		art. 46			
art. 61 apt. 1		art. 48 pár. 1			
art. 61 apt. 2		art. 48 pár. 2			
art. 61 apt. 3		art. 48 pár. 3			
art. 62		art. 49 pár. 1			
art. 63		art. 50			
art. 64 apt. 1					art. 2 apt. 2
art. 64 apt. 2					art. 7 apt. 2
art. 65 apt. 1		art. 50 bis apt. 1 párs. 1 y 3			
art. 65 apts. 2, 3 y 4		art. 50 bis apts. 2, 3 y 4			
art. 66		art. 50 ter			
art. 67		art. 4 apt. 3 pár. 3			
art. 68		art. 1 apt. 5			
art. 69		art. 50 quater			
art. 70		art. 4 apt. 5			
art. 71				art. 4	
art. 72		art. 42 sexies			
art. 73		art. 42 bis			
art. 74		art. 42 quater			
art. 75		art. 42 quinquies			
art. 76		art. 42 septies			
art. 77 a) y b)		art. 42 octies			
art. 77 c)		art. 42 ter pár. 2			
art. 78		art. 42 nonies			
art. 79		art. 42 decies			
art. 80 apt. 1		art. 34 párs. 1 y 2			

Presente Directiva	Dir. 65/65/CEE	Dir. 81/851/CEE	Dir. 81/852/CEE	Dir. 90/677/CEE	Dir. 92/74/CEE
art. 80 apt. 2				art. 3 apt. 1	
art. 80 apt. 3		art. 34 pár. 3			
art. 81 apt. 1		art. 35			
art. 81 apt. 2				art. 3 apt. 2	
art. 82				art. 3 apt. 3	
art. 83		art. 36			
art. 84		art. 37			
art. 85		art. 38			
art. 86					art. 4 pár. 1
art. 87		art. 38 bis			
art. 88			art. 2 bis		
art. 89		art. 42 <i>undecies</i>	art. 2 ter		
art. 90		art. 39			
art. 91		art. 42			
art. 92					art. 5
art. 93		art. 24 bis			
art. 94		arts. 40, 41 y 49 pár. 2			
art. 95		art. 4 apt. 2 pár. 2			
art. 96	—	—	—	—	—
art. 97	—	—	—	—	—
art. 98	—	—	—	—	—
Anexo I			Anexo		
Anexo II	—	—	—	—	—
Anexo III	—	—	—	—	—