

## I. DISPOSICIONS GENERALS

### MINISTERI DE LA PRESIDÈNCIA

**13682** *Reial decret 1246/2008, de 18 de juliol, pel qual es regula el procediment d'autorització, registre i farmacovigilància dels medicaments veterinaris fabricats industrialment.*

La normativa actual en matèria de medicaments veterinaris ha contribuït al fet que al mercat hi hagi medicaments amb provades garanties de qualitat, seguretat i eficàcia. No obstant això, atesa l'experiència adquirida, la Unió Europea ha considerat necessari adoptar noves mesures per afavorir el funcionament del mercat interior, sense descuidar en cap moment la consecució de la protecció de la salut humana, salut animal, protecció del medi ambient davant dels possibles danys causats per l'ús dels medicaments veterinaris, i l'assegurament del benestar animal, per a la qual cosa s'avança en la incorporació de criteris i procediments harmonitzats per a l'avaluació i autorització de medicaments i s'aprofundeix en mesures orientades a l'avaluació continuada de la seva seguretat.

En l'àmbit dels medicaments veterinaris té una especial rellevància que el temps d'espera sigui suficient per eliminar els perills que els residus presentin per a la salut, segons el que disposa el Reglament (CEE) número 2377/1990 del Consell, de 26 de juny de 1990, pel qual s'estableix un procediment comunitari de fixació dels nivells màxims de residus de medicaments veterinaris en els aliments d'origen animal.

La Llei 29/2006, de 26 de juliol, de garanties i ús racional dels medicaments i productes sanitaris, recull aquests criteris i procediments, i és l'instrument pel qual es transposen, en gran part, les últimes disposicions comunitàries sobre els medicaments. S'ha de tenir en compte que els medicaments veterinaris són un element clau en el manteniment de la ramaderia en un estat sanitari adequat per al seu desenvolupament, en el marc de la Llei 8/2003, de 24 d'abril, de sanitat animal, per a la qual cosa és imprescindible que els medicaments veterinaris disponibles compleixin els requisits i les garanties de qualitat, seguretat i eficàcia.

Les últimes disposicions comunitàries són la Directiva 2004/28/CE del Parlament Europeu i del Consell, de 31 de març de 2004, que modifica la Directiva 2001/82/CE del Parlament Europeu i del Consell, de 6 de novembre de 2001, per la qual s'estableix un codi comunitari sobre medicaments veterinaris, que harmonitza i recopila en un sol text la normativa comunitària sobre medicaments veterinaris, i la Directiva 2006/130/CE de la Comissió, d'11 de desembre, per la qual s'aplica la Directiva 2001/82/CE pel que fa a l'establiment de criteris d'excepció respecte al requisit de prescripció veterinària per a determinats medicaments veterinaris destinats a animals productors d'aliments.

La transposició de la Directiva 2001/82/CE, modificada per la Directiva 2004/28/CE en el que fa referència a l'àmbit d'aplicació d'aquest Reial decret, implica la derogació, entre altres normes, de gran part del Reial decret 109/1995, de 27 de gener, sobre medicaments veterinaris. La modificació afecta una gran quantitat de preceptes, raó per la qual es fa necessària l'elaboració d'una nova disposició que integri la norma originària i les seves modificacions.

Aquest Reial decret transposa, gairebé del tot, les directives comunitàries abans esmentades.

Els aspectes fonamentals de la Directiva 2001/82/CE, modificada per la Directiva 2004/28/CE, objecte de transposició en aquest Reial decret, es refereixen a la necessitat de millorar el funcionament dels procediments d'autorització de medicaments veterinaris, fet pel qual s'ha revisat el procediment d'autorització nacional i especialment el de reconeixement mutu, amb la finalitat de reforçar la possibilitat de cooperació entre estats membres. Així mateix i amb la mateixa finalitat, es crea un nou procediment d'autorització comunitari anomenat descentralitzat i s'estableixen garanties de confidencialitat en l'avaluació, transparència i publicitat de les resolucions.

La necessitat de garantir un adequat seguiment dels efectes terapèutics i del perfil de seguretat de cada nou medicament fa que l'autorització de comercialització s'hagi de renovar cinc anys després d'haver-se concedit. Una vegada ratificada aquesta autorització, el període de validesa normalment ha de ser il·limitat, sense perjudici de la continuada avaluació dels riscos a través de sistemes adequats de farmacovigilància i d'estudis d'utilització de medicaments en condicions reals d'ús.

D'altra banda, el marc legislatiu europeu preveu la possibilitat que un medicament autoritzat no sigui comercialitzat i estableix que qualsevol autorització que no faci efectiva la comercialització del medicament durant tres anys consecutius perdi la validesa. No obstant això, s'han d'establir excepcions a aquesta norma quan estiguin justificades per raons de salut pública, sanitat animal, interès general o altres circumstàncies excepcionals que l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris consideri d'aquesta manera.

Amb la finalitat d'aplicar els mateixos criteris en la tipificació de les modificacions de l'autorització de comercialització dels procediments comunitaris a les modificacions de les autoritzacions de comercialització nacionals, s'adopta el Reglament (CE) número 1084/2003 de la Comissió, de 3 de juny de 2003, relatiu a l'examen de les modificacions dels termes de les autoritzacions de comercialització de medicaments per a ús humà i medicaments veterinaris concedides per l'autoritat competent d'un Estat membre.

Un altre aspecte fonamental del medicament veterinari és la identificació i la informació que ha de constar-ne en l'etiquetatge i en el prospecte, com a garantia del seu ús correcte, per promoure la seguretat i l'eficàcia en la seva utilització. L'esmentada Directiva 2001/82/CE, modificada per la Directiva 2004/28/CE, quant a l'etiquetatge i prospecte persegueix definir normes comunes en la matèria, i deixa un marge de disponibilitat considerable a les legislacions nacionals, sobretot en el que fa referència a les garanties d'autenticitat i de correcta identificació, per garantir un alt nivell de protecció dels usuaris i permetre l'ús correcte dels medicaments a partir d'una informació completa i comprensible.

Les matèries que regula aquest Reial decret transposen una gran part de la Directiva 2001/82/CE, modificada per la Directiva 2004/28/CE, si bé els títols IV, VI i parcialment els títols VIII i X, no han estat objecte d'aquesta transposició atès que la fabricació, importació, possessió, distribució i dispensació dels medicaments veterinaris queden fora de l'àmbit d'aplicació d'aquesta norma.

En la Llei 29/2006, de 26 de juliol, es crea el Sistema espanyol de farmacovigilància de medicaments veterinaris. En aquest Reial decret s'estableixen les obligacions de cadascun dels agents implicats en aquesta estructura l'objectiu de la qual és proporcionar de forma continuada la millor informació possible sobre la seguretat dels medicaments veterinaris. Es possibilita així l'adopció de les mesures oportunes amb la finalitat d'assegurar que els medicaments disponibles al mercat presentin una relació de benefici-risc favorable per als animals i usuaris en les condicions d'ús autoritzat. Es crea el Comitè Tècnic de Farmacovigilància Veterinària com a òrgan de coordinació en matèria de farmacovigilància. Finalment, la Comissió Europea ha elaborat i publicat les directrius que conté el volum 9A de les normes sobre medicaments a la Unió Europea que són aplicables per a l'exercici de la farmacovigilància dels medicaments veterinaris, així com les seves successives actualitzacions.

Com a annex I s'inclou l'estructura i el contingut de l'expedient de registre, és a dir, tots els requisits administratius i tècnics que han d'acompanyar la sol·licitud d'autorització de comercialització.

Als annexos II i III s'estableix el contingut de la fitxa tècnica i del prospecte i l'etiquetatge, respectivament.

Aquest Reial decret s'adopta en desplegament de la Llei 29/2006, de 26 de juliol, i té caràcter de legislació de productes farmacèutics a l'efecte del que preveu l'article 149.1.16a de la Constitució espanyola, i garanteix, pel que fa al tractament de les dades personals, el respecte a la Llei orgànica 15/1999, de 13 de desembre, de protecció de dades de caràcter personal, i la seva normativa de desplegament.

En l'elaboració d'aquesta disposició han estat escoltats els sectors afectats i consultades les comunitats autònomes.

En virtut d'això, a proposta dels ministres de Sanitat i Consum i de Medi Ambient, i Medi Rural i Marí, amb l'aprovació prèvia de la ministra d'Administracions Públiques, d'acord amb el Consell d'Estat i amb la deliberació prèvia del Consell de Ministres en la reunió del dia 18 de juliol de 2008,

DISPOSO:

CAPÍTOL I

**Disposicions generals**

Article 1. *Objecte.*

Aquest Reial decret té per objecte regular els medicaments d'ús veterinari fabricats industrialment o en la fabricació dels quals intervingui un procés industrial i, en particular:

- a) Els requisits de la sol·licitud per a l'autorització de comercialització.
- b) Els procediments d'autorització, suspensió i revocació de l'autorització, així com de les modificacions de les condicions d'autorització.
- c) La fitxa tècnica, l'etiquetatge i el prospecte.
- d) Les condicions particulars per a determinades classes de medicaments.
- e) Les obligacions del titular.
- f) Els procediments comunitaris.
- g) La farmacovigilància.
- h) La inscripció en el Registre de medicaments, inclosos els medicaments especials que regula el capítol IV.

Article 2. *Definicions.*

1. Als efectes d'aquest Reial decret s'entén per:

- a) Medicament veterinari o d'ús veterinari: qualsevol substància o combinació de substàncies que es presenti com a posseïdora de propietats curatives o preventives respecte a les malalties animals, o que es pugui administrar a l'animal amb la finalitat de restablir, corregir o modificar les seves funcions fisiològiques exercint una acció farmacològica, immunològica o metabòlica, o d'establir un diagnòstic clínic veterinari.
- b) Principi actiu: qualsevol matèria, sigui quin sigui l'origen –humà, animal, vegetal, químic o d'un altre tipus–, a la qual s'atribueix una activitat apropiada per constituir un medicament.
- c) Excipient: aquella matèria que, inclosa en les formes galèniques, s'afegeix als principis actius o a les seves associacions per servir-los de vehicle, possibilitar-ne la preparació i estabilitat, modificar les propietats organolèptiques o determinar les propietats fisicoquímiques del medicament i la seva biodisponibilitat.
- d) Primera matèria: qualsevol substància –activa o inactiva– utilitzada en la fabricació d'un medicament, bé es mantingui inalterada, es modifiqui o desaparegui en el transcurs del procés.
- e) Forma galènica o forma farmacèutica: la disposició a què s'adaptin els principis actius i excipients per constituir un medicament. Es defineix per la combinació de la forma en què el fabricant presenta el producte farmacèutic i la forma en què s'administra.
- f) Premescla per a pinsos medicamentosos: qualsevol medicament veterinari preparat per endavant amb vista a la fabricació ulterior de pinsos medicamentosos.
- g) Pinsos medicamentosos: qualsevol mescla de premescla medicamentosa i de pinsos preparada prèviament a la seva comercialització com a tal pinso medicamentós i destinada a ser administrada als animals sense transformació, per raó de les propietats curatives, preventives o d'altres propietats del medicament esmentades a la lletra a).

h) Medicament veterinari immunològic: un medicament veterinari administrat als animals amb objecte d'induir una immunitat activa o passiva, o de diagnosticar l'estat d'immunitat.

i) Temps d'espera: el període de temps necessari entre l'última administració del medicament veterinari a un animal, en les condicions normals d'ús i segons el que disposa aquest Reial decret, i l'obtenció de productes alimentaris del dit animal, a fi de protegir la salut pública, amb la garantia que els productes alimentaris esmentats no continguin residus en quantitats que superin els límits màxims de residus de substàncies actives fixats de conformitat amb el Reglament (CEE) número 2377/1990 del Consell, de 26 de juny de 1990, pel qual s'estableix un procediment comunitari de fixació dels límits màxims de residus dels medicaments veterinaris en aliments d'origen animal.

j) Denominació comuna: la denominació oficial espanyola (DOE) atribuïda a cada principi actiu per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris; si no, la denominació comuna internacional (DCI) recomanada per l'Organització Mundial de la Salut o, si no, la denominació comuna usual.

La denominació oficial espanyola ha de ser igual, o tan aproximada com sigui possible, exceptuades les necessitats lingüístiques, a la denominació comuna internacional que fixa l'Organització Mundial de la Salut.

k) Dosificació/concentració: el contingut de principis actius expressat en quantitat per unitat de presa, de volum o de pes en funció de la presentació.

l) Condicionament primari: l'envàs o qualsevol altra forma de condicionament que estigui en contacte directe amb el medicament.

m) Embalatge exterior: l'emalatge en què es col·loca el condicionament primari.

n) Etiquetatge: la informació que figura en l'emalatge exterior o en el condicionament primari.

ñ) Fitxa tècnica o resum de característiques del producte: document adreçat als professionals sanitaris, acordat entre l'autoritat competent i el titular de l'autorització de comercialització del medicament, que conté la informació necessària sobre com utilitzar el medicament de manera segura i eficaç, i les condicions de seguretat per a les quals el medicament veterinari ha estat autoritzat.

o) Prospecte: la informació escrita adreçada a l'usuari, que acompanya el medicament.

p) Presentació: cadascuna de les combinacions en què el medicament és disposat per ser utilitzat incloent-hi la composició, forma farmacèutica, dosi i format.

q) Format: nombre d'unitats que inclou l'envàs i/o el contingut d'aquest.

r) Reaccions adverses: qualsevol reacció a un medicament veterinari que sigui nociva i involuntària, i que tingui lloc en resposta a dosis que s'apliquin normalment en els animals per a la profilaxi, el diagnòstic o tractament de malalties, o per restablir, corregir o modificar funcions fisiològiques.

s) Reacció adversa en persones: qualsevol reacció que sigui nociva i involuntària i que tingui lloc en un ésser humà després de l'exposició a un medicament veterinari.

t) Reacció adversa greu: qualsevol reacció adversa que ocasioni la mort, pugui posar la vida en perill, ocasioni una discapacitat o invalidesa significativa o constitueixi una anomalia congènita o defecte de naixement, o ocasioni símptomes permanents o prolongats en els animals tractats.

u) Reacció adversa inesperada: qualsevol reacció adversa la naturalesa, gravetat o conseqüències de les quals no siguin coherents amb el resum de les característiques del producte.

v) Informe periòdic de seguretat: l'informe periòdic que conté els registres a què es refereix l'article 66.g).

x) Estudi de supervisió posterior a la comercialització: un estudi farmacoepzootiològic o un assaig clínic efectuat de conformitat amb els termes de l'autorització i realitzat amb el propòsit d'identificar o investigar un perill per a la seguretat relatiu a un medicament veterinari autoritzat.

y) Ús no previst: l'ús d'un medicament veterinari que no s'ajusta a la fitxa tècnica del producte, inclosos l'ús incorrecte i l'abús greu del producte.

z) Medicament homeopàtic veterinari: l'obtingut a partir de substàncies denominades soques homeopàtiques, d'acord amb un procediment de fabricació homeopàtic que descriu la Farmacopea europea, o la Reial farmacopea espanyola o, si no, una farmacopea utilitzada de manera oficial en un país de la Unió Europea. Un medicament homeopàtic veterinari pot incloure diversos principis actius.

2. Així mateix, s'entén per:

a) Gasos medicinals: és el gas o la mescla de gasos destinat a entrar en contacte directe amb l'organisme animal i que, actuant principalment per mitjans farmacològics, immunològics o metabòlics, es presenti dotat de propietats per prevenir, diagnosticar, tractar, alleujar o curar malalties o molèsties. Es consideren gasos medicinals els utilitzats en teràpia d'inhalació, anestèsia, diagnòstic «in vivo» o per conservar i transportar òrgans, teixits i cèl·lules destinats al trasplantament, sempre que hi estiguin en contacte.

S'entén per gasos medicinals líquuts l'oxigen líquid, el nitrogen líquid i el protòxid de nitrogen líquid, així com qualsevol altre que amb característiques i utilització similars es pugui fabricar en el futur.

b) Titular de l'autorització de comercialització: és la persona física o jurídica responsable de la comercialització del medicament per al qual ha obtingut la preceptiva autorització de comercialització. A aquest efecte, s'ha d'inscriure en el registre de titulars d'autorització de comercialització.

c) Representant del titular de l'autorització de comercialització: la persona física o jurídica, normalment coneguda com a representant local, designada pel titular de l'autorització de comercialització perquè el representi a Espanya.

d) Riscos relacionats amb l'ús del medicament:

1r Qualsevol risc relatiu a la qualitat, seguretat i eficàcia del medicament veterinari pel que fa a la salut humana i la sanitat animal.

2n Qualsevol risc d'efectes no desitjats en el medi ambient.

e) Relació de benefici-risc: una avaluació dels efectes terapèutics positius del medicament veterinari en relació amb els riscos damunt descrits.

f) Sistema espanyol de farmacovigilància de medicaments veterinaris: el sistema que té per objecte la identificació, quantificació, avaluació i prevenció dels riscos de l'ús dels medicaments veterinaris, així com el seguiment dels seus possibles efectes adversos en els animals, les persones o el medi ambient, així com la presumpta falta d'eficàcia i la detecció de temps d'espera inadequats.

g) Abús d'un medicament: l'ús excessiu intencionat, persistent o esporàdic d'un medicament veterinari que va acompanyat d'efectes nocius físics o de comportament.

h) Bones pràctiques de farmacovigilància veterinària: conjunt de normes o recomanacions destinades a garantir l'autenticitat i la qualitat de les dades recollides en farmacovigilància veterinària, que permetin avaluar en cada moment els riscos atribuïbles al medicament veterinari, la confidencialitat de les informacions relatives a la identitat de les persones que hagin patit o notificat les reaccions adverses, així com la identitat de les persones implicades en les suposades reaccions adverses, i l'ús de criteris uniformes en l'avaluació de les notificacions i en la generació de senyals d'alerta.

i) Extensió de línia: la segona i successives sol·licituds d'autorització i inscripció en el registre d'altres formes farmacèutiques, vies d'administració i dosis d'un medicament ja autoritzat, així com les modificacions que requereixin la presentació d'una nova sol·licitud d'autorització, d'acord amb la norma europea que regula les modificacions d'autorització de medicaments que atorga l'autoritat competent d'un Estat membre. Així mateix, l'ampliació d'una autorització de comercialització a noves espècies de destí.

j) Medicament veterinari genèric: el medicament que tingui la mateixa composició qualitativa i quantitativa en principis actius i la mateixa forma farmacèutica, i la bioequivalència del qual amb el medicament de referència hagi estat demostrada per estudis adequats de biodisponibilitat.

### Article 3. Àmbit d'aplicació.

1. Aquest Reial decret és aplicable als medicaments veterinaris, incloses les premescles medicamentoses, fabricats industrialment o en la fabricació dels quals intervingui un procés industrial.

2. Aquest Reial decret no és aplicable en el que fa referència a les sol·licituds, avaluació i autorització per als medicaments indicats a l'annex I del Reglament (CE) número 726/2004 del Parlament Europeu i del Consell, de 31 de març de 2004, pel qual s'estableixen procediments comunitaris per a l'autorització i la supervisió de medicaments d'ús humà i veterinar i pel qual es crea l'Agència Europea de Medicaments. No obstant això, sí que és aplicable quant a l'obligació de comunicació de posada al mercat i inclusió d'ofici en el Registre de medicaments.

3. Queden fora de l'àmbit d'aplicació d'aquest Reial decret:

a) els pinsos medicamentosos, que regula el Reial decret 157/1995, de 3 de febrer, pel qual s'estableixen les condicions de preparació, de posada al mercat i d'utilització dels pinsos medicamentosos, que només es poden preparar a partir de premescles medicamentoses que hagin rebut una autorització de comercialització conforme amb aquest Reial decret;

b) els medicaments veterinaris a base d'isòtops radioactius;

c) els additius que regula el Reglament (CE) número 1831/2003 del Parlament Europeu i el Consell, de 22 de setembre de 2003, sobre els additius en l'alimentació animal;

d) els medicaments d'ús veterinar destinats a proves d'investigació i desenvolupament clínic, que es regeixen per la seva normativa específica;

e) els medicaments preparats a la farmàcia d'acord amb una prescripció veterinària destinada a un animal determinat o a un grup reduït d'animals, denominats fórmules magistrals;

f) els medicaments preparats a la farmàcia d'acord amb les indicacions d'una farmacopea i destinats a ser lliurats directament a l'usuari final, denominats preparats oficials;

g) les autovacunes.

### Article 4. Caràcter de l'autorització de comercialització.

1. Cap medicament veterinar fabricat industrialment o en la fabricació del qual intervingui un procés industrial pot ser posat al mercat sense la prèvia autorització de comercialització atorgada per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris o per la Comissió Europea i inscripció en el Registre de medicaments, d'acord amb els procediments establerts per a cada cas.

Qualsevol modificació, transmissió, suspensió o revocació de l'autorització de comercialització d'un medicament veterinar ha de ser autoritzada i constar en el Registre de medicaments que a aquests efectes, de la mateixa manera que la inscripció, té caràcter constitutiu, excepte en el cas dels medicaments autoritzats per la Comissió Europea.

2. Quan un medicament veterinar hagi obtingut una autorització de comercialització inicial, qualsevol dosificació/concentració, forma farmacèutica, via d'administració i presentacions addicionals, així com qualsevol modificacions i ampliacions que s'hi introdueixin també han d'obtenir una autorització. Totes aquestes autoritzacions de comercialització s'han de considerar pertanyents a la mateixa autorització global de comercialització, en particular, a l'efecte de protecció de dades, així com per a les modificacions posteriors de l'autorització que afectin tot un conjunt de medicaments d'un mateix titular que continguin el mateix principi actiu.

## CAPÍTOL II

### Autorització de medicaments

#### SECCIÓ 1a SOL·LICITUDS

##### Article 5. *Requisits del sol·licitant d'una autorització de comercialització.*

El sol·licitant de l'autorització de comercialització d'un medicament veterinari ha d'estar establert en la Unió Europea. El sol·licitant pot designar un representant legal amb el qual s'han d'entendre les actuacions derivades de la tramitació de la sol·licitud d'autorització del medicament o de les seves posteriors modificacions. Així mateix, el sol·licitant pot indicar a la sol·licitud el titular de l'autorització de comercialització proposat per a Espanya.

##### Article 6. *Sol·licitud d'autorització de comercialització de medicaments veterinaris fabricats industrialment.*

1. Les sol·licituds d'autorització de comercialització de medicaments veterinaris s'han de presentar en qualsevol dels llocs que preveu l'article 38.4 de la Llei 30/1992, de 26 de novembre, de règim jurídic de les administracions públiques i del procediment administratiu comú, adreçades a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

Així mateix, i conforme al que preveu l'article 38.9 de la Llei esmentada, les sol·licituds es poden presentar per mitjans telemàtics.

2. El model de sol·licitud s'ha d'ajustar al que en cada moment estableixi l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, d'acord amb els models normalitzats aprovats per la Comissió Europea.

3. La documentació s'ha de presentar, com a mínim, en castellà. No obstant això, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris pot establir que una o diverses parts de la documentació científicotècnica es puguin presentar en un altre idioma.

4. Les sol·licituds d'autorització de medicaments han d'anar acompanyades del document acreditatiu del pagament de la taxa corresponent de les que preveu l'article 111 de la Llei 29/2006, de 26 de juliol, de garanties i ús racional dels medicaments i productes sanitaris.

5. La sol·licitud, el model de la qual es pot obtenir a través de la pàgina web de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, ha d'incloure com a mínim les dades i els documents que tot seguit s'indiquen. L'expedient s'ha de presentar en format normalitzat d'acord amb el que estableix l'annex I:

- a) nom o raó social i domicili o seu social del sol·licitant i, si s'escau, del fabricant o fabricants, així com les instal·lacions on es fabriqui;
- b) nom del medicament veterinari;
- c) composició qualitativa i quantitativa de tots els components del medicament veterinari, incloent-hi la de la seva denominació comuna internacional (DCI) recomanada per l'Organització Mundial de la Salut (OMS), i el seu equivalent amb la denominació oficial espanyola (DOE), quan n'hi hagi, o la menció de la denominació química pertinent en absència de les anteriors;
- d) descripció del mètode de fabricació;
- e) indicacions terapèutiques, contraindicacions i reaccions adverses;
- f) posologia per a les diferents espècies animals a què estigui destinat el medicament veterinari, forma farmacèutica, manera i via d'administració i període de validesa;
- g) motius de les mesures de precaució i seguretat que s'hagin de prendre en emmagatzemar el medicament veterinari, en administrar-lo als animals i en eliminar-ne les deixalles, juntament amb una indicació dels riscos potencials que el medicament veterinari pugui representar per al medi ambient, per a la salut humana i la sanitat animal i per a les plantes;

- h) indicació del temps d'espera per als medicaments destinats a les espècies animals productores d'aliments;
- i) descripció dels mètodes de control utilitzats pel fabricant;
- j) resultats de les proves:
  - 1r Farmacèutiques (físicoquímiques, biològiques o microbiològiques).
  - 2n D'innocuitat i estudi de residus.
  - 3r Preclíniques i clíniques.
  - 4t Proves per avaluar el risc que el medicament podria representar per al medi ambient. Aquest impacte s'ha d'estudiar i s'han de preveure, cas per cas, les disposicions particulars destinades a limitar-lo.

Els documents i la informació relatius als resultats de les proves abans esmentades han d'anar acompanyats de resums detallats i informes d'experts que tinguin les qualificacions tècniques i professionals necessàries i avalades en el currículum que s'ha d'adjuntar a l'informe, i que han de formar part de la corresponent sol·licitud i han de quedar integrats en l'expedient d'autorització;

k) descripció detallada del sistema de farmacovigilància i, quan escaigui, el sistema de gestió del risc que ha d'instaurar el sol·licitant;

l) fitxa tècnica o resum de les característiques del producte d'acord amb l'estructura que preveu l'annex II, una maqueta de l'envàs, de l'embalatge, si és procedent, i de l'etiquetatge del medicament veterinari i el prospecte, amb l'estructura i la informació previstes a l'annex III;

m) un document que acrediti que el fabricant està autoritzat a elaborar al seu país el medicament veterinari;

n) si s'escau, una còpia de l'autorització de comercialització obtinguda per al medicament en un altre Estat membre o en un tercer país, la fitxa tècnica i el prospecte aprovats o proposats si s'escau, juntament amb la llista dels estats membres en què se n'estigui estudiant una sol·licitud d'autorització. Així com qualsevol denegació d'una sol·licitud d'autorització, tant en la Unió Europea com en un país tercer, i els motius d'aquesta decisió. Sense perjudici del que estableix l'article 45.c), s'ha d'actualitzar aquesta informació sempre que arribin al coneixement del sol·licitant o titular de l'autorització fets que afectin o alterin la informació que s'aporta o figura a la sol·licitud;

ñ) document acreditatiu que el sol·licitant disposa d'una persona qualificada responsable de la farmacovigilància, així com de la infraestructura necessària per informar sobre qualsevol reacció adversa que se sospiti o que es produeixi en la Unió Europea o en un tercer país;

o) acreditar que la substància farmacològicament activa del medicament destinat a una o diverses espècies productores d'aliments té establert un límit màxim de residus inclosos a l'annex I, II o III del Reglament (CEE) número 2377/1990 del Consell, de 26 de juny de 1990. En el supòsit de no tenir establert un límit màxim de residus, un certificat que acrediti la presentació a l'Agència Europea del Medicament, sis mesos abans, d'una sol·licitud vàlida per a l'establiment de límits màxims de residus, en virtut del que disposa el dit Reglament.

No obstant això, es poden autoritzar medicaments veterinaris que continguin substàncies farmacològicament actives no incloses en els annexos esmentats, sempre que estiguin destinats a animals específics de la família dels èquids, que s'hagin declarat no destinats al sacrifici per a consum humà, de conformitat amb la Decisió 93/623/CEE de la Comissió, de 20 d'octubre de 1993, per la qual s'estableix el document d'identificació (passaport) que ha d'acompanyar els èquids registrats, i amb la Decisió 2000/68/CE de la Comissió, de 22 de desembre de 1999, per la qual es modifica la Decisió 93/623/CEE de la Comissió i es regula la identificació dels èquids de cria i de renda. Aquests medicaments veterinaris no han de contenir les substàncies actives expressament prohibides a l'annex IV del Reglament (CEE) número 2377/1990 del Consell, de 26 de juny de 1990, ni s'han de destinar a l'ús en el tractament de malalties respecte de les quals s'hagi autoritzat un medicament veterinari destinat a animals de la família dels èquids.



6. En el supòsit de medicaments veterinaris que estiguin destinats exclusivament a ser administrats a peixos d'aquari, ocells de cases particulars, coloms missatgers, animals de terrari, petits rosegadors, fures i conills, utilitzats únicament com animals de companyia, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris pot establir, per posar-los al mercat en el territori nacional, excepcions al que disposa aquest article, sempre que aquests medicaments no continguin substàncies la utilització de les quals exigeixi un control veterinari i s'hagin pres totes les mesures per evitar una utilització no autoritzada dels dits medicaments en altres animals.

7. El sol·licitant o titular de l'autorització de comercialització és el responsable de l'exactitud dels documents i les dades presentats.

*Article 7. Requisits específics de l'autorització de medicaments veterinaris genèrics.*

1. Respecte als medicaments veterinaris genèrics definits a l'article 2.2.j), les diferents sals, èsters, èters, isòmers, mescles d'isòmers, complexos o derivats d'un principi actiu es consideren un mateix principi actiu, llevat que tinguin propietats considerablement diferents quant a seguretat i/o eficàcia, cas en què el sol·licitant ha de facilitar dades suplementàries per demostrar la seguretat i/o eficàcia de la diversitat de sals, èsters o derivats presents en un mateix principi actiu. Les diferents formes farmacèutiques orals d'alliberament immediat es consideren una mateixa forma farmacèutica. El sol·licitant pot estar exempt de presentar els estudis de biodisponibilitat si pot demostrar que el medicament genèric satisfà els criteris pertinents definits en les corresponents directrius detallades.

2. Sense perjudici del dret relatiu a la protecció de la propietat industrial i comercial, el sol·licitant no té obligació de facilitar els resultats de les proves d'innocuitat i d'estudi de residus ni dels assajos preclínic i clínic si pot demostrar que el medicament és genèric d'un medicament de referència que està o ha estat autoritzat des de fa vuit anys, com a mínim, per un Estat membre o a la Unió Europea, per procediment centralitzat. A aquests efectes, s'entén per medicament de referència l'autoritzat sobre la base d'un expedient complet.

3. Quan el medicament de referència no estigui autoritzat a Espanya, el sol·licitant ha d'indicar en la sol·licitud el nom de l'Estat membre en què estigui o hagi estat autoritzat i la data d'autorització. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de sol·licitar a l'autoritat competent de l'altre Estat membre una confirmació, en el termini d'un mes, del fet que el medicament de referència està o ha estat autoritzat, juntament amb la composició completa del medicament de referència i, en cas que sigui necessari, qualsevol altra documentació que consideri pertinent.

4. Els medicaments genèrics autoritzats d'acord amb aquest Reial decret no s'han de comercialitzar fins que hagin transcorregut 10 anys des de la data de l'autorització inicial del medicament de referència.

Aquest període de 10 anys s'amplia a 13 anys per als medicaments veterinaris destinats als peixos, a les abelles o a altres espècies designades a aquest efecte per la Comissió.

5. En el supòsit dels medicaments veterinaris destinats a una o diverses espècies productores d'aliments per a consum humà i que continguin un nou principi actiu que el 30 d'abril de 2004 no hagi estat autoritzat a la Unió Europea, el període de 10 anys previst a l'apartat anterior es prorroga un any per cada extensió de l'autorització de comercialització a una altra espècie animal productora d'aliments, sempre que s'autoritzi dins els cinc anys següents a la concessió de l'autorització inicial de comercialització.

No obstant això, aquest període no pot ser superior a 13 anys en total per a una autorització de comercialització.

La pròrroga del període de 10 anys a 11, 12 o 13 anys per a un medicament veterinari destinat a espècies productores d'aliments de consum humà només es concedeix si el titular de l'autorització de comercialització també ha estat el que ha sol·licitat la fixació dels límits màxims de residus per a les espècies objecte de l'autorització, fet que ha d'acreditar en la sol·licitud d'ampliació de l'autorització a la nova espècie de destí productora d'aliments de consum humà.

6. No obstant el que disposa aquest article, quan el medicament no s'ajusti a la definició de medicament genèric de l'apartat 1, quan la bioequivalència no es pugui demostrar per mitjà d'estudis de biodisponibilitat o quan hi hagi diferències en els principis actius, les indicacions terapèutiques, la dosificació, la forma farmacèutica o la via d'administració respecte a les del medicament de referència, s'han de facilitar els resultats de les proves d'innocuitat i d'estudi de residus i dels assajos preclínic i/o clínics adequats.

*Article 8. Requisits específics de l'autorització de medicaments veterinaris biològics similars a un altre de referència.*

1. Les sol·licituds d'autorització han d'incloure els resultats dels assajos preclínic i clínics adequats quan un medicament biològic que sigui similar a un producte biològic de referència no compleixi les condicions de la definició de medicaments genèrics, per causa de diferències relacionades amb les primeres matèries o diferències en el procés de fabricació del medicament biològic i del medicament biològic de referència.

2. La documentació s'ha d'ajustar als criteris que estableix l'annex I, així com al que disposen les directrius detallades específiques per a cada matèria. No cal facilitar els resultats d'altres proves i assajos de l'expedient corresponent al medicament de referència.

*Article 9. Requisits específics de l'autorització de medicaments veterinaris basats en principis actius d'ús ben establert.*

1. El sol·licitant no té obligació de facilitar els resultats de les proves d'innocuitat i d'estudis de residus, ni els d'assajos preclínic i clínics propis si pot demostrar que el principi actiu del medicament veterinar ha tingut un ús veterinar ben establert almenys durant 10 anys dins de la Unió Europea i presenta una eficàcia reconeguda, així com un nivell acceptable de seguretat en virtut de les condicions que preveu l'annex I.

2. En aquest cas, els resultats dels assajos s'han de substituir per una documentació bibliograficocientífica que aporti evidència científica adequada.

3. Aquest article no és aplicable a productes que compleixin les condicions establertes als articles 7 i 8.

4. L'informe d'avaluació publicat per l'Agència Europea del Medicament, després de l'avaluació d'una sol·licitud de fixació de límits màxims de residus en virtut del Reglament (CEE) número 2377/1990 del Consell, de 26 de juny de 1990, es pot utilitzar com a documentació bibliograficocientífica, en particular pel que fa a les proves d'innocuitat.

5. Si un sol·licitant recorre a una documentació bibliograficocientífica amb la finalitat d'obtenir una autorització per a una espècie productora d'aliments de consum humà, i presenta per al mateix medicament veterinar, amb la finalitat d'obtenir una autorització per a una altra espècie productora d'aliments, nous estudis de residus en virtut del Reglament (CEE) número 2377/1990 del Consell, de 26 de juny de 1990, així com els assajos clínics que avalin l'eficàcia del medicament en la nova espècie de destí, cap tercer pot recórrer als estudis i proves esmentats en el marc de l'article 7 durant un període de tres anys després de la concessió de l'autorització per a aquesta nova espècie de destí.

*Article 10. Sol·licituds de noves associacions de principis actius autoritzats.*

Les sol·licituds de medicaments veterinaris que continguin una associació de principis actius presents en la composició de medicaments autoritzats, però que no hagin estat combinades encara amb finalitats terapèutiques, han d'aportar els resultats de les proves d'innocuitat i estudi de residus, en cas que sigui necessari, i dels assajos preclínic i/o clínics relatius a la nova associació, sense necessitat de facilitar la documentació relativa a cada principi actiu individual.

Article 11. *Sol·licituds d'autorització de medicaments amb consentiment exprés del titular d'una autorització prèvia o d'un expedient en tràmit de registre.*

1. Després de la concessió d'una autorització de comercialització, el seu titular pot consentir que un altre sol·licitant faci ús de la documentació farmacèutica, d'innocuitat i d'estudi de residus, preclínica i clínica que consti a l'expedient del seu medicament, per a l'estudi d'una sol·licitud posterior d'un medicament que tingui la mateixa composició qualitativa i quantitativa en principis actius i la mateixa forma farmacèutica. Aquesta situació l'han de certificar les dues parts en la documentació que adjunti la segona sol·licitud, que signifiqui l'exactitud dels dos expedients en tots els aspectes farmacèutics, d'innocuitat i estudi de residus, preclínics i clínics, excepte en els aspectes d'identificació i etiquetatge del medicament.

2. El sol·licitant d'un expedient en tràmit, així mateix, pot consentir a un altre la presentació d'una altra sol·licitud basada en una idèntica documentació farmacèutica, d'innocuitat i estudi de residus, preclínica i clínica, i adjuntar al segon expedient una certificació per part de tots dos d'aquesta autorització i de l'exactitud de les dues documentacions en tots els aspectes farmacèutics, d'innocuitat i estudi de residus, preclínics i clínics, excepte en els aspectes d'identificació i etiquetatge del medicament.

Article 12. *Sol·licituds excepcionals de medicaments immunològics veterinaris.*

En el cas de medicaments immunològics veterinaris i en circumstàncies excepcionals, el sol·licitant no està obligat a realitzar ni a facilitar els resultats de determinades proves de camp realitzades en l'espècie de destí, si hi ha raons que en justifiquin la no-realització, i en particular quan ho disposi així la normativa comunitària.

#### SECCIÓ 2a PROCEDIMENT D'AUTORITZACIÓ

Article 13. *Objectius del procediment d'autorització.*

1. El procediment d'autorització té per objecte comprovar que el medicament veterinari:

- a) Assoleix els requisits de qualitat establerts.
- b) És segur, i no produeix en condicions normals d'utilització efectes tòxics o indesitjables als animals, als consumidors de productes d'origen animal i al medi ambient, desproporcionats al benefici que procura a l'animal.
- c) És eficaç en les indicacions terapèutiques aprovades.
- d) Està correctament identificat i va acompanyat de la informació precisa per a la seva utilització.

2. L'avaluació dels efectes terapèutics del medicament s'aprecia en relació amb qualsevol risc relacionat amb la qualitat, la seguretat i l'eficàcia del medicament per a la salut pública, la sanitat animal i el medi ambient, entès com a relació de benefici/risc.

3. El que estableix aquest article és aplicable així mateix a les modificacions que es produeixin en l'autorització i segueix sent aplicable mentre el producte estigui al mercat, d'acord amb les noves evidències que respecte a la seva seguretat i efectivitat es vagin obtenint.

4. En qualsevol moment l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris pot revisar els requisits de l'apartat 1.

Article 14. *Garanties de confidencialitat.*

La documentació de la sol·licitud d'autorització i els informes d'expert tenen caràcter confidencial.

Article 15. *Admissió a tràmit i validació de la sol·licitud.*

1. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, en el termini de 10 dies des de la presentació de la sol·licitud, ha de verificar que compleix els requisits previstos, i ha de notificar al sol·licitant la seva admissió a tràmit amb indicació del procediment aplicable, així com del termini per a la notificació de la resolució.

2. En cas que la sol·licitud no compleixi els requisits establerts, s'ha de requerir el sol·licitant perquè corregeixi les deficiències en el termini màxim de 10 dies, amb indicació que si no ho fa s'arxivarà la seva sol·licitud, amb la resolució prèvia que es dicti en els termes establerts a l'article 42 de la Llei 30/1992, de 26 de novembre.

3. El termini màxim per a la notificació de la resolució del procediment d'autorització del medicament és de 210 dies naturals, que es comencen a computar a partir de l'endemà de la data de presentació d'una sol·licitud vàlida.

4. En cas que el medicament objecte de la sol·licitud hagi estat prèviament autoritzat en un altre Estat membre, no es pot presentar sol·licitud davant l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, ni s'admet a tràmit, excepte si la sol·licitud es presenta d'acord amb el procediment de reconeixement mutu.

5. En cas que el medicament objecte de la sol·licitud estigui sent avaluat en un altre Estat membre, el sol·licitant ho ha de comunicar a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha d'inadmetre a tràmit la sol·licitud i ha d'informar l'interessat que ha de tramitar la seva sol·licitud per procediment de reconeixement mutu o bé per procediment descentralitzat.

Article 16. *Avaluació de la documentació farmacèutica, d'innocuitat i estudi de residus, preclínica i clínica i emissió del corresponent informe.*

1. Admesa a tràmit la sol·licitud, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de dur a terme l'avaluació de l'expedient i emetre informe d'avaluació. A aquest efecte, pot requerir documentació complementària o aclariments al sol·licitant sobre qualsevol aspecte objecte de la sol·licitud, i establir un termini de tres mesos, que excepcionalment es pot ampliar a sis, per a la presentació de la documentació. Quan l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris faci ús d'aquesta facultat, els terminis previstos a l'article anterior queden suspesos fins que es proporcionin les dades complementàries requerides o conclogui el termini atorgat.

2. L'informe d'avaluació ha de ser motivat i ha de preveure els aspectes farmacèutics, d'innocuitat i estudi de residus, preclínic i clínic del medicament.

3. En el procés d'avaluació, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris pot sotmetre el medicament, les seves primeres matèries, productes intermedis i altres components a examen dels seus laboratoris oficials de control. Així mateix, pot sol·licitar la col·laboració d'un altre laboratori nacional acreditat a aquest efecte per la mateixa Agència, d'un laboratori oficial de control comunitari o d'un tercer país. En el cas dels medicaments veterinaris immunològics, una vegada autoritzats, i sense perjudici del que preveu l'article 63 de la Llei 8/2003, de 24 d'abril, de sanitat animal, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris pot sotmetre el medicament als controls necessaris per a l'alliberament oficial de lots, bé siguin documentals o analítics, en els laboratoris oficials de control.

4. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris pot comprovar a través del laboratori nacional o comunitari de referència que el mètode analític de detecció de residus que presenta el sol·licitant és satisfactori.

Article 17. *Dictamen del Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Ús Veterinari.*

L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris pot sol·licitar al Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Ús Veterinari el seu dictamen sobre les sol·licituds de noves autoritzacions de medicaments, i sol·licituds de modificacions importants d'autoritzacions de comercialització, per a la qual cosa ha de remetre a aquest Comitè l'informe d'avaluació i, si s'escau, la proposta de la fitxa tècnica i el prospecte.

En tot cas, els dictàmens del Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Ús Veterinari no tenen caràcter vinculant, excepte per raons de salut pública o sanitat animal, i en aquest cas és preceptiu un informe motivat, d'acord amb l'article 60 de la Llei 8/2003, de 24 d'abril.

Article 18. *Causas de denegació i proposta de resolució.*

1. La sol·licitud d'autorització d'un medicament pot ser denegada, de forma motivada, si es dona alguna de les circumstàncies següents:

a) la relació de benefici-risc del medicament veterinari no és favorable en les condicions d'ús sol·licitades; quan la sol·licitud es refereixi a medicaments veterinaris d'ús zootècnic, s'han de tenir especialment en compte els beneficis en matèria de salut i benestar dels animals, així com d'innocuitat per al consumidor;

b) el medicament veterinari no tingui efecte terapèutic o que aquest estigui insuficientment justificat pel sol·licitant respecte de l'espècie animal que s'hagi de sotmetre al tractament;

c) que el medicament veterinari no tingui la composició qualitativa o quantitativa declarada;

d) que el temps d'espera indicat pel sol·licitant sigui insuficient perquè els productes alimentaris procedents de l'animal tractat no continguin residus que puguin presentar perills per a la salut del consumidor, o estigui insuficientment justificat;

e) que el medicament veterinari es presenti a la venda per a una utilització no autoritzada en virtut d'altres disposicions comunitàries. Tanmateix, quan en el marc normatiu comunitari encara estigui en vies d'adopció una decisió d'aquestes característiques, l'Agència pot denegar l'autorització d'un medicament veterinari, si aquesta mesura és necessària per garantir la protecció de la salut pública dels consumidors o de la sanitat animal.

f) Quan les dades i informacions incloses en la documentació de la sol·licitud d'autorització siguin errònies o incompleixin la normativa aplicable en la matèria.

2. En cas que el resultat de l'avaluació sigui desfavorable per alguna de les causes que preveu l'apartat anterior, o el contingut de la fitxa tècnica comporti canvis que es considerin substancials respecte a la proposta realitzada pel sol·licitant, la Subdirecció General de Medicaments d'Ús Veterinari de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ho ha posar de manifest a l'interessat a fi que, en un termini de 15 dies, pugui efectuar les al·legacions i presentar la documentació que consideri oportuna.

3. Efectuades al·legacions per part del sol·licitant, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris pot modificar l'informe d'avaluació i, si és procedent, d'acord amb l'article anterior, s'ha de remetre al Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Ús Veterinari, a fi de l'emissió del dictamen oportú.

Article 19. *Resolució.*

1. Quan els resultats de l'avaluació siguin favorables, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha d'emetre resolució que autoritzi la comercialització.

2. La resolució d'autorització d'un medicament ha de contenir les condicions d'autorització i en formen part les dades administratives, la fitxa tècnica, l'etiquetatge i el prospecte.

3. En el document d'autorització hi han de figurar, almenys, les dades següents:

- a) Nom del medicament.
- b) Número de registre.
- c) Grup terapèutic.
- d) Forma farmacèutica.
- e) Via d'administració.
- f) Espècies de destí.
- g) Temps d'espera, si s'escau.

- h) Formats autoritzats amb els corresponents codis nacionals.
- i) Condicions de conservació i període de validesa.
- j) Condicions de prescripció i dispensació.
- k) Nom i adreça del titular de l'autorització.
- l) Nom i adreça del representant del titular de l'autorització de comercialització, si s'escau.
- m) Nom i adreça del fabricant, tant del principi actiu com del medicament, en cas que difereixin.
- n) Composició qualitativa i quantitativa completa.

4. La resolució per la qual s'acordi la denegació de la sol·licitud d'autorització d'un medicament ha de ser motivada i s'ha d'adoptar amb l'informe previ del Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Ús Veterinari, i s'hi han d'expressar els recursos que siguin procedents en contra, d'acord amb el que preveu la normativa vigent.

5. Les autoritzacions de comercialització poden estar sotmeses a determinades obligacions en aspectes essencials per a la seguretat o protecció de la salut, incloses les precaucions particulars d'ús i altres advertències que resultin de les proves clíniques i farmacològiques o que, després de la comercialització, derivin de l'experiència adquirida en l'ús del medicament veterinari, que el titular ha de reflectir d'acord amb el que disposa l'annex III, part segona, apartat 9.

#### Article 20. *Inscripció en el Registre de medicaments.*

1. L'autorització del medicament s'ha d'inscriure en el Registre de medicaments de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

2. Cada número de registre es refereix únicament a una composició, una forma farmacèutica, una dosi per unitat d'administració, inclosos tots els formats per a la venda. Cadascun dels formats és identificat pel seu corresponent codi nacional.

En el cas d'un medicament que s'hagi d'administrar amb un dispositiu aplicador exclusiu que permeti ser utilitzat nombroses vegades, es pot admetre en el mateix registre una presentació amb un dispositiu aplicador i una altra sense, i assignar un codi nacional a cadascuna de les presentacions.

3. En el cas dels medicaments indicats a l'annex I del Reglament (CE) número 726/2004 del Parlament Europeu i del Consell, de 31 de març de 2004, la posada al mercat s'ha de comunicar a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris a l'efecte de la seva inclusió d'ofici en el Registre de medicaments.

#### Article 21. *Transparència i publicitat.*

1. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha d'assegurar l'accés públic a les seves decisions sobre l'autorització de comercialització d'un medicament, les modificacions, suspensions i revocacions, quan totes aquestes siguin fermes en via administrativa, així com la fitxa tècnica han de ser d'accés públic, de conformitat amb el que disposa la Llei orgànica 15/1999, de 13 de desembre, de protecció de dades de caràcter personal.

2. També ha de ser d'accés públic l'informe d'avaluació motivat, amb la supressió prèvia de qualsevol informació comercial de caràcter confidencial, d'acord amb les directrius que adopti la Comissió Europea.

#### Article 22. *Responsabilitat del titular i del fabricant.*

1. El titular de l'autorització de comercialització de cada medicament és el responsable del compliment de les obligacions derivades de l'autorització i ha de disposar dels mitjans materials i personals necessaris per complir les obligacions que en deriven.

2. L'autorització d'un medicament es concedeix sense perjudici de la responsabilitat civil o penal del fabricant o fabricants i, així mateix, del fabricant o fabricants implicats en el procés de fabricació del producte o de la seva primera matèria, i si s'escau del titular de l'autorització de comercialització.

Article 23. *Condicions de prescripció i dispensació dels medicaments veterinaris.*

1. Correspon a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris establir les condicions de prescripció i dispensació dels medicaments veterinaris d'acord amb l'avaluació científica de les sol·licituds d'autorització de comercialització i els criteris establerts en aquest article.

2. Les condicions de dispensació han de formar part de la condicions d'autorització del medicament i s'han de reflectir en el material de condicionament del medicament d'acord amb els símbols, sigles i legendes que estableix l'annex III.

Aquestes condicions de dispensació dels medicaments veterinaris es poden classificar en dos grups, segons que els medicaments estiguin:

a) subjectes a prescripció veterinària, amb les subcategories següents:

1r Medicaments administrats exclusivament pel veterinari.

2n Medicaments administrats sota el control o la supervisió del veterinari.

3r Medicaments només subjectes a prescripció.

b) no subjectes a prescripció veterinària, inclosos els que preveu l'article 6.6.

Article 24. *Medicaments veterinaris subjectes a prescripció.*

Sense perjudici de normes comunitàries o nacionals més estrictes relatives a la dispensació de medicaments veterinaris i per protegir la salut humana i la sanitat animal, s'exigeix prescripció veterinària per a la dispensació de tots els medicaments veterinaris sotmesos a aquesta exigència en la seva autorització de comercialització i, en tot cas, dels medicaments veterinaris següents:

a) Els medicaments el subministrament o la utilització dels quals estan subjectes a restriccions oficials, com ara:

1r Les restriccions derivades de l'aplicació dels convenis pertinents de les Nacions Unides contra el tràfic il·lícit de substàncies estupefaents i psicotròpiques.

2n Les restriccions derivades de la legislació comunitària o nacional.

b) Els medicaments veterinaris destinats a animals productors d'aliments. No obstant això, es pot eximir d'aquesta exigència els medicaments veterinaris que compleixin tots els criteris següents:

1r L'administració del medicament veterinari es limita a formulacions que no exigeixen cap coneixement o habilitat per al seu ús.

2n El medicament veterinari no comporta cap risc directe o indirecte, fins i tot si s'administra incorrectament, per als animals tractats, les persones que l'administren o el medi ambient.

3r El resum de característiques o fitxa tècnica del medicament veterinari no conté cap advertència de possibles efectes secundaris greus derivats d'un ús correcte del medicament.

4t Ni el medicament veterinari ni un altre producte que contingui la mateixa substància activa ha estat prèviament objecte de notificació freqüent d'una reacció adversa greu.

5è El resum de característiques o fitxa tècnica del medicament no fa referència a contraindicacions relacionades amb altres tipus de medicaments veterinaris utilitzats comunament sense prescripció.

6è El medicament veterinari no ha d'estar subjecte a condicions d'emmagatzematge particulars.

7è No hi ha cap risc per a la seguretat dels consumidors pel que fa als residus en aliments obtinguts a partir d'animals tractats, fins i tot en cas d'ús incorrecte dels medicaments veterinaris.

8è No hi ha cap risc per a la salut humana o animal pel que fa al desenvolupament de resistències a les substàncies antimicrobianes o antihelmíntiques, fins i tot si s'utilitzen incorrectament els medicaments veterinaris que continguin aquestes substàncies.

c) Els medicaments respecte dels quals els veterinaris hagin d'adoptar precaucions especials amb objecte d'evitar riscos innecessaris, inclosos els eutanàsics o anestèsics, per a:

- 1r Les espècies a què es destinen.
- 2n La persona que administri aquests medicaments als animals.
- 3r El medi ambient.

d) Els destinats a tractaments o processos patològics que requereixin un diagnòstic precís previ a l'administració del medicament, o de l'ús dels quals puguin derivar conseqüències que dificultin o interfereixin les accions diagnòstiques o terapèutiques posteriors.

- e) Els medicaments immunològics veterinaris.
- f) Els gasos medicinals.

Així mateix, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha d'establir, en les autoritzacions de comercialització corresponents, l'obligatorietat de prescripció per a tots els medicaments veterinaris nous que continguin una substància activa la utilització de la qual en els medicaments veterinaris faci menys de cinc anys que estigui autoritzada.

#### Article 25. *Autoritzacions sotmeses a condicions especials.*

1. En circumstàncies excepcionals, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris pot concedir una autorització de comercialització supeditada al requisit que el sol·licitant presenti procediments específics, en particular respecte a la seguretat del medicament veterinar, a la notificació a les autoritats competents de qualsevol incident relacionat amb el seu ús i a les mesures que s'hagin adoptar. Aquestes autoritzacions només es poden concedir quan hi hagi raons objectives i verificables per fer-ho.

2. En aquestes circumstàncies, l'autorització concedida per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris és revisable anualment i està condicionada i supeditada a l'obligació per part del sol·licitant de complir les condicions establertes.

#### Article 26. *Termini de validesa i renovació de l'autorització.*

1. L'autorització d'un medicament té una validesa de cinc anys. Es pot renovar transcorregut el termini esmentat amb la reavaluació prèvia de la relació de benefici/risc. Una vegada renovada l'autorització, té caràcter indefinit, llevat que raons de farmacovigilància en justifiquin la submissió a un nou procediment de renovació.

2. El procediment de renovació s'inicia a sol·licitud del titular de l'autorització del medicament. La sol·licitud s'ha de presentar davant l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris com a mínim sis mesos abans que n'expiri la validesa, i ha de contenir una llista consolidada de tots els documents presentats pel que fa a la qualitat, seguretat i eficàcia, que ha d'incloure totes les variacions introduïdes des que es va concedir l'autorització de comercialització. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris pot demanar en qualsevol moment al sol·licitant que presenti els documents recollits a la llista.

3. La sol·licitud de renovació s'ha de presentar en qualsevol dels llocs que preveu l'article 38.4 de la Llei 30/1992, de 26 de novembre, d'acord amb el format de sol·licitud publicat per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

4. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de notificar la resolució abans que expiri la validesa de l'autorització. En cas que la resolució sigui negativa, cal seguir el que disposa l'article 52.

5. L'autorització queda extingida, si no es presenta sol·licitud de renovació de l'autorització en el termini establert, llevat que l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris mantingui la vigència de l'autorització.



*Article 27. Comercialització efectiva.*

1. El titular de l'autorització ha de comunicar de forma expressa a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris la data de comercialització efectiva de cada medicament. La comunicació s'ha de fer per cadascuna de les autoritzacions atorgades al medicament, com a mínim 15 dies abans que s'efectuï la comercialització.

2. El titular de l'autorització ha de fer anualment una declaració d'intenció de comercialització del medicament de manera expressa. Aquesta comunicació s'ha d'efectuar davant l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris durant el mes d'octubre de l'any anterior, i ha d'adjuntar la justificació del pagament de la taxa corresponent de les que preveu l'article 111 de la Llei 29/2006, de 26 de juliol. En el cas de no presentar aquesta declaració, s'entén que se sol·licita la suspensió de l'autorització de comercialització, d'acord amb l'article 53, i s'inicia el procediment corresponent.

3. Cada autorització de comercialització d'un medicament perd la seva validesa si, en un termini de tres anys, el titular no procedeix a la seva comercialització efectiva. El període dels tres anys es comença a comptar a partir de l'endemà de la data de la notificació de la resolució d'autorització emesa per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

4. L'autorització de comercialització d'un medicament també perd la seva validesa si una vegada autoritzat i comercialitzat deixa de trobar-se de manera efectiva al mercat durant tres anys consecutius.

5. Quan concorrin raons de salut o d'interès sanitari o altres circumstàncies excepcionals que siguin considerades així per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, o es pugui originar un buit terapèutic, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de mantenir la validesa de l'autorització i exigir la comercialització efectiva del medicament.

6. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha d'anotar les anteriors circumstàncies en el Registre de medicaments.

*Article 28. Autoritzacions excepcionals de comercialització de medicaments veterinaris.*

L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris pot autoritzar provisionalment l'administració i l'ús de medicaments veterinaris autoritzats en un altre Estat membre, sota responsabilitat del titular de l'autorització, amb l'informe previ emès pel Ministeri de Medi Ambient, i Medi Rural i Marí, quan ho exigeixi la situació sanitària i en les condicions que es determinin.

*Article 29. Autorització d'utilització de medicaments immunològics en situació epizoòtica greu.*

1. En cas d'epizoòties greus, i si no existeix un medicament adequat i autoritzat a Espanya, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris pot autoritzar provisionalment, amb la importació prèvia, si s'escau, la utilització de medicaments immunològics veterinaris sense autorització de comercialització, amb l'informe preceptiu i requeriment previ del Ministeri de Medi Ambient, i Medi Rural i Marí, després d'haver informat la Comissió Europea sobre les condicions detallades d'utilització.

2. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris pot autoritzar, amb l'informe previ del Ministeri de Medi Ambient, i Medi Rural i Marí, la importació i utilització d'un medicament veterinari immunològic que no disposi d'autorització de comercialització a Espanya, però que estigui autoritzat en un tercer país, per a un animal que s'importi o s'exporti des d'un tercer país o cap a un tercer país, i per això estigui subjecte a disposicions sanitàries específiques obligatòries.

En aquest cas, el Ministeri de Medi Ambient, i Medi Rural i Marí pot permetre que s'administri aquest medicament i ha d'adoptar totes les mesures adequades que consideri oportunes, en relació amb el control de l'esmentat medicament, recollides a l'autorització.

## CAPÍTOL III

## Etiquetatge i prospecte

SECCIÓ 1a DISPOSICIONS GENERALS DE L'ETIQUETATGE  
I DEL PROSPECTE

Article 30. *Objectius de l'etiquetatge i del prospecte: garanties d'identificació i informació per a l'ús racional del medicament.*

1. L'etiquetatge i el prospecte del medicament han de ser conformes a la informació de la seva fitxa tècnica.

2. L'etiquetatge i el prospecte han de garantir la inequívoca identificació del medicament veterinari, i proporcionar la informació necessària per a la correcta administració i ús per part dels usuaris i, si s'escau, dels professionals sanitaris. Aquesta garantia d'identificació i informació s'ha d'observar en cas que el format autoritzat del medicament veterinari en permeti la dispensació de manera fraccionada, és a dir, que no hi hagi en cap cas manipulació del condicionament primari del medicament.

Per a la correcta utilització de les premescles medicamentoses, han de figurar en l'etiquetatge i en el prospecte les condicions d'elaboració del pinso medicamentós i l'estabilitat de la premescla medicamentosa en el pinso.

3. L'etiquetatge i el prospecte, en el disseny i contingut, han de facilitar l'adequada comprensió i coneixement del medicament. El prospecte ha de ser llegible i clar, i n'ha d'assegurar la comprensió i reduir al mínim els termes de naturalesa tècnica.

Article 31. *Autorització de la informació inclosa en l'etiquetatge i en el prospecte.*

1. Els textos i altres característiques de l'etiquetatge i del prospecte formen part de la sol·licitud del medicament i requereixen l'autorització de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

Les modificacions requereixen, així mateix, autorització prèvia de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris i es resolen conforme al procediment establert per a les modificacions de l'autorització.

2. Els textos s'han de presentar, com a mínim, en castellà. A més, també es poden redactar en altres idiomes.

## SECCIÓ 2a GARANTIES D'IDENTIFICACIÓ DEL MEDICAMENT: ETIQUETATGE

Article 32. *Requisits generals.*

1. L'etiquetatge del medicament ha d'incloure la informació detallada a l'annex III.

2. Les dades que s'han d'esmentar obligatòriament en l'etiquetatge dels medicaments han d'estar expressades en caràcters fàcilment llegibles, clarament comprensibles i indelebles. Aquestes dades no han d'incloure errors sobre la naturalesa del producte ni sobre les seves propietats terapèutiques per garantir el seu correcte ús o administració.

Article 33. *Garanties d'autenticitat i traçabilitat de l'etiquetatge.*

L'emalatge exterior o, si no, el condicionament primari, ha d'incorporar els elements que permetin l'autenticació del producte verificable per mitjans automatitzats, així com la informació necessària per determinar la traçabilitat del medicament des de la fabricació fins a l'administració, incloent-hi per a això la identificació del medicament, el lot de fabricació, i la seva data de caducitat, conforme al que estableix l'annex III.

Article 34. *Incorporació de símbols i motius gràfics.*

1. És obligatori incloure en l'etiquetatge els símbols que recull l'annex III.

2. Es pot autoritzar la inclusió d'altres motius gràfics que, pel fet de ser conformes a la fitxa tècnica i no tenir caràcter publicitari, són adequats per facilitar la interpretació per part dels usuaris de determinades mencions de l'annex III.

*Article 35. Obligació de declarar determinats excipients.*

1. En l'etiquetatge, en la declaració de la composició del medicament, s'hi han d'incloure els excipients de declaració obligatòria el coneixement dels quals sigui necessari per a una correcta administració i ús del medicament.

2. Els excipients de declaració obligatòria s'han d'anar actualitzant conforme als avenços científics i tècnics, i d'acord amb el que s'estableixi a la Unió Europea.

*Article 36. Garantia de correcta identificació: nom del medicament.*

1. El nom amb què es comercialitzi el medicament ha de complir els requisits establerts legalment i en cap cas pot induir a error sobre les propietats terapèutiques o la naturalesa del medicament.

La denominació del medicament veterinari pot consistir en un nom de fantasia que no es pugui confondre amb la denominació comuna, o la denominació comuna o científica acompanyada d'una marca comercial o del nom del titular de l'autorització de comercialització.

2. S'han d'evitar les denominacions que puguin induir a error en la prescripció o dispensació a causa de denominacions ja existents al mercat farmacèutic, i l'ús d'altres denominacions anteriors o dels hàbits de prescripció.

3. En general, i d'acord amb el que estableixen els dos apartats anteriors, no són admissibles les denominacions de medicaments quan:

a) La seva prescripció o dispensació pugui donar lloc a confusió fonètica o ortogràfica amb la d'un altre medicament o amb productes zoonosanitaris, productes per a la higiene i el maneig, additius alimentaris per a alimentació animal, pinsos, o amb productes sanitaris, cosmètics o alimentaris.

b) Hagi estat utilitzada en un medicament l'autorització del qual hagi estat revocada i no hagin transcorregut cinc anys des de la revocació, excepte que tinguin la mateixa composició en principis actius.

c) Tingui semblança ortogràfica amb una denominació oficial espanyola (DOE), amb una denominació comuna internacional (DCI) recomanada o proposada per l'Organització Mundial de la Salut (OMS), o amb una denominació comuna usual o científica.

d) Es tracti d'un medicament subjecte a prescripció o medicament no subjecte a prescripció, la denominació del qual no pot ser igual a la d'un altre medicament que no tingui aquesta condició o induir a confusió respecte d'aquest.

SECCIÓ 3a GARANTIES D'INFORMACIÓ DEL MEDICAMENT: PROSPECTE

*Article 37. Requisits generals del prospecte.*

1. El prospecte és la informació escrita que acompanya el medicament, dirigida a l'usuari. S'hi identifiquen el titular de l'autorització, el responsable de la fabricació del medicament, i, si s'escau, el nom del representant del titular de l'autorització de comercialització, se'n declara la composició i es donen instruccions per a l'administració, ús i conservació, així com les reaccions adverses, interaccions, contraindicacions i altres dades que es determinen a l'annex III, amb la finalitat de proposar el seu ús més correcte i l'observança del tractament prescrit, així com les mesures a adoptar en cas d'intoxicació.

2. El prospecte ha d'estar redactat i concebut en termes clars i comprensibles per permetre que els usuaris actuïn de manera adequada, quan sigui necessari amb ajuda dels professionals sanitaris.

3. Com a norma general, el prospecte només ha de contenir la informació concernent al medicament a què es refereixi. No obstant això, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris pot autoritzar, en determinades circumstàncies, que s'inclougui informació relativa a diferents dosis i formes farmacèutiques disponibles d'un mateix medicament.

4. És obligatòria la inserció del prospecte en tots els medicaments, excepte si tota la informació exigida s'inclou a l'embalatge exterior o, si no, al condicionament primari.

5. El titular de l'autorització de comercialització ha de garantir que, amb la sol·licitud prèvia de les associacions d'afectats, i en el cas d'animals de companyia, el prospecte ha d'estar disponible en formats apropiats per a les persones invidents o amb visió parcial.

6. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris pot decidir que algunes indicacions terapèutiques no figurin en el prospecte o en la fitxa tècnica, en particular quan el sol·licitant d'un medicament genèric veterinari comunicui que aquestes indicacions estan cobertes pel dret de patents o de protecció de dades en el moment en què el medicament genèric s'autoritzi.

#### Article 38. *Motius gràfics.*

Es pot autoritzar la inclusió en el prospecte de dibuixos i altres motius gràfics que complementin la informació escrita del prospecte, així com altres informacions, sempre que, sent conformes amb la fitxa tècnica, es justifiquin per raons d'educació sanitària o afavoreixin una comprensió millor per a l'usuari a què es dirigeixin, i no responguin a criteris de promoció o publicitat del medicament.

### CAPÍTOL IV

#### Disposicions particulars per a determinades classes de medicaments

##### SECCIÓ 1a MEDICAMENTS HOMEOPÀTICS

#### Article 39. *Classes de medicaments homeopàtics veterinaris.*

Els medicaments homeopàtics veterinaris poden ser:

a) Amb indicació terapèutica aprovada, el procediment d'autorització i registre dels quals segueix el que estableix el capítol II, tenint en compte la seva naturalesa homeopàtica.

b) Sense indicacions terapèutiques aprovades, el procediment d'autorització i registre dels quals és el simplificat especial de medicaments homeopàtics, creat a aquest efecte per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

#### Article 40. *Criteris que han de complir els medicaments homeopàtics per registrar-se pel procediment simplificat especial.*

Per obtenir el registre simplificat d'un medicament homeopàtic veterinari, sense perjudici de les condicions que per a les substàncies farmacològicament actives estableix el Reglament 2377/1990 del Consell, de 26 de juny de 1990, s'han de complir les condicions següents:

a) Via d'administració que descriuen la Reial farmacopea espanyola, la farmacopea europea o, si no, una farmacopea utilitzada de manera oficial en un Estat membre de la Unió Europea.

b) Absència d'indicació terapèutica especial en l'etiqueta o en qualsevol informació relativa al medicament veterinari.

c) Grau de dilució que garanteixi la innocuïtat del medicament; en particular, el medicament no ha de contenir més d'una part per 10.000 de tintura mare.

Article 41. *Procediment de registre simplificat especial per als medicaments homeopàtics.*

1. La sol·licitud de registre, que pot incloure tota la sèrie de medicaments obtinguts a partir de la mateixa soca o soques homeopàtiques, ha d'anar acompanyada de les dades i documents següents:

a) Denominació científica de les soques homeopàtiques, o una altra denominació que figuri en una farmacopea, amb menció de les diferents vies d'administració, formes farmacèutiques i graus de dilució que es pretén registrar.

b) Informe en què es descriu l'obtenció i el control de la soca o soques i es justifiqui el seu caràcter homeopàtic, basant-se en una bibliografia homeopàtica apropiada; en el cas de medicaments homeopàtics veterinaris que continguin substàncies biològiques, una descripció de les mesures adoptades per garantir l'eliminació de qualsevol agent patògen.

c) Informe sobre la fabricació i el control de cadascuna de les formes farmacèutiques, acompanyat d'una descripció dels mètodes de dilució i de dinamització utilitzats.

d) Autorització per fabricar els medicaments de què es tracti.

e) Còpia dels registres o autoritzacions obtinguts, si s'escau, per a aquests mateixos medicaments en altres estats membres.

f) Una o diverses mostres o maquetes del model de venda al públic, dels medicaments que es pretenen registrar.

g) Informació sobre l'estabilitat del medicament.

h) Temps d'espera proposat degudament justificat.

2. En cas que se sol·liciti el registre simplificat d'un medicament homeopàtic que hagi estat registrat com a tal en un altre Estat membre, s'ha d'aplicar el procediment de reconeixement mutu, la sol·licitud del qual ha d'observar el que estableix l'article 15.4. No és aplicable el procediment europeu d'arbitratge.

3. El termini màxim per a la notificació de la resolució del procediment és de 210 dies naturals des de l'endemà de la data de la presentació d'una sol·licitud vàlida. En cas contrari, s'entén desestimada la sol·licitud, i es poden interposar els recursos administratius i contenciosos administratius que siguin procedents.

4. Els criteris i les normes de procediment que preveu el capítol II són aplicables per analogia al procediment de registre simplificat especial dels medicaments homeopàtics veterinaris, en el que no regula el procediment esmentat, amb excepció de la prova de l'efecte terapèutic.

Article 42. *Etiquetatge dels medicaments homeopàtics.*

1. L'etiquetatge i, si s'escau, el prospecte dels medicaments homeopàtics amb indicació terapèutica, s'han d'ajustar a les disposicions generals relatives a l'etiquetatge i prospecte que preveu aquest Reial decret, i s'han d'identificar amb la llegenda «Medicament homeopàtic per a ús veterinari».

2. L'etiquetatge i, si s'escau, el prospecte dels medicaments homeopàtics sense indicació terapèutica aprovada, han d'incloure, únicament i obligatòriament, les dades següents:

a) La denominació científica de la soca o soques, seguida del grau de dilució, fent servir els símbols de la farmacopea utilitzada.

b) El nom i la direcció del responsable de la comercialització i, si s'escau, del fabricant.

c) La manera d'administració i, si cal, la via d'administració.

d) La data de caducitat en forma clara (mes i any). A més, els medicaments amb una estabilitat reduïda després de la seva reconstitució, dilució o obertura, han d'indicar el temps de validesa de la preparació reconstituïda, diluïda o després de la seva obertura, i han d'incloure un requadre per a consignació per part dels usuaris.

e) La forma farmacèutica.

- f) El contingut del model de venda.
- g) Les precaucions especials de conservació, quan escaigui.
- h) Les espècies a què va destinat el medicament.
- i) Temps d'espera, si s'escau.
- j) Advertències especials si el medicament ho exigeix.
- k) El número de lot de fabricació.
- l) El número de registre.
- m) La llegenda «Medicament homeopàtic veterinari sense indicacions terapèutiques aprovades».

## SECCIÓ 2a GASOS MEDICINALS

Article 43. *Autorització de comercialització dels gasos medicinals.*

Els gasos medicinals s'autoritzen conforme al que disposa aquest Reial decret, tenint en compte les especificitats següents:

1. Han de complir les característiques tècniques de qualitat que exigeixen la Reial farmacopea espanyola, la Farmacopea europea o, si no, altres farmacopees oficials dels estats membres de la Unió Europea o d'un altre país, a què el Ministeri de Sanitat i Consum reconegui unes exigències de qualitat equivalents a les de les farmacopees esmentades.
2. Els gasos medicinals que continguin el mateix component amb qualitats ajustades a farmacopees diferents són considerats productes diferents d'efectes de la seva autorització de comercialització.
3. Qualsevol altre gas medicinal que es pretengui utilitzar amb finalitat terapèutica, abans d'estar reconegut per alguna farmacopea de les previstes a l'apartat 1, s'ha de sotmetre als efectes de l'autorització de comercialització, a l'avaluació de la seva qualitat, seguretat i eficàcia.

Article 44. *Envàs i etiquetatge.*

1. Els envasos i les conduccions utilitzats per a la fabricació, distribució i comercialització de gasos medicinals han de ser adequats a la finalitat a què es destinen i no han d'afectar la qualitat i/o estabilitat del contingut.
2. En l'etiquetatge dels gasos medicinals, hi han de constar les dades següents:
  - a) Logotip o símbol identificador dels gasos medicinals.
  - b) Denominació.
  - c) Contingut en volum.
  - d) Composició qualitativa i quantitativa.
  - e) Especificacions tècniques que han de complir.
  - f) Nom i adreça del titular de l'autorització de comercialització i, si s'escau, nom i adreça del representant del titular de l'autorització de comercialització.
  - g) Número de lot.
  - h) Data de caducitat: mes i any.
  - i) Condicions de conservació.
  - j) Espècies de destí.
  - k) Condicions de prescripció i dispensació.
  - l) Precaucions de subministrament i transport.
  - m) Els gasos medicinals d'ús veterinari han d'incloure, així mateix, el codi nacional.
  - n) El número d'autorització de posada al mercat, la menció «per a ús veterinari» i, quan el gas medicinal s'hagi d'administrar a animals productors d'aliments destinats al consum humà, el temps d'espera encara que aquest sigui nul.
  - ñ) En casos puntuals, si l'Administració sanitària ho considera oportú, es pot exigir, acompanyant el producte, la inclusió d'una informació complementària, conforme al que disposa aquest Reial decret.

## CAPÍTOL V

**Obligacions del titular del medicament***Article 45. Obligacions del titular de l'autorització.*

El titular d'una autorització d'un medicament està obligat a respectar les normes sobre farmacovigilància veterinària i, durant la vigència de l'autorització de comercialització, a:

a) Observar les condicions en què es va concedir l'autorització de comercialització, a més de les obligacions generals que assenyala la legislació vigent, així com les de qualsevol modificació de les condicions de l'autorització establertes en el capítol següent, incloses les dels procediments de fabricació i de control. En cap cas les modificacions de les condicions d'autorització es poden realitzar sense autorització.

b) Respectar la continuïtat en el servei. El titular de l'autorització de comercialització té obligació de tenir proveït el mercat dels medicaments autoritzats.

c) Mantenir permanentment actualitzat l'expedient. El titular de l'autorització ha de presentar els informes periòdics de seguretat que estableix el Reglament, amb la finalitat de mantenir actualitzat l'expedient en matèria de seguretat i en particular la informació dirigida als professionals inclosa a la fitxa tècnica del medicament i la informació del prospecte i garantir-ne l'adequada comprensió, així com les que recull l'article 66.

d) Contribuir a l'adequat coneixement del medicament i promoure'n l'ús racional. El titular de l'autorització està obligat a posar a disposició pública, en particular dels professionals sanitaris, la informació actualitzada de la fitxa tècnica del medicament amb la informació legalment establerta.

e) Col·laborar en els programes de control, garantir l'adequació dels productes al mercat i informar de qualsevol possible retirada de lots del mercat. El titular de l'autorització d'un medicament ha de comunicar a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, a les comunitats autònomes i a les autoritats de tots els països on s'hagi distribuït, amb la rapidesa adequada a cada cas i exposant els motius, qualsevol acció empresa per retirar un lot del mercat.

f) Obligació d'aportar el volum de vendes i prescripcions. A sol·licitud de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, en particular en el marc de la farmacovigilància i de la comercialització efectiva, el titular de l'autorització de comercialització ha de facilitar totes les dades relatives al volum de vendes del medicament veterinari, així com qualsevol dada de què disposi en relació amb el volum de les prescripcions.

g) Lliurar a petició de les autoritats competents les substàncies en les quantitats necessàries per procedir als controls destinats a detectar la presència de residus dels medicaments veterinaris en els animals productors d'aliments.

h) Qualsevol altra obligació legal o establerta per reglament.

## CAPÍTOL VI

**Modificacions de les condicions d'autorització de medicaments***Article 46. Modificacions de les condicions d'autorització del medicament.*

1. Les modificacions de les condicions d'autorització dels medicaments estan subjectes a autorització prèvia de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris en els termes que s'estableixen a continuació.

2. Aquestes modificacions es classifiquen en:

a) Modificacions d'importància menor, que es divideixen en modificacions tipus IA i modificacions tipus IB.

b) Modificacions d'importància major: tipus II.

3. Es consideren modificacions d'importància menor les que apareixen tipificades com a tals en el Reglament (CE) 1084/2003 de la Comissió, de 3 de juny de 2003, relatiu a l'examen de les modificacions dels termes de les autoritzacions de comercialització de medicaments per a ús humà i medicaments veterinaris concedides per l'autoritat competent d'un Estat membre.

4. Es consideren modificacions d'importància major les que no estiguin tipificades com a modificacions d'importància menor d'acord amb el que estableix l'apartat anterior.

5. D'acord amb el que estableix el Reglament (CE) 1084/2003 de la Comissió, de 3 de juny de 2003, no es consideren modificació de les condicions d'autorització d'un medicament les extensions de línia de les autoritzacions de comercialització d'un medicament, que requereixen una nova autorització de comercialització.

6. No s'admeten modificacions durant la tramitació de les sol·licituds d'autorització de comercialització, excepte les que imposen d'ofici l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris i la Comissió Europea.

#### Article 47. *Procediment per a les modificacions d'importància menor.*

1. El procediment per a les modificacions d'importància menor es regeix pel que estableixen aquest Reial decret i les instruccions sobre la matèria que aprovi l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

2. En les sol·licituds de modificació tipus IA, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de verificar que s'ajusta al grup tipificat com a IA i que la documentació presentada compleix el que es preveu per a la modificació de què es tracti.

En el termini màxim de 30 dies, a comptar de l'endemà de la presentació de la sol·licitud, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de notificar a l'interessat que la seva sol·licitud ha estat acceptada, i aquest ha de procedir a la seva implementació. En cas contrari, s'ha de denegar la sol·licitud, mitjançant resolució motivada. En notificar-se les resolucions s'han d'expressar els recursos que escaiguin en contra, d'acord amb el que preveuen les normes aplicables al cas.

3. En les modificacions tipus IB, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de verificar que s'ajusta al grup tipificat com a IB i que la documentació presentada compleix el que es preveu per a la modificació de què es tracti.

En el termini de 15 dies, a comptar de l'endemà de la presentació de la sol·licitud, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de comunicar a l'interessat la seva admissió a tràmit o, si s'escau, ha de sol·licitar l'esmena de la sol·licitud.

En cas d'admissió a tràmit de la sol·licitud, en el termini de 30 dies a comptar de l'endemà de la comunicació a l'interessat, que preveu el paràgraf anterior, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de notificar la resolució que autoritzi la modificació sol·licitada, o proposta de resolució de denegació de la sol·licitud amb el corresponent tràmit d'audiència, transcorregut el qual s'ha de dictar i notificar la resolució motivada. En notificar-se les resolucions, s'han d'expressar els recursos que escaiguin en contra, d'acord amb el que preveuen les normes aplicables al cas.

#### Article 48. *Procediment per a les modificacions d'importància major.*

1. El procediment per a les modificacions d'importància major es regeix pel que estableixen aquest Reial decret i les instruccions sobre la matèria que aprovi l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

2. En les modificacions d'importància major o tipus II, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de verificar que la documentació presentada s'ajusta a la modificació que es pretén implementar.

En el termini de 15 dies, a comptar de l'endemà de la presentació de la sol·licitud, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de comunicar a l'interessat la seva admissió a tràmit o, si s'escau, ha de sol·licitar l'esmena de la sol·licitud.



En cas d'admissió a tràmit de la sol·licitud, en el termini de 90 dies a comptar de l'endemà de la comunicació a l'interessat, que preveu el paràgraf anterior, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de notificar la resolució que autoritzi o denegui la modificació sol·licitada, amb indicació dels recursos que escaiguin en contra.

3. En qualsevol moment del procediment anterior a la resolució, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris pot sol·licitar informació o documentació complementària a l'interessat, i queda suspès el còmput del termini previst per a la resolució durant un termini no superior a 60 dies.

#### Article 49. *Modificacions especials.*

1. Tenen la consideració de modificacions especials les modificacions urgents per raons de seguretat i les modificacions de l'autorització per raons d'interès general.

2. Modificacions urgents per raons de seguretat:

a) Quan es tingui coneixement d'una nova informació que indiqui un risc important per a la salut pública associada a l'ús del medicament o que tingui un impacte rellevant en la seguretat d'aquest, ha de donar lloc a un canvi provisional i urgent de la informació del medicament que afecta especialment, entre altres, les dades següents de la fitxa tècnica: les indicacions, posologia, temps d'espera, impacte mediambiental, contraindicacions o advertències i precaucions especials d'ús.

b) En cas que per motius de seguretat es faci necessària la modificació urgent de les condicions d'autorització d'un medicament, el titular ha de sol·licitar la dita modificació a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris i adjuntar la documentació següent:

1r Informe sobre els riscos detectats que fan necessària la modificació.

2n Proposta de modificació de la fitxa tècnica i prospecte.

3r Proposta d'informació als professionals sanitaris.

4t Proposta d'actuacions complementàries, així com qualsevol altra informació que es consideri necessària per a l'aplicació efectiva de la modificació.

Si l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris no formula cap objecció dins del dia hàbil següent a la recepció de la informació, les modificacions urgents per raons de seguretat es consideren acceptades de forma provisional. El titular de l'autorització de comercialització ha de sol·licitar la modificació de la fitxa tècnica en un termini no superior als 15 dies naturals següents a partir de la data d'acceptació. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha d'establir els procediments específics que s'han de seguir en la normativa sobre farmacovigilància.

c) En cas que la modificació urgent per raons de seguretat sigui imposada per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, el titular està obligat a presentar una sol·licitud de modificació en els termes que estableixi l'Agència de manera immediata i en un termini no superior als 15 dies naturals següents a la recepció de la notificació de l'Agència. En tot cas, cal seguir el procediment que s'estableix en la normativa sobre farmacovigilància.

d) En els dos supòsits anteriors, el termini i els termes de la informació als professionals sanitaris, així com l'aplicació efectiva de la modificació per part del titular, inclosos els canvis en el material de condicionament, s'han d'acordar amb l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

e) Quan es tracti de productes autoritzats pel procediment de reconeixement mutu o descentralitzat, s'han de tenir en compte els mecanismes d'harmonització que s'estableixin a aquest efecte a la Unió Europea a través de les directrius corresponents. Per als productes autoritzats segons el procediment centralitzat, s'ha de seguir el que especifiquen el Reglament (CE) número 1084/2003 de la Comissió, de 3 de juny de 2003, i les directrius que el despleguen.

f) L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de comunicar les modificacions urgents per raons de seguretat a les autoritats sanitàries de les comunitats

autònomes, als professionals sanitaris i, si s'escau, als ciutadans, seguint els procediments que s'estableixen en la normativa sobre farmacovigilància.

3. Modificació de l'autorització per raons d'interès general:

a) L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, per raons d'interès públic, defensa de la salut pública o de la sanitat animal, pot modificar les condicions de dispensació i/o prescripció d'un medicament.

b) Aquest procediment s'ha de tramitar amb audiència a l'interessat i el termini màxim per a la notificació de la resolució és de 90 dies. Així mateix és preceptiu el dictamen del Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Ús Veterinari.

c) En cas que el procediment es basi en motius de seguretat del medicament, el procediment s'ha de tramitar d'acord amb el que estableix la normativa específica sobre farmacovigilància.

Article 50. *Canvi de titular del medicament.*

1. El canvi de titular de l'autorització de comercialització del medicament està sotmès a autorització per part de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

2. Les modificacions de l'autorització del medicament que siguin conseqüència del canvi de titular es regeixen pel procediment que estableixen les modificacions.

## CAPÍTOL VII

### Procediments per a la suspensió i revocació de l'autorització

Article 51. *Causes de suspensió, revocació i retirada del mercat.*

1. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris pot acordar la suspensió o revocació de l'autorització d'un medicament veterinari quan:

a) l'avaluació de benefici-risc del medicament veterinari en les condicions d'ús autoritzades no sigui favorable, tenint en compte especialment els beneficis en matèria de sanitat animal i benestar dels animals, així com la seguretat dels consumidors, quan l'autorització es refereixi a medicaments veterinaris d'ús zootècnic;

b) l'efecte terapèutic del medicament veterinari falti en l'espècie animal sotmesa al tractament;

c) el medicament veterinari no tingui la composició qualitativa i quantitativa declarada, o quan s'incompleixin les garanties de qualitat o quan no s'executin els controls de qualitat exigits;

d) el temps d'espera indicat sigui insuficient perquè els productes alimentaris procedents de l'animal tractat no continguin residus que puguin presentar perills per a la salut del consumidor;

e) el medicament veterinari sigui presentat per a una utilització prohibida en virtut d'altres disposicions comunitàries;

f) la informació que figuri en l'expedient sigui incorrecta o incompleixi la normativa d'aplicació en la matèria;

g) els controls practicats al medicament veterinari i/o els seus components o als productes intermedis de la fabricació no hagin estat efectuats segons els mètodes que estableixi l'autorització de comercialització;

h) hi hagi una modificació dels annexos del Reglament (CEE) número 2377/1990 del Consell, de 26 de juny de 1990, i el titular de l'autorització de comercialització no hagi adoptat les mesures necessàries per modificar l'autorització de comercialització, en un termini màxim de 60 dies a partir de la publicació de la modificació esmentada en el «Diari Oficial de la Unió Europea»;

i) per incompliment de les normes relatives a l'etiquetatge i prospecte;

j) per qualsevol altra causa que suposi un risc previsible per a la salut o seguretat de les persones, animals o per al medi ambient.

2. Sense perjudici del que estableix l'article 99 de la Llei 29/2006, de 26 de juliol, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris pot suspendre cautelarment i retirar del mercat els medicaments que corresponguin, quan es donin les causes que preveuen les lletres a), b), c), d) i g), de l'apartat anterior.

3. No obstant això, quan un marc normatiu comunitari encara estigui en vies d'adopció, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris pot denegar l'autorització d'un medicament veterinari, si cal aquesta mesura per garantir la protecció de la salut pública, dels consumidors o de la sanitat animal.

#### Article 52. *Procediment de suspensió i revocació d'ofici.*

1. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris pot suspendre o revocar l'autorització d'un medicament, per les causes que preveu l'article anterior, amb l'informe previ del comitè competent. En el supòsit de la suspensió de l'autorització de comercialització, aquesta no interromp el termini que preveuen els apartats 3 i 4 de l'article 27.

2. El procediment s'ha d'incoar mitjançant acord d'iniciació i audiència a l'interessat, i s'ha de dictar resolució que s'ha de notificar a l'interessat en el termini màxim de sis mesos, indicant-hi els recursos procedents.

3. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de notificar a l'Agència Europea de Medicaments les resolucions de suspensió, revocació i modificació de les condicions de l'autorització que es considerin rellevants.

#### Article 53. *Procediment de suspensió i revocació a instància de part.*

1. Quan el titular d'una autorització d'un medicament pretengui suspendre o cessar la seva comercialització, ho ha de notificar a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris almenys dos mesos abans de la data en què tingui previst retirar el medicament del mercat, i motivar aquesta sol·licitud. En el supòsit de la suspensió de l'autorització de comercialització, aquesta no interromp el termini que preveuen els apartats 3 i 4 de l'article 27.

2. No obstant això, quan es donin raons de salut o d'interès sanitari, o es pugui originar un buit terapèutic, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de mantenir la validesa de l'autorització i exigir la comercialització efectiva del medicament.

## CAPÍTOL VIII

### Procediments comunitaris

#### Article 54. *Definicions i requisits generals dels procediments comunitaris.*

1. S'entén per reconeixement mutu el procediment comunitari establert per a la concessió d'una autorització de comercialització d'un medicament en més d'un Estat membre, quan el medicament ja ha estat avaluat i autoritzat en algun dels estats membres.

2. S'entén per descentralitzat el procediment comunitari establert per a la concessió d'una autorització de comercialització d'un medicament en més d'un Estat membre, quan el medicament no disposi d'una autorització en cap Estat membre de la Unió Europea en el moment de la sol·licitud.

3. Els dos procediments exigeixen al sol·licitant que presenti una sol·licitud basada en un expedient idèntic en tots els estats membres implicats en el procediment. L'expedient ha d'incloure la informació i documents indicats a la secció primera del capítol II.

Els documents presentats han d'incloure una llista dels estats membres afectats per la sol·licitud.

Article 55. *Procediment de reconeixement mutu.*

1. Quan el titular d'un medicament ja autoritzat a Espanya pretengui sol·licitar-ne l'autorització en un altre o altres estats membres, Espanya pot actuar com a Estat membre de referència en el procediment.

2. En cas que Espanya actuï com a Estat membre de referència, el titular de l'autorització de comercialització ha de sol·licitar a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris que elabori un informe d'avaluació del medicament o que actualitzi l'informe d'avaluació existent per a aquest medicament.

3. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha d'elaborar o actualitzar el dit informe en el termini de 90 dies naturals a partir de la recepció d'una sol·licitud vàlida.

4. L'informe d'avaluació, així com la fitxa tècnica del medicament autoritzat, l'etiquetatge i el prospecte, s'han d'enviar als estats membres afectats i al sol·licitant.

5. En un termini de 90 dies, a partir de la recepció dels documents a què es refereix l'apartat anterior, els estats membres concernits han d'aprovar els documents remesos per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, i l'han d'informar de la seva acceptació. L'Agència ha de procurar aconseguir l'acord general i ha de finalitzar el procediment i informar-ne el sol·licitant. En el termini de 30 dies, tots els Estats membres implicats han de resoldre de conformitat amb l'acord general.

6. Quan es presenti davant l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris una sol·licitud d'autorització de comercialització d'un medicament autoritzat en un altre Estat membre, s'hi ha d'aplicar el procediment de reconeixement mutu, entenent-se que Espanya és Estat membre concernit en el procediment. En aquest cas s'ha d'aplicar el procediment descrit anteriorment a partir de la documentació remesa per l'Estat membre que actuï com a Estat membre de referència, d'acord amb el que disposa l'apartat anterior.

Article 56. *Procediment descentralitzat.*

1. Quan es pretengui aconseguir una autorització de comercialització d'un medicament en més d'un Estat membre, el sol·licitant ha de demanar a un dels estats que actuï com a Estat membre de referència.

2. Quan Espanya actuï com a Estat membre de referència, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de preparar un projecte d'informe d'avaluació, un projecte de fitxa tècnica i un projecte d'etiquetatge i prospecte, en un termini de 120 dies naturals a partir de la recepció d'una sol·licitud vàlida, i els ha d'enviar a la resta dels estats membres afectats i al sol·licitant.

3. En un termini de 90 dies, a partir de la recepció dels documents a què es refereix l'apartat anterior, els estats membres concernits han d'aprovar els documents remesos per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, i l'han d'informar de la seva acceptació. L'Agència ha de procurar aconseguir l'acord general i ha de finalitzar el procediment i informar-ne el sol·licitant. En el termini de 30 dies tots els Estats membres implicats han de resoldre de conformitat amb l'acord general.

4. Quan en un procediment descentralitzat sigui un altre Estat el que actuï com a Estat membre de referència, estant Espanya implicada com a Estat concernit, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha d'aplicar el procediment descrit anteriorment, a partir de la documentació remesa per l'Estat membre de referència, d'acord amb el que disposa l'apartat anterior.

Article 57. *Discrepància en les decisions i procediment d'arbitratge.*

1. Quan en un procediment comunitari Espanya, com a Estat membre concernit, no pugui aprovar en el termini de 90 dies naturals previstos als articles 55.5 i 56.3 l'informe

d'avaluació, el resum de les característiques del producte, l'etiquetatge i el prospecte perquè es considera que hi ha un risc potencial greu per a la salut pública, ha de motivar la seva decisió de forma detallada i comunicar les seves raons a l'Estat membre de referència i als altres estats membres concernits.

2. En cas que Espanya sigui Estat membre de referència i rebí una comunicació de desacord d'un altre Estat membre, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de comunicar el desacord als altres estats membres concernits i al sol·licitant.

Així mateix, ha de comunicar immediatament els motius de desacord al grup de coordinació, per tal d'examinar les qüestions relacionades amb l'autorització de comercialització de medicaments en dos o més estats membres.

3. Tots els estats membres implicats en el procediment han de procurar posar-se d'acord en el marc del grup de coordinació sobre les mesures que s'hagin d'adoptar. Han d'oferir al sol·licitant la possibilitat d'emetre consideracions oralment o per escrit.

Si en el termini de 60 dies a partir de la comunicació al grup de coordinació els estats membres arriben a un acord, l'Estat membre de referència, si s'escau l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, ha de procurar aconseguir l'acord general i finalitzar el procediment i informar-ne el sol·licitant.

4. Si en el termini establert a l'apartat anterior els estats membres no arriben a un acord, l'Estat membre de referència, si s'escau l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, ha d'informar l'Agència Europea de Medicaments amb la finalitat d'iniciar el procediment d'arbitratge, i ha de remetre una descripció detallada de les qüestions sobre les quals els estats membres no han pogut arribar a un acord i els motius del seu desacord. S'ha d'enviar al sol·licitant una còpia d'aquesta informació, el qual ha de remetre sense demora una còpia de l'expedient a l'Agència Europea de Medicaments.

5. No obstant això, en cas que l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris hagi aprovat l'informe d'avaluació, la fitxa tècnica, l'etiquetatge i el prospecte, a petició del sol·licitant pot autoritzar la comercialització del medicament prèvia a la decisió de la Comissió Europea. En aquest cas l'autorització es concedeix a reserva del resultat de l'esmentat procediment d'arbitratge.

#### Article 58. *Harmonització de les autoritzacions comunitàries.*

1. Quan un mateix medicament hagi estat objecte de diferents sol·licituds d'autorització i els estats membres hagin adoptat decisions discrepants en relació amb l'autorització, suspensió o revocació, Espanya, qualsevol Estat membre, la Comissió, el sol·licitant o el titular de l'autorització es pot dirigir al Comitè de Medicaments Veterinaris de l'Agència Europea de Medicaments a fi que s'apliqui el procediment d'arbitratge.

2. Per tal de fomentar l'harmonització dels medicaments autoritzats a la Unió Europea, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de remetre anualment al grup de coordinació una llista dels medicaments per als quals consideri que s'han d'elaborar fitxes tècniques harmonitzades. Aquest grup de coordinació ha de tenir en compte les diferents propostes presentades per tots els estats membres i ha de remetre una llista a la Comissió Europea per a la seva harmonització.

#### Article 59. *Decisions d'interès comunitari.*

1. En casos específics en què estiguin en joc els interessos de la Unió Europea, qualsevol Estat membre, si s'escau l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, la Comissió, el sol·licitant o el titular de l'autorització han de recórrer al Comitè de Medicaments Veterinaris de l'Agència Europea de Medicaments perquè apliqui el procediment d'arbitratge, abans que s'adopti una decisió sobre una sol·licitud d'autorització, sobre una suspensió o revocació d'una autorització o de qualsevol altra modificació, especialment per als casos relatius a nova informació de seguretat basada en la farmacovigilància del medicament. A aquesta petició s'hi ha d'adjuntar tota la informació disponible.

De tot això, se n'ha d'informar el sol·licitant o el titular de l'autorització, quan la Comissió o qualsevol Estat membre recorrin al Comitè de Medicaments Veterinaris de l'Agència Europea de Medicaments.

2. Quan el recurs al Comitè de Medicaments Veterinaris de l'Agència Europea de Medicaments es refereixi a una sèrie de medicaments o una categoria terapèutica, l'Agència Europea de Medicaments pot limitar el procediment a una part específica de l'autorització.

3. Quan l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris consideri que la modificació dels termes d'una autorització de comercialització concedida segons el que disposa aquest capítol, o la seva suspensió o retirada, són necessàries per protegir la salut pública, ha de sotmetre sense demora l'assumpte a l'Agència Europea de Medicaments perquè s'adopti una decisió comunitària.

4. En casos excepcionals, quan sigui indispensable una acció urgent per protegir la salut pública, i fins que no es prengui una decisió definitiva, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris pot suspendre la comercialització i la utilització a Espanya del medicament de què es tracti. Aquesta mesura s'ha de comunicar l'endemà a la Comissió i als altres estats membres.

## CAPÍTOL IX

### Farmacovigilància veterinària

#### Article 60. *Sistema espanyol de farmacovigilància de medicaments veterinaris.*

1. El Sistema espanyol de farmacovigilància de medicaments veterinaris reuneix la informació pertinent per a la supervisió dels medicaments veterinaris i qualsevol sospita de reacció adversa en els animals i les persones, i efectua l'avaluació científica d'aquesta informació.

2. Aquesta informació s'ha d'examinar tenint en compte les dades disponibles relatives a la venda i prescripció dels medicaments veterinaris.

3. El Sistema espanyol de farmacovigilància de medicaments veterinaris ha de tenir en compte qualsevol informació disponible sobre la falta de l'eficàcia esperada, l'ús no previst, les investigacions sobre la validesa del temps d'espera i els possibles problemes ambientals derivats de l'ús del medicament veterinari, interpretats de conformitat amb les orientacions que s'estableixin en l'àmbit de la Unió Europea que puguin repercutir en l'avaluació dels seus beneficis i riscos. Per harmonitzar la recollida i la gestió de la informació, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris pot:

a) Establir requisits específics als veterinaris i a altres professionals sanitaris, especialment en relació amb la notificació de presumptes reaccions adverses greus o inesperades en animals i de presumptes reaccions adverses en persones.

b) Elaborar orientacions específiques dirigides als titulars de les autoritzacions de comercialització sobre la recollida de dades, la seva verificació i la presentació d'informes.

#### Article 61. *Fonts d'informació en farmacovigilància veterinària.*

La informació sobre els riscos associats als medicaments veterinaris pot procedir de les fonts següents:

a) Notificació de presumptes reaccions adverses per part de veterinaris, metges, farmacèutics i altres professionals sanitaris.

b) Notificació de presumptes reaccions adverses per part dels titulars de les autoritzacions de comercialització.

c) Notificació de presumptes reaccions adverses per part de propietaris d'animals o de ramaders.

d) Informes periòdics de seguretat.

- e) Estudis de supervisió posteriors a l'autorització de comercialització.
- f) Bases de dades sanitàries.
- g) Informes preclínic d'experimentació animal i informes dels assajos clínics d'un medicament veterinari o d'una substància activa.
- h) Informacions relacionades amb la fabricació, conservació, distribució, prescripció, dispensació, venda, administració i hàbits d'utilització en els animals d'un medicament veterinari o substància activa.
- i) Publicacions de la literatura científica.
- j) Altres fonts d'informació, com ara les relatives a l'ús incorrecte i abús dels medicaments, que puguin repercutir sobre l'avaluació dels beneficis i riscos dels medicaments veterinaris.
- k) El Ministeri de Medi Ambient, i Medi Rural i Marí, així com altres autoritats i organismes nacionals i internacionals.

*Article 62. Agents del Sistema espanyol de farmacovigilància de medicaments veterinaris.*

1. El Sistema espanyol de farmacovigilància de medicaments veterinaris està integrat per:

- a) L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.
- b) Les comunitats autònomes.
- c) Els professionals sanitaris.

2. El Comitè Tècnic del Sistema Espanyol de Farmacovigilància de Medicaments Veterinaris, com a òrgan col·legiat integrat per representants de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, del Ministeri de Medi Ambient, i Medi Rural i Marí i de les comunitats autònomes, unifica els criteris de funcionament i avalua els senyals detectats pel Sistema espanyol de farmacovigilància de medicaments veterinaris.

Mitjançant una ordre ministerial s'ha de desplegar la composició, funcions i funcionament del Comitè esmentat d'acord amb el que disposa per als òrgans col·legiats la Llei 30/1992, de 26 de novembre, de règim jurídic de les administracions públiques i del procediment administratiu comú.

*Article 63. Funcions de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.*

Són funcions de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris:

a) Planificar, coordinar, avaluar i desenvolupar el Sistema espanyol de farmacovigilància de medicaments veterinaris, així com les tasques del seu Comitè Tècnic, conforme a les «Bones pràctiques de farmacovigilància del Sistema espanyol de farmacovigilància de medicaments veterinaris» que elabori aquest Comitè Tècnic i publiqui l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

b) Participar, juntament amb l'Agència Europea de Medicaments, la Comissió Europea i la resta d'estats membres, en l'establiment d'una xarxa informàtica per intercanviar informació sobre farmacovigilància dels medicaments veterinaris.

c) Adoptar les mesures adequades per fomentar la notificació de qualsevol presumpta reacció adversa a un medicament veterinari.

d) Desenvolupar i gestionar la base de dades del Sistema espanyol de farmacovigilància de medicaments veterinaris, que possibiliti l'accés de forma electrònica a la informació recollida pel Sistema esmentat, que assegurï en tot moment la seva disponibilitat i actualització, vigili la seva seguretat i garanteixi la confidencialitat de les dades i la seva integritat durant els processos de transferències de dades.

e) Actuar com a interlocutor del Sistema espanyol de farmacovigilància de medicaments veterinaris amb els titulars d'autoritzacions de comercialització de medicaments, professionals sanitaris i, si s'escau, amb els propietaris dels animals i els ramaders.

f) Posar a disposició del titular de l'autorització de comercialització immediatament, i en un termini no superior als 15 dies naturals següents a la notificació, els informes sobre les presumptes reaccions adverses greus en animals i reaccions adverses en persones que s'hagin produït a Espanya. Qualsevol altra informació de farmacovigilància veterinària no prevista en el paràgraf anterior, l'ha de sol·licitar expressament l'interessat.

g) Transmetre a l'Agència Europea de Medicaments i als estats membres immediatament, i en qualsevol cas dins dels quinze dies naturals següents a la seva recepció, les notificacions sobre sospites de reaccions adverses greus en animals i persones, que s'hagin produït a Espanya. Aquesta comunicació s'ha d'efectuar a través de la xarxa de processament de dades que l'Agència Europea de Medicaments estableix en col·laboració amb els estats membres i la Comissió.

h) Instruir els procediments derivats de les infraccions relacionades amb la farmacovigilància dels medicaments quan correspongui a l'Administració General de l'Estat.

i) Dur a terme estudis farmacoepzootiològics i altres recerques per avaluar els perfils d'eficàcia i seguretat dels medicaments veterinaris.

j) Posar en marxa les estratègies necessàries per prevenir, en la mesura que sigui possible, els riscos associats a la utilització de medicaments veterinaris ja comercialitzats.

k) Gestionar els fons destinats a les activitats de farmacovigilància veterinària, al funcionament de les xarxes de comunicació i a la supervisió del mercat que sigui de la seva competència, que han d'estar sota el seu control permanent amb la finalitat de garantir-ne la independència.

l) Establir els instruments necessaris per informar els facultatius dels riscos rellevants associats a l'ús dels medicaments veterinaris.

m) Les que preveu en aquesta matèria el Reial decret 520/1999, de 26 de març, pel qual s'aprova l'Estatut de l'Agència Espanyola del Medicament.

n) Qualsevol altra funció que pugui ser necessària en l'àmbit de la farmacovigilància veterinària i que hagi de ser exercida per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

#### Article 64. *Participació de les comunitats autònomes en el Sistema espanyol de farmacovigilància de medicaments veterinaris.*

1. Als òrgans competents de les comunitats autònomes, els correspon col·laborar amb l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris en la promoció en el seu àmbit territorial dels programes de notificació de presumptes reaccions adverses, d'acord amb els criteris que estableixi l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

2. Així mateix, han de registrar a la base de dades del Sistema espanyol de farmacovigilància de medicaments veterinaris, en el termini màxim de 20 dies naturals des de la recepció, les notificacions de presumptes reaccions adverses de les quals hagin tingut coneixement, excepte en el cas de les presumptes reaccions adverses greus i les reaccions en les persones, que s'han de registrar en el termini màxim de 10 dies naturals des de la recepció.

3. Col·laborar en les activitats relatives a farmacovigilància veterinària que es requereixin.

#### Article 65. *Obligacions dels professionals sanitaris.*

Els veterinaris, metges, farmacèutics i altres professionals sanitaris tenen l'obligació de:

a) Col·laborar en el Sistema espanyol de farmacovigilància de medicaments veterinaris, especialment quan es tracti de reaccions adverses greus o inesperades o quan aquesta comunicació sigui una condició que figuri en l'autorització de comercialització.

b) Notificar qualsevol sospita de reacció adversa de la qual tinguin coneixement durant la seva pràctica habitual i enviar-la al més ràpidament possible a l'Agència Espanyola



de Medicaments i Productes Sanitaris o al titular de l'autorització de comercialització del producte, mitjançant el formulari que s'hagi establert.

c) Conservar la documentació clínica de les presumptes reaccions adverses a medicaments, amb la finalitat de completar o fer el seguiment, en cas que sigui necessari.

d) Cooperar amb els tècnics del Sistema espanyol de farmacovigilància de medicaments veterinaris, i proporcionar la informació necessària que aquests els sol·licitin per ampliar o completar la informació sobre la presumpta reacció adversa.

e) Mantenir-se informats sobre les dades d'eficàcia i seguretat dels medicaments que habitualment prescriu, dispensin o administrin, segons els casos.

f) Col·laborar amb els responsables de farmacovigilància dels titulars d'autoritzacions de comercialització, i aportar-los la informació que els sol·licitin, per a la seva posterior notificació al Sistema espanyol de farmacovigilància de medicaments veterinaris.

g) Col·laborar amb l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, en qualitat d'experts, en l'avaluació dels problemes d'eficàcia i seguretat dels medicaments.

#### Article 66. *Obligacions dels titulars de les autoritzacions de comercialització.*

El titular de l'autorització de comercialització d'un medicament veterinari:

a) Ha de conservar registres detallats de totes les presumptes reaccions adverses que es produeixin dins la Unió Europea o en un tercer país. Llevat d'impossibilitat tècnica, aquestes reaccions s'han de comunicar en forma de notificació per via electrònica i de conformitat amb les orientacions que s'estableixin.

b) Ha de tenir a la seva disposició, de manera permanent i contínua, una persona adequadament qualificada responsable en matèria de farmacovigilància veterinària, que ha de residir a la Unió Europea.

c) Ha de registrar i notificar electrònicament a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ràpidament, i en un termini no superior als 15 dies següents a la recepció de la informació, qualsevol presumpta reacció adversa greu en animals i qualsevol presumpta reacció adversa en persones ocorreguda a Espanya que se li hagi comunicat en relació amb l'ús del medicament veterinari.

Així mateix, ha de registrar i notificar electrònicament a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ràpidament, i com a màxim dins dels 15 dies següents a la recepció de la informació, qualsevol altra presumpta reacció adversa greu en animals i qualsevol presumpta reacció adversa en persones ocorreguda a Espanya relacionada amb l'ús del medicament veterinari, de les quals es pugui presumir raonablement que en tingui coneixement.

d) Ha d'utilitzar una terminologia mèdica veterinària internacionalment acceptada per a la transmissió dels informes sobre les presumptes reaccions adverses, d'acord amb les orientacions establertes per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

e) Ha de garantir que totes les presumptes reaccions adverses greus i inesperades en animals, reaccions adverses en persones i sospites de transmissions d'un agent infecciós mitjançant un medicament veterinari que es produeixin en el territori d'un tercer país siguin notificades ràpidament i, com a màxim dins dels 15 dies següents a la recepció de la informació, de forma electrònica a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris. En el cas que es comuniqui en el format electrònic estàndard europeu a l'Agència Europea de Medicaments es considera notificada a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

f) En el cas dels medicaments l'Estat membre de referència dels quals sigui Espanya, ha de garantir que s'hagin autoritzat pel procediment de reconeixement mutu, o descentralitzat, o que hagin estat objecte de decisió comunitària, que totes les sospites de reaccions adverses greus en animals i reaccions adverses en persones que es produeixin fora d'Espanya, però en el territori de la Unió Europea, es comuniquin en el format i amb els intervals que indiqui l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, per fer l'anàlisi i el seguiment d'aquestes reaccions adverses per a tota la Unió Europea. Quan les notificacions que preveu aquest apartat s'efectuïn en el format electrònic, es considera

notificada a Espanya qualsevol reacció adversa que s'envii a la base de dades de l'Agència Europea de Medicaments o a l'autoritat competent de l'Estat membre corresponent, si ocorre dins de la Unió Europea, i no és necessària la notificació específica a Espanya.

g) Llevat que s'hagin establert altres requisits com a condició per a la concessió de l'autorització de comercialització, o s'estableixin amb posterioritat, les notificacions de totes les reaccions adverses s'han de presentar a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris en forma d'informe periòdic de seguretat, immediatament quan aquesta ho sol·liciti, o, com a mínim, cada sis mesos a partir de l'autorització de comercialització i fins a la seva comercialització. Els informes periòdics de seguretat també s'han de presentar amb caràcter immediat quan se sol·licitin o, com a mínim, cada sis mesos durant els dos primers anys posteriors a la comercialització inicial i anualment durant els dos anys següents. A partir d'aquest moment, els informes s'han de presentar cada tres anys, o amb caràcter immediat quan se sol·licitin. Els informes periòdics de seguretat han d'anar acompanyats d'una avaluació científica de la relació de benefici/risc del medicament veterinari. Els informes periòdics de seguretat s'han de presentar d'acord amb les directrius del volum 9 de les Normes sobre medicaments a la Unió Europea.

h) Després de la concessió d'una autorització de comercialització, el titular pot sol·licitar la modificació dels períodes considerats en la lletra g) d'aquest article, de conformitat amb el procediment establert en la reglamentació comunitària relativa a les modificacions de les condicions d'autorització d'un medicament.

i) No pot comunicar al públic dades sobre qüestions de farmacovigilància relatives al seu medicament veterinari sense comunicar-ho abans o simultàniament a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris. En qualsevol cas, el titular de l'autorització de comercialització s'ha d'assegurar que la informació es presenti de manera objectiva i no sigui enganyosa.

j) Fer un seguiment de la bibliografia científica mundial, amb la finalitat d'identificar els casos publicats de reaccions adverses en què existeixin sospites raonables que el causant és un principi actiu d'un medicament de l'autorització de comercialització a Espanya del qual sigui titular. Aquests casos s'han de comunicar de conformitat amb els criteris que especifica aquest article.

k) Elaborar, quan calgui, estudis de supervisió posterior a la concessió de l'autorització per confirmar, quantificar o caracteritzar riscos potencials, o bé aportar informació científica nova sobre la relació de benefici/risc dels medicaments veterinaris autoritzats a Espanya.

l) Fer una avaluació contínua de la relació de benefici/risc dels medicaments veterinaris que tingui autoritzats a Espanya i comunicar immediatament a l'Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris tota la informació nova que pugui influir en l'avaluació global de la relació de benefici/risc o bé que pugui requerir la modificació de la fitxa tècnica, prospecte o ambdós.

m) Informar els professionals sanitaris de noves dades relatives a aspectes d'eficàcia o seguretat d'un medicament, quan segons el criteri de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris es consideri necessari. S'ha d'acordar prèviament el text amb l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, i indicar la naturalesa de la informació que conté.

**Article 67. Persona responsable de farmacovigilància veterinària del titular de l'autorització de comercialització.**

Aquesta persona qualificada, prevista a l'article 66.b), és responsable de:

a) Crear i mantenir un sistema per recopilar i tractar la informació sobre les presumptes reaccions adverses assenyalades al personal de l'empresa, inclosos els seus representants, amb la finalitat que sigui accessible almenys en un lloc a la Unió Europea.

b) Preparar per a les autoritats competents els informes que li siguin requerits.

c) Garantir que es doni una resposta ràpida i completa a qualsevol sol·licitud d'informació addicional de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris necessària per poder avaluar els avantatges i riscos d'un medicament veterinari, inclosa la

informació relativa al volum de vendes o de prescripcions del medicament veterinari de què es tracti.

d) Facilitar a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris qualsevol altra informació d'interès per a l'avaluació dels beneficis i riscos associats a un medicament veterinari, inclosa la informació adequada sobre estudis de supervisió posteriors a l'autorització de comercialització.

*Article 68. Modificacions de les condicions d'autorització d'ofici.*

1. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris pot modificar i restringir les condicions d'autorització d'un medicament veterinari relatives a la seva composició, indicacions, temps d'espera o informació sobre reaccions adverses o establir alguna reserva en les condicions d'autorització, quan sigui necessari per raons d'interès públic o defensa de la salut o la seguretat de les persones o els animals.

2. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, com a actuacions prèvies a la iniciació del procediment per a la modificació de les condicions de l'autorització de comercialització, ha de sol·licitar dictamen al Comitè de Seguretat de Medicaments d'Ús Veterinari.

Així mateix, ha de sol·licitar al titular de l'autorització de comercialització els informes, documents o dades, referits a alguns aspectes relatius a les condicions d'autorització del medicament veterinari.

3. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, atès l'informe del Comitè de Seguretat de Medicaments d'Ús Veterinari i de la documentació presentada pel titular, ha d'iniciar d'ofici el procediment corresponent amb audiència a l'interessat, ha de dictar resolució en què indiqui els recursos que siguin procedents i l'ha de notificar a l'interessat. El termini de durada del procediment és de sis mesos.

4. El titular de l'autorització de comercialització ha de sol·licitar a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris les modificacions establertes en la resolució.

*Article 69. Comunicació al Ministeri de Medi Ambient, i Medi Rural i Marí a les comunitats autònomes, professionals sanitaris i ciutadans.*

1. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha d'informar el Ministeri de Medi Ambient, i Medi Rural i Marí, les comunitats autònomes i altres organismes i organitzacions responsables de caràcter públic o privat de l'adopció de les mesures que, per la seva rellevància, s'hagin de donar a conèixer als professionals sanitaris.

Les comunitats autònomes han de difondre la informació esmentada entre els professionals sanitaris que, tant al sector públic com en el privat, exerceixen la seva activitat en el seu àmbit territorial.

2. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris i les comunitats autònomes han de fer arribar als ciutadans, de una manera apropiada, informació sobre els riscos dels medicaments que puguin tenir implicacions rellevants per a la seva salut.

*Article 70. Estudis de postautorització.*

1. Els estudis de postautorització tenen com a finalitat complementar la informació obtinguda durant el desenvolupament clínic dels medicaments veterinaris previ a la seva autorització de comercialització. No s'han de planificar, elaborar o finançar estudis de postautorització amb la finalitat de promoure la prescripció dels medicaments veterinaris.

2. Els estudis de postautorització s'han de portar a terme d'acord amb les condicions que estableixi l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

3. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de mantenir un registre dels estudis de postautorització. A aquest efecte, el promotor de l'estudi ha de remetre a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris una còpia del protocol de l'estudi, comunicar l'inici efectiu de l'estudi i ha de remetre els informes de seguiment i l'informe final.

Disposició addicional primera. *Exempció del requisit de la prescripció veterinària per a medicaments destinats a animals productors d'aliments.*

Tots els medicaments veterinaris destinats a animals productors d'aliments de consum humà estan sotmesos a prescripció veterinària des de l'entrada en vigor d'aquest Reial decret. Per als medicaments veterinaris que compleixin les condicions d'exempció d'aquesta obligació, que disposa l'article 24, han de sol·licitar la corresponent sol·licitud de modificació de les condicions autorització en què es justifiqui que el medicament compleix les condicions esmentades.

Disposició addicional segona. *Accés del Ministeri de Medi Ambient, i Medi Rural i Marí a les bases de dades de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.*

L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de facilitar l'accés al Ministeri de Medi Ambient, i Medi Rural i Marí a les seves bases de dades relacionades amb els procediments d'autorització de medicaments veterinaris.

Disposició addicional tercera. *Disponibilitat de medicaments.*

El Ministeri de Medi Ambient, i Medi Rural i Marí i el Ministeri de Sanitat i Consum, en l'àmbit de les seves respectives competències, han de promoure la disponibilitat de medicaments veterinaris per a totes les espècies ramaderes de producció d'aliments, en especial mitjançant accions que tendeixin a afavorir, impulsar i donar suport a la seva recerca, experimentació, desenvolupament, registre i comercialització.

A aquest efecte es crea el Comitè de Disponibilitat de Medicaments Veterinaris, com a òrgan col·legiat, adscrit a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, per valorar, revisar i assessorar en matèria de disponibilitat de medicaments veterinaris.

Mitjançant una ordre ministerial s'ha de desplegar la composició, funcions i funcionament de l'esmentat Comitè d'acord amb el que disposa per als òrgans col·legiats la Llei 30/1992, de 26 de novembre, de règim jurídic de les administracions públiques i del procediment administratiu comú.

Disposició addicional quarta. *Codi nacional i traçabilitat dels medicament veterinaris.*

En un termini d'un any des de l'entrada en vigor d'aquest Reial decret s'ha d'atorgar a tots els medicaments que s'autoritzen el corresponent codi nacional. Quant als medicaments ja autoritzats s'atorguen d'ofici d'acord amb el calendari que estableixi l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

En un termini de tres anys des de l'entrada en vigor d'aquest Reial decret, s'ha de tenir operatiu el sistema de codificació que permeti recuperar per mitjans electrònics la informació que recull l'article 33.

Disposició transitòria primera. *Adequació de les renovacions de les autoritzacions de comercialització.*

Els medicaments veterinaris autoritzats amb anterioritat a la data d'entrada en vigor d'aquest Reial decret, per atorgar-los l'autorització indefinida i que els sigui aplicable el sistema de renovació de les autoritzacions de comercialització que disposa aquest Reial decret, han de renovar l'autorització esmentada, d'acord amb les instruccions d'ordenació del procés que dicti l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

Disposició transitòria segona. *Adequació de la fitxa tècnica i el material de condicionament.*

1. La fitxa tècnica i el material de condicionament dels medicaments veterinaris autoritzats amb anterioritat a l'entrada en vigor d'aquest Reial decret s'han d'adaptar a les informacions i estructures que s'hi preveuen, d'acord amb el calendari estipulat per a la renovació de l'autorització de comercialització.

2. Les sol·licituds d'autorització de comercialització i les sol·licituds de modificació de les condicions d'autorització que afectin la informació de la fitxa tècnica i el material de condicionament, que es trobin en tràmit en el moment de l'entrada en vigor d'aquest Reial decret, s'han d'adaptar a les informacions i estructures que s'hi estableixen, abans de la concessió de l'autorització de comercialització.

Disposició transitòria tercera. *Adequació del material de condicionament en els medicaments veterinaris destinats a animals productors d'aliments de consum humà.*

Els titulars d'autoritzacions de comercialització de medicaments veterinaris destinats a animals productors d'aliments de consum humà, en el termini d'un any des de l'entrada en vigor d'aquest Reial decret, han d'incorporar en el material de condicionament la llegenda «d'ús veterinari-medicament subjecte a prescripció veterinària».

Disposició derogatòria única. *Derogació normativa.*

Queden derogades les disposicions següents:

a) Del Reial decret 109/1995, de 27 de gener, sobre medicaments veterinaris, l'article 5 del títol I; l'article 8 del capítol I del títol II, amb excepció de les definicions 10, 11, 12, 14, 16, 17 i 18; els capítols III, IV, la secció 4a del capítol VI i el capítol VIII del títol II; els articles 72 i 73 del capítol I del títol VI; l'article 105 del capítol I i el capítol III del títol VII, així com l'annex I.

b) El Reial decret 110/1995, de 27 de gener, pel qual s'estableixen normes sobre medicaments homeopàtics veterinaris.

c) El Reial decret 1800/2003, de 26 de desembre, pel qual es regulen els gasos medicinals, amb excepció dels apartats 2 i 3 de l'article 4, i del capítol III en tot el que no contravingui aquest Reial decret.

Disposició final primera. *Legislació sobre productes farmacèutics.*

Aquest Reial decret es dicta a l'empara de l'article 149.1.16a de la Constitució espanyola, que atribueix a l'Estat la competència exclusiva en matèria de legislació sobre productes farmacèutics.

Disposició final segona. *Incorporació de dret de la Unió Europea.*

1. Mitjançant aquest Reial decret s'incorpora al dret espanyol la Directiva 2001/82/CE del Parlament Europeu i del Consell, de 6 de novembre de 2001, per la qual s'estableix un codi comunitari sobre medicaments veterinaris, modificada per la Directiva 2004/28/CE del Parlament Europeu i del Consell, de 31 de març de 2004, amb excepció dels títols IV, VI i parcialment els títols VIII i X.

2. Així mateix, es transposa la Directiva 2006/130/CE de la Comissió, d'11 de desembre de 2006, per la qual s'aplica la Directiva 2001/82/CE del Parlament Europeu i del Consell, quant a l'establiment de criteris d'excepció pel que fa al requisit de prescripció veterinària per a determinats medicaments veterinaris destinats a animals productors d'aliments.

Disposició final tercera. *Desplegament normatiu.*

1. Es faculta els ministres de Sanitat i Consum i de Medi Ambient, i Medi Rural i Marí per dictar les disposicions necessàries per a l'aplicació i el desplegament d'aquest Reial decret, així com per actualitzar els seus annexos conforme a l'avenç dels coneixements científics i tècnics, d'acord amb les orientacions i directrius de la Unió Europea.

2. Es faculta els ministres de Sanitat i Consum i de Medi Ambient, i Medi Rural i Marí per dictar les disposicions necessàries per al desplegament de l'article 6.6 d'aquest Reial decret pel que fa als requisits de les sol·licituds de medicaments destinats a peixos d'aquari, ocells de cases particulars, coloms missatgers, animals de terrari, petits rosegadors, fures i conills utilitzats únicament com a animals de companyia i no sotmesos a prescripció

veterinària, així com dels requeriments específics en el material de condicionament per a aquests medicaments.

Disposició final quarta. *Entrada en vigor.*

El present Reial decret entra en vigor l'endemà de la publicació en el «Butlletí Oficial de l'Estat».

Madrid, 18 de juliol de 2008.

JUAN CARLOS R.

La vicepresidenta primera del Govern  
i ministra de la Presidència,  
MARÍA TERESA FERNÁNDEZ DE LA VEGA SANZ

## ANNEX I

### ESTRUCTURA DE L'EXPEDIENT

#### **Normes i protocols analítics, d'innocuitat, preclínic i clínics en matèria d'assajos dels medicaments veterinaris**

##### *Introducció*

Les dades i els documents que acompanyin les sol·licituds d'autorització de comercialització presentades en virtut dels articles 6 i 7 s'han de presentar respectant els requisits que s'exposen en aquest annex i tenint en compte les directrius de la Nota explicativa per als sol·licitants d'autoritzacions de comercialització de medicaments veterinaris en els estats membres de la Comunitat Europea, publicada per la Comissió en el volum V (Medicaments veterinaris) de les Normes sobre medicaments de la Comunitat Europea.

Quan es confeccioni l'expedient per a la sol·licitud d'autorització de comercialització, els sol·licitants han de tenir en compte les directrius comunitàries sobre qualitat, innocuïtat i eficàcia dels medicaments veterinaris, publicades per la Comissió en les Normes sobre medicaments de la Comunitat Europea.

En la sol·licitud s'ha incloure tota la informació útil per a l'avaluació del medicament, tant si és favorable al producte com si no n'és. En particular, s'han de proporcionar totes les dades pertinents sobre qualsevol prova o assaig incomplet o abandonat en relació amb el medicament. D'altra banda, una vegada concedida l'autorització de comercialització, s'ha d'enviar immediatament a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris qualsevol informació pertinent per a l'avaluació de riscos i beneficis que no figuri en la sol·licitud original.

Els estats membres han de vetllar perquè tots els experiments amb animals es duguin a terme d'acord amb el Reial decret 1201/2005, de 10 d'octubre, sobre protecció dels animals utilitzats per a experimentació i altres fins científics

Les disposicions que recull el títol I d'aquest annex s'apliquen als medicaments veterinaris que no siguin immunològics.

Les disposicions que recull el títol II d'aquest annex s'apliquen als medicaments veterinaris immunològics.

**TÍTOL I****REQUISITS RELATIUS ALS MEDICAMENTS VETERINARIS QUE NO SIGUIN MEDICAMENTS VETERINARIS IMMUNOLÒGICS****PART 1****Resum de l'expedient****A. Dades administratives**

El medicament veterinari objecte de la sol·licitud s'ha d'identificar pel seu nom i el nom del principi o principis actius, juntament amb les indicacions, la forma farmacèutica, el mètode i la via d'administració i la descripció de la presentació final de venda del producte.

S'hi han de fer constar el nom i domicili del sol·licitant, juntament amb el nom i l'adreça dels fabricants i emplaçaments que intervenen en les diferents fases de la producció (inclòs el fabricant del producte acabat i el fabricant o fabricants del principi o principis actius), així com, quan escaigui, el nom i domicili de l'importador.

El sol·licitant ha de comunicar el nombre i el títol dels volums de documentació que envia per donar suport a la sol·licitud i ha d'indicar, si s'escau, les mostres que adjunta.

S'ha d'adjuntar a les dades administratives un document que acrediti que el fabricant està autoritzat per fabricar el medicament veterinari en qüestió, la llista dels països en què s'hagi concedit l'autorització, exemplars de tots els resums de les característiques del producte, que hagin aprovat els estats membres i la llista dels països on s'hagi presentat la sol·licitud.

**B. Fitxa tècnica (resum de les característiques del producte) i material de condicionament**

El sol·licitant ha de proposar un resum de les característiques del producte. A més, el sol·licitant ha de proporcionar una o diverses mostres o maquetes de la presentació de venda del medicament veterinari, juntament amb un prospecte, quan aquest sigui necessari.

**C. Informes de l'expert**

La documentació relativa als assajos analítics, les proves toxicofarmacològiques, els estudis dels residus i les proves clíniques ha de contenir els corresponents informes d'experts.

Cada informe d'expert ha de consistir en una avaluació crítica de les diferents proves o assajos realitzats de conformitat amb aquest Reial decret, i ha de posar de manifest totes les dades pertinents per a l'avaluació. L'expert ha d'indicar si, segons la seva opinió, el producte de què es tracti ofereix garanties suficients quant a qualitat, seguretat i eficàcia. No n'hi ha prou amb un resum objectiu.

Totes les dades importants s'han de resumir en un apèndix de l'informe de l'expert, sempre que sigui possible en forma de quadres o gràfics. L'informe de l'expert i els resums han de contenir referències precises a la informació que figura en la documentació principal.

Cada informe de l'expert l'ha d'elaborar una persona amb la deguda formació i experiència. L'expert l'ha de signar i datar i s'hi ha d'adjuntar una breu ressenya sobre la titulació, formació i experiència professional de l'expert. S'hi ha de fer constar la relació professional que el perit té amb el sol·licitant.

## PART 2

**Assajos analítics (físicoquímics, biològics o microbiològics) dels medicaments veterinaris que no siguin medicaments veterinaris immunològics**

Tots els procediments analítics han d'estar d'acord amb els avenços científics més recents, i cal que es tracti de procediments validats; s'han de proporcionar els resultats dels estudis de validació.

Tots els procediments analítics s'han de descriure de forma detallada, per tal que es puguin reproduir en les proves de control que s'efectuïn a sol·licitud de les autoritats competents; també s'ha de descriure amb el detall necessari qualsevol aparell o equip especial que es pugui fer servir, i, quan sigui possible, a la descripció s'hi han d'adjuntar esquemes. La fórmula dels reactius s'ha de completar, si s'escau, amb el mètode de preparació. En el cas de procediments analítics inclosos en la Farmacopea europea o en la farmacopea d'un Estat membre, aquesta descripció es pot substituir per una referència precisa a la farmacopea en qüestió.

*A. Composició qualitativa i quantitativa*

Les dades i els documents que s'adjuntin a la sol·licitud d'autorització de comercialització s'han de presentar d'acord amb les disposicions següents.

## 1. Composició qualitativa:

S'entén per «composició qualitativa» del medicament la designació o descripció de tots els seus components:

el principi actiu o principis actius;

el component o els components de l'excipient, sigui quina sigui la naturalesa o la quantitat utilitzada, incloent-hi els colorants, conservants, adjuvants, estabilitzants, espessidors, emulgents, correctors del sabor, agents aromàtics, etc.;

els components de la cobertura exterior dels medicaments (càpsules, càpsules de gelatina, etc.) que s'hagin d'ingerir o d'administrar als animals d'una altra manera.

Aquestes indicacions s'han de complementar amb qualsevol informació útil sobre l'envàs i, si s'escau, el tipus de tancament, i també s'han de descriure detalladament els dispositius que es facin servir per emprar o administrar el medicament i que se subministrin juntament amb el medicament.

## 2. Designació dels components dels medicaments:

Quan es tracti de productes que figurin en la Farmacopea europea o, si no, en la farmacopea nacional d'un dels estats membres, la denominació principal que figura en l'encapçalament de la monografia corresponent, amb referència a la farmacopea de què es tracti.

Per a la resta de productes, la denominació comuna internacional recomanada per l'Organització Mundial de la Salut, que pot anar acompanyada d'una altra denominació comuna o, si no, de la denominació científica exacta; els productes que no tinguin denominació comuna internacional o denominació científica exacta s'han de designar mitjançant referències al seu origen i manera d'obtenció, i aquestes dades s'han de completar amb qualsevol altra observació útil, si és necessari.

Per a les matèries colorants, la designació per l'indicatiu «E» que els atribueix la Directiva 78/25/CEE del Consell, de 12 de desembre de 1977, relativa a l'aproximació de les legislacions dels estats membres referents a les matèries que es poden afegir als medicaments per a la seva coloració.

## 3. Composició quantitativa:

a) Per proporcionar la «composició quantitativa» de tots els principis actius del medicament, és necessari, segons la forma farmacèutica, especificar la massa o el nombre



d'unitats d'activitat biològica, bé per dosi o bé per unitat de massa o de volum, de cada substància activa.

Les unitats d'activitat biològica s'han de fer servir en les substàncies que no es poden definir en termes químics.

Quan l'Organització Mundial de la Salut hagi definit una unitat internacional d'activitat biològica, és la que s'ha de fer servir. En els casos en què no s'hagi definit una unitat internacional, les unitats d'activitat biològica s'han d'expressar de manera que proporcionin informació inequívoca sobre l'activitat del principi.

Sempre que sigui possible, s'ha d'indicar l'activitat biològica per unitat de massa o volum.

Com a informació addicional, també s'ha d'expressar:

en el cas d'injectables, la massa o les unitats d'activitat biològica de cada substància activa que conté el recipient unitari, tenint en compte, si s'escau, el volum utilitzable del producte després de la reconstitució;

en el cas de medicaments que s'administrin en forma de gotes, la massa o les unitats d'activitat biològica de cada substància activa que conté el nombre de gotes que correspongui a 1 ml o a 1 g de preparat;

quan es tracti de xarops, emulsions, granulats o qualsevol altra forma farmacèutica que s'administri en quantitats mesurades, la massa o les unitats d'activitat biològica de cada substància activa per quantitat mesurada.

b) Els principis actius presents en forma de compostos o derivats s'han de designar quantitativament per la seva massa total i, si és necessari o procedent, per la massa de la fracció o fraccions actives de la molècula.

c) Si es tracta de medicaments que contenen un principi actiu en relació amb el qual es cursi per primera vegada, en qualsevol Estat membre, una sol·licitud d'autorització de comercialització, la composició quantitativa d'un principi actiu que sigui una sal o un hidrat s'ha d'expressar sistemàticament en termes de massa de la fracció o fraccions actives de la molècula. En tots els casos de medicaments autoritzats posteriorment en els estats membres s'ha d'indicar la composició quantitativa de la mateixa manera per al mateix principi actiu.

#### 4. Desenvolupament farmacèutic:

S'ha d'explicar l'elecció de la composició, els components i el recipient, així com la funció prevista dels excipients en el producte acabat. Aquesta explicació s'ha de justificar amb dades científiques relatives al desenvolupament galènic. La sobredosificació en la fabricació s'ha d'indicar i s'ha de justificar.

### B. Descripció del mètode de fabricació

La descripció del mètode de fabricació que ha d'acompanyar la sol·licitud d'autorització de comercialització s'ha de redactar de manera que ofereixi una idea clara del caràcter de les operacions efectuades.

Amb aquesta finalitat, la descripció esmentada ha d'incloure com a mínim:

una referència a les diferents fases del procés de fabricació, que permeti apreciar si els procediments utilitzats per produir la forma farmacèutica han pogut provocar una alteració dels components;

en cas de fabricació contínua, informació completa sobre les mesures adoptades per garantir l'homogeneïtat del producte acabat;

la fórmula real de fabricació, amb indicació quantitativa de totes les substàncies utilitzades; no obstant això, es poden indicar les quantitats de l'excipient de manera aproximada, en la mesura que la forma farmacèutica ho exigeixi; s'ha de fer esment de les substàncies que puguin desaparèixer en el transcurs del procés de fabricació; s'ha d'indicar i s'ha de justificar qualsevol sobredosificació en la fabricació;

la indicació de les fases de la fabricació en què s'efectuïn preses de mostres amb objecte de portar a terme anàlisis de control durant el procés, quan d'altres dades que apareguin en els documents adjunts a la sol·licitud d'autorització es desprengui que les anàlisis esmentades són necessàries per al control de qualitat del producte acabat;

estudis experimentals de validació del procediment de fabricació quan aquest sigui poc habitual o tingui una importància decisiva per al producte;

en el cas de medicaments estèrils, les particularitats dels procediments asèptics i/o els processos d'esterilització que s'utilitzin.

### C. Control dels materials de partida

1. S'entén per «materials de partida» tots els components del medicament i, si és necessari, de l'envàs.

En el cas de:

Un principi actiu que no estigui descrit en la Farmacopea europea ni en la farmacopea d'algun Estat membre,

Un principi actiu descrit en la Farmacopea europea o en la farmacopea d'un Estat membre, si es prepara seguint un mètode que pugui deixar impureses no esmentades en la monografia de la Farmacopea, i la qualitat del qual no la pugui controlar convenientment aquesta monografia, que hagi estat fabricada per una persona diferent del sol·licitant, aquest últim pot disposar que el fabricant d'aquesta substància proporcioni directament a les autoritats competents la descripció detallada del mètode de fabricació, del control de qualitat durant la fabricació i de la validació del procés. En aquest cas, tanmateix, el fabricant ha de proporcionar al sol·licitant totes les dades que puguin ser necessàries perquè aquest últim pugui assumir la responsabilitat del medicament. El fabricant s'ha de comprometre per escrit davant el sol·licitant a garantir la constància dels lots i a no modificar el procés de fabricació o les especificacions sense haver-n'hi informat. S'han de presentar a les autoritats competents les dades i els documents necessaris per donar suport a una sol·licitud de modificació d'aquest tipus.

En les dades i els documents que s'adjuntin a la sol·licitud d'autorització han de figurar els resultats de les proves, incloses les anàlisis de lots, en particular en el cas de principis actius, relacionats amb el control de qualitat de tots els components utilitzats. Aquestes dades i documents s'han de presentar d'acord amb les prescripcions següents.

1.1 Materials de partida inscrits en farmacopees: les monografies de la Farmacopea europea són aplicables a tots els productes que hi figurin.

Per a la resta de productes, cada Estat membre pot exigir l'observança de la seva farmacopea nacional en relació amb els productes que es fabriquin en el seu territori.

Els components respecte a les prescripcions de la Farmacopea europea o de la farmacopea d'un dels estats membres. En aquests casos, la descripció dels mètodes d'anàlisis es pot substituir per una referència detallada a la farmacopea de què es tracti.

Tanmateix, quan un material de partida inclòs en la Farmacopea europea o en la d'algun Estat membre s'hagi preparat seguint un mètode que pugui deixar impureses que no es controlin en la monografia de la farmacopea de què es tracti, s'han d'assenyalar aquestes impureses, amb indicació del seu límit màxim admissible, i s'ha de proposar un mètode de prova apropiat.

En tots els casos, els colorants han de complir els requisits que estableix la Directiva 78/25/CEE.

Les proves sistemàtiques que s'efectuïn en cada lot de materials de partida s'han de portar a terme tal com es descriguin en la sol·licitud d'autorització de comercialització. Si es fan servir proves diferents de les esmentades en la farmacopea, s'ha de provar que els materials de partida responen a les exigències de qualitat de la dita farmacopea.

En els casos en què l'especificació d'una monografia de la Farmacopea europea o de la farmacopea nacional d'un Estat membre no sigui suficient per garantir la qualitat del

producte, les autoritats competents poden exigir especificacions més apropiades al titular de l'autorització de comercialització.

Les autoritats competents n'han d'informar les autoritats responsables de la farmacopea de què es tracti.

El titular de l'autorització de comercialització del producte ha de comunicar a les autoritats responsables d'aquesta farmacopea els detalls de la pretesa insuficiència i les especificacions addicionals que s'hagin aportat.

Quan un material de partida no estigui descrit en la Farmacopea europea ni en la farmacopea d'un Estat membre, és admissible que se segueixi la farmacopea d'un tercer país; en aquests casos, el sol·licitant ha de presentar un exemplar de la monografia acompanyada, quan sigui necessari, de la validació dels procediments analítics que conté la monografia i, si s'escau, d'una traducció.

1.2 Materials de partida no inscrits en una farmacopea: els components que no figurin en cap farmacopea han de ser objecte d'una monografia que faci referència a cadascun dels punts següents:

la denominació de la substància, que ha de complir els requisits del punt 2 de la secció A, s'ha de completar amb sinònims comercials o científics;

la definició de la substància, redactada de manera similar a la que es fa servir en la Farmacopea europea, s'ha d'acompanyar amb totes les explicacions necessàries, en particular pel que fa a l'estructura molecular, si escau; s'hi ha d'adjuntar una descripció adequada del mètode de síntesis. Quan els productes només es puguin definir pel seu mètode de fabricació, aquest mètode ha d'estar prou detallat perquè caracteritzi un producte constant quant a la composició i als efectes;

els mitjans d'identificació, que es poden descriure en forma de les tècniques completes que se segueixen per obtenir el producte, i en forma de les proves que s'han d'efectuar sistemàticament;

els controls de puresa s'han de descriure en funció del conjunt d'impureses previsibles, especialment de les que puguin produir efectes nocius i, si cal, de les que, tenint en compte l'associació de substàncies que siguin objecte de la sol·licitud, puguin influir de manera negativa en l'estabilitat del medicament o pertorbar els resultats analítics;

pel que fa als productes complexos d'origen vegetal o animal, s'ha de distingir el cas en què la multiplicitat d'accions farmacològiques exigeixi un control químic, físic o biològic dels principals components i l'altre cas de productes que continguin un o diversos grups de principis d'activitat anàloga per als quals es pugui admetre un mètode global de dosificació;

quan es facin servir matèries d'origen animal, s'han de descriure les mesures necessàries per assegurar l'absència d'agents potencialment patògens;

qualsevol precaució especial que s'hagi de prendre per a la conservació del material de partida i, si cal, el període màxim d'emmagatzematge abans d'una nova anàlisi.

1.3 Caràcters fisicoquímics que poden modificar la biodisponibilitat: les dades que figuren a continuació, referents als principis actius inscrits o no en les farmacopees, s'han de proporcionar, atès que són elements de la descripció general dels principis actius, quan condicionin la biodisponibilitat del medicament:

forma cristal·lina i coeficients de solubilitat,  
dimensió de les partícules, si s'escau, després de polvorització,  
estat de solvatació,  
coeficient de repartiment oli/aigua.

Els tres primers apartats no s'han d'aplicar a les substàncies que només es facin servir en solució.

2. Quan en la fabricació del medicament veterinari es facin servir materials bàsics com ara microorganismes, teixits d'origen vegetal o animal, cèl·lules o fluids (inclosa la sang) d'origen humà o animal, així com construccions cel·lulars biotecnològiques, s'ha de descriure i documentar l'origen i la història dels materials de partida.

La descripció del material de partida ha d'incloure l'estratègia de producció, els procediments de purificació o inactivació, juntament amb la seva validació, i tots els procediments de control durant el procés la finalitat del qual sigui assegurar la qualitat, innocuïtat i constància dels lots del producte acabat.

2.1 Quan es facin servir bancs de cèl·lules, s'ha de demostrar que les característiques de les cèl·lules s'han mantingut inalterades en els passos utilitzats per a la producció i posteriorment.

Les autoritats competents també poden sol·licitar els valors de pK i pH si consideren que aquesta informació és indispensable.

2.2 Els materials d'inòcul, els bancs de cèl·lules, el sèrum i altres matèries d'origen biològic, així com, sempre que sigui possible, els materials de partida dels quals s'hagin obtingut s'han de sotmetre a proves per comprovar que estiguin lliures d'agents adventicis.

Quan sigui inevitable la presència d'agents adventicis potencialment patògens, només s'ha de fer servir el material si el tractament posterior garanteix l'eliminació o inactivació d'aquests agents, aspecte que s'ha de validar.

#### D. *Mesures específiques relatives a la prevenció de la transmissió de les encefalopaties espongiformes animals*

El sol·licitant ha de demostrar que el medicament veterinari s'ha fabricat d'acord amb la nota explicativa sobre com minimitzar els riscos de transmissió dels agents d'encefalopatia espongiforme animal a través dels medicaments veterinaris i les seves actualitzacions, publicada per la Comissió Europea en el volum 7 de la seva publicació Normes sobre medicaments veterinaris de la Comunitat Europea .

#### E. *Proves de control efectuades en una fase intermèdia del procés de fabricació*

Entre les dades i els documents que s'adjuntin a la sol·licitud d'autorització de comercialització s'han d'incloure els que facin referència als controls que s'hagin pogut efectuar amb productes que estiguin en una fase intermèdia del procés de fabricació per tal de garantir la constància de les característiques tecnològiques i del procés de fabricació.

Aquestes proves són indispensables per comprovar l'adequació del medicament a la fórmula en els casos excepcionals en què el sol·licitant, per provar el producte final acabat, proposi un mètode analític que no inclogui la determinació de la totalitat dels principis actius (o dels components de l'excipient sotmesos a les mateixes exigències que els principis actius).

Això també és aplicable quan el control de qualitat del producte acabat depengui de les proves que s'efectuïn durant el procés, especialment en cas que el producte es defineixi principalment pel seu mètode de fabricació.

#### F. *Proves de control del producte acabat*

1. Als efectes de control del producte acabat, s'entén per lot d'un producte acabat el conjunt d'unitats d'una forma farmacèutica que provenguin d'una mateixa quantitat inicial de material i hagin estat sotmeses a la mateixa sèrie d'operacions de fabricació i esterilització o, en el cas d'un procés de producció contínua, el conjunt d'unitats fabricades en un lapse de temps determinat.

En la sol·licitud d'autorització de comercialització ha de figurar una llista de les proves que es duiguin a terme de manera sistemàtica amb cada lot de productes acabats. S'hi ha de fer constar la freqüència de les proves que no es portin a terme de manera sistemàtica. S'hi han d'indicar els límits d'aprovació.

Entre les dades i els documents que s'adjuntin a la sol·licitud d'autorització de comercialització, s'han d'incloure els que es refereixin als controls efectuats en el producte

acabat en el moment de l'aprovació. Els controls esmentats s'han de presentar d'acord amb les prescripcions següents.

Les disposicions de les monografies generals de la Farmacopea europea o, si no, de la farmacopea d'un Estat membre, s'apliquen a tots els productes que s'hi defineixen.

Si es fan servir mètodes de prova i límits diferents dels esmentats en les monografies de la Farmacopea europea o, si no, de la farmacopea nacional d'un Estat membre, s'ha de demostrar que, en cas de sotmetre'l a prova d'acord amb aquestes monografies, el producte acabat compliria els requisits qualitius de la farmacopea aplicables a la forma farmacèutica de què es tracti.

1.1 Caràcters generals del producte acabat: entre les proves d'un producte sempre hi han de figurar determinats controls de les seves característiques generals. Aquestes proves de control s'han de referir, sempre que sigui procedent, a la determinació de les masses mitjanes i les desviacions màximes, les proves mecàniques, físiques o microbiològiques, els caràcters organolèptics, les característiques físiques com ara la densitat, el pH, l'índex de refracció, etc. En cada cas particular, el sol·licitant ha de definir les normes i els límits de tolerància de cadascun d'aquests caràcters.

Les condicions de les proves i, si s'escau, l'aparell o equip utilitzat i les normes s'han de descriure amb precisió quan no figurin en la Farmacopea europea o en la farmacopea nacional dels estats membres o quan no siguin aplicables els mètodes prescrits per les farmacopees esmentades.

A més, les formes farmacèutiques sòlides que s'hagin d'administrar per via oral s'han de sotmetre a estudis «in vitro» de l'alliberament i la velocitat de dissolució del principi o principis actius; aquests estudis també s'han d'efectuar en cas d'un altre tipus d'administració si les autoritats competents de l'Estat membre en qüestió ho consideren necessari.

1.2 Identificació i determinació del principi o principis actius: la identificació i la determinació del principi o principis actius s'han d'efectuar bé sobre una mostra representativa del lot de fabricació, bé sobre un determinat nombre de dosis analitzades aïlladament.

Llevat que es presenti la deguda justificació, la desviació màxima tolerable del contingut del principi actiu en el producte acabat no pot ser superior al  $\pm 5\%$  en el moment de fabricació.

Basant-se en les proves d'estabilitat, el fabricant ha de proposar i justificar límits de tolerància màxims acceptables del contingut del principi actiu en el producte acabat aplicables durant tot el període de validesa proposat per al producte.

En determinats casos excepcionals de mesclures particularment complexes, en les quals la determinació dels principis actius, molt nombrosos o només presents en proporcions molt petites, requereixi recerques igualment complexes i difícilment aplicables a cada lot de fabricació, es pot ometre la determinació d'un o diversos principis actius en el producte acabat, amb la condició expressa que aquestes determinacions s'efectuïn en fases intermèdies del procés de fabricació. Aquesta excepció no es pot estendre a la caracterització d'aquestes substàncies. Aquesta tècnica simplificada s'ha de completar amb un mètode d'avaluació quantitativa que permeti a les autoritats competents adequar el medicament a les especificacions, després de la seva comercialització.

Si no n'hi ha prou amb els mètodes fisicoquímics per proporcionar suficient informació sobre la qualitat del producte, és obligatori fer una prova biològica «in vitro» o «in vivo». Sempre que sigui possible, en aquesta prova s'han de fer servir materials de referència i una anàlisi estadística que permeti calcular els límits de confiança.

Quan aquestes proves no es puguin dur a terme amb el producte acabat, és admissible que es portin a terme en una fase intermèdia, tan a prop com sigui possible del final del procés de fabricació.

Quan de les dades subministrades d'acord amb el que disposa la secció B es desprengui que en la fabricació del medicament es fa servir una sobredosi important d'un principi actiu, la descripció dels mètodes de control del producte acabat ha d'incloure, si s'escau, l'estudi químic i, si és necessari, l'estudi toxicofarmacològic de l'alteració soferta per

aquesta substància, amb caracterització o determinació, si escau, dels productes de degradació.

1.3 Identificació i determinació dels components de l'excipient: en la mesura que calgui, els components de l'excipient o excipients han de ser objecte, com a mínim, de proves d'identificació.

La tècnica presentada per identificar els colorants ha de permetre verificar que figuren en la relació annexa a la Directiva 78/25/CEE.

S'han de sotmetre obligatòriament a una prova límit superior i inferior els agents conservants i a una prova límit superior qualsevol altre constituent de l'excipient que pugui afectar desfavorablement les funcions fisiològiques; l'excipient s'ha de sotmetre obligatòriament a una prova límit superior i inferior si pot actuar sobre la biodisponibilitat d'un principi actiu, llevat que la biodisponibilitat estigui garantida per altres proves apropiades.

1.3 Proves d'innocuitat: independentment de les proves toxicofarmacològiques presentades amb la sol·licitud d'autorització de comercialització, han de figurar en l'expedient analític les particularitats de les proves d'innocuitat com, per exemple, les d'esterilitat, endotoxines bacterianes, pirògens i tolerància local en animals, en tots els casos en què aquestes proves s'hagin d'efectuar sistemàticament per comprovar la qualitat del producte.

#### G. Proves d'estabilitat

Les dades i els documents que s'adjuntin a la sol·licitud d'autorització de comercialització s'han de presentar d'acord amb les indicacions següents:

S'hi han de descriure les recerques que hagin permès determinar el període de validesa, les condicions recomanades per a la conservació i les especificacions al final del període de validesa que proposa el sol·licitant.

Quan es tracti de premescles per a aliments medicamentosos, també s'hi ha d'incloure la informació necessària sobre el període de validesa dels aliments medicamentosos fabricats amb les dites premescles, d'acord amb les instruccions d'ús recomanades.

Si un producte acabat s'ha de reconstituir abans d'administrar-lo, s'han d'especificar les particularitats relatives al període de validesa proposat per al producte reconstituït, juntament amb les dades pertinents sobre la seva estabilitat.

Quan es tracti de vials multidosis, s'han de presentar les dades relatives a l'estabilitat per justificar el període de validesa del vial després de la primera utilització.

Quan un producte acabat pugui donar lloc a productes de degradació, el sol·licitant els ha d'assenyalar, i indicar els mètodes de caracterització i els procediments analítics.

Les conclusions han d'incloure els resultats de les anàlisis, i s'ha de justificar el període de validesa proposat en les condicions de conservació que es recomanen, així com les especificacions del producte acabat al final del seu període de validesa en les esmentades condicions recomanades de conservació.

S'ha d'indicar el nivell màxim acceptable dels productes de degradació al final del període de validesa.

S'ha de presentar un estudi sobre la interacció del producte i del recipient en els casos en què la interacció sigui possible, especialment quan es tracti de preparats injectables o d'aerosols per a ús intern.

### PART 3

#### Proves d'innocuitat i estudi dels residus

Les dades i els documents que s'adjuntin a la sol·licitud d'autorització de comercialització s'han de presentar d'acord amb les indicacions següents.

Els estats membres han de vetllar perquè les proves es duguin a terme de conformitat amb els principis de les pràctiques correctes de laboratori

### A. Proves d'innocuitat

Realització de les proves:

1. Introducció: la documentació relativa a la innocuitat ha de posar de manifest:

a) la toxicitat potencial del medicament i els efectes perillosos o negatius que es puguin produir en l'animal en les condicions d'ús proposades; aquests efectes s'han de valorar segons la gravetat del procés patològic de què es tracti;

b) els possibles efectes nocius per a l'home dels residus del medicament veterinari o substància presents en productes alimentaris que procedeixin d'animals tractats i els inconvenients que puguin crear els residus esmentats en la transformació industrial dels productes alimentaris;

c) els riscos potencials que puguin resultar de l'exposició de l'home al medicament, per exemple durant l'administració del medicament a l'animal;

4) els possibles riscos per al medi ambient produïts per l'ús del medicament. Tots els resultats han de ser fiables i aplicables de manera general. En la mesura que sigui convenient, s'han de fer servir procediments matemàtics i estadístics per elaborar els mètodes experimentals i valorar els resultats. A més, és necessari informar els clínics sobre el potencial terapèutic del producte i els riscos annexos al seu ús.

En alguns casos pot ser necessari sotmetre a prova els metabòlits del compost original quan constitueixin els residus en qüestió.

Un excipient que es faci servir per primera vegada en l'àmbit farmacèutic s'ha de considerar un principi actiu.

2. Farmacologia: els estudis farmacològics són fonamentals per posar en evidència els mecanismes de producció dels efectes terapèutics del medicament. Per tant, els estudis farmacològics duts a terme amb espècies d'animals diana i d'experimentació s'han d'incloure en la part 4.

Tanmateix, els estudis farmacològics també poden ser útils per a les anàlisis dels fenòmens toxicològics. A més, si un medicament provoca un efecte farmacològic exempt de toxicitat o bé l'efecte s'aconsegueix amb dosis inferiors a les necessitades per produir toxicitat, és necessari tenir en compte l'efecte farmacològic esmentat a l'hora d'avaluar la innocuitat del producte.

Per tant, les particularitats dels estudis farmacològics duts a terme amb animals de laboratori, així com la informació pertinent relativa als estudis clínics efectuats amb l'animal diana han de precedir sempre la documentació sobre la innocuitat.

3. Toxicitat:

3.1 Toxicitat per dosi única: l'estudi de la toxicitat per dosi única pot ser útil per preveure:

els possibles efectes en l'espècie animal diana després d'una sobredosi aguda,  
els possibles efectes després d'una administració accidental en l'home,  
les dosis convenientes per a l'estudi de l'administració repetida.

L'estudi de la toxicitat per dosi única ha de posar en evidència els efectes tòxics aguts de la substància i el temps que triguen aquests efectes a aparèixer i a remetre.

En principi, l'estudi s'ha d'efectuar amb dues espècies de mamífers com a mínim. Una d'aquestes espècies es pot substituir, quan escaigui, per una espècie animal a la qual es destini el medicament. Normalment s'han de fer servir almenys dues vies d'administració; una de les vies ha de ser idèntica, o similar, a la proposada per a l'espècie diana. Si es preveu una exposició considerable de l'usuari al medicament, per exemple per inhalació o contacte dèrmic, és necessari estudiar aquestes vies.

Amb la finalitat de reduir el nombre d'animals utilitzats i el seu sofriment, es posen a punt contínuament nous protocols per portar a terme la prova de toxicitat per dosi única. S'accepten els estudis realitzats d'acord amb aquests nous procediments si estan degudament validats, així com els que estiguin d'acord amb directrius establertes i reconegudes internacionalment.

3.2 Toxicitat per administració continuada: les proves de toxicitat per administració continuada tenen com a objecte revelar les alteracions fisiològiques o patològiques subsegüents a l'administració repetida del principi actiu o de l'associació de principis actius que s'estiguin estudiant, i establir la relació d'aquestes alteracions amb la posologia.

Quan es tracti de substàncies o medicaments que només s'hagin d'administrar a animals no productors d'aliments, en principi és suficient l'estudi de la toxicitat per administració continuada en una espècie animal d'experimentació. Aquest estudi es pot substituir per un estudi realitzat en l'animal diana. La freqüència i la via d'administració, així com la durada de l'estudi, s'han de determinar tenint en compte les condicions previstes d'ús clínic. L'investigador ha de justificar l'extensió i la durada dels assajos, així com les dosis escollides.

Quan es tracti de substàncies o medicaments que s'hagin d'administrar a animals productors d'aliments, l'estudi ha de realitzar-se almenys en dues espècies, de les quals una no ha de pertànyer a l'ordre dels rosegadors. L'investigador ha de justificar l'elecció de les espècies, basant-se en els coneixements adquirits sobre el metabolisme del producte en animals i en l'home. La substància objecte de l'assaig s'ha d'administrar per via oral. La durada de l'assaig ha de ser, com a mínim, de 90 dies. L'investigador n'ha de fer una descripció de manera clara i ha de justificar el mètode i la freqüència de l'administració, així com la durada dels assajos.

En principi, convé elegir la dosi màxima de manera que faci aparèixer els efectes nocius. La dosi mínima no ha de provocar cap efecte tòxic. L'avaluació dels efectes tòxics s'ha de basar en l'observació del comportament i creixement, en les anàlisis hematològiques i fisiològiques particularment dels òrgans excretors, i també en els informes de necròpsia acompanyats dels exàmens histològics. L'elecció i extensió de cada grup de proves depèn de l'espècie animal que es faci servir i de l'estat dels coneixements científics.

Quan es tracti de noves associacions de substàncies conegudes que s'hagin estudiat d'acord amb les disposicions d'aquest Reial decret, l'investigador, si ho justifica, pot modificar de manera adequada les proves d'administració continuada, excepte en el cas que les proves de toxicitat hagin revelat fenòmens de potenciació o nous efectes tòxics.

3.3 Tolerància en l'animal diana: s'ha de descriure detalladament qualsevol signe d'intolerància que s'observi durant l'estudi efectuat amb l'espècie diana de conformitat amb els requisits de la secció B del capítol I de la part 4. S'hi han d'indicar l'estudi, l'espècie i la raça de què es tracti, així com la dosi a la qual es manifesta la intolerància. També s'hi ha d'incloure qualsevol alteració fisiològica imprevista.

3.4 Efectes tòxics en la funció reproductora, inclosa la teratogenicitat:

3.4.1 Estudi dels efectes en la reproducció: l'estudi té com a finalitat detectar possibles alteracions de la funció reproductora en el mascle o en la femella, o l'existència d'efectes nocius per a la progenitura després de l'administració del medicament o substància objecte de la recerca.

Quan es tracti de substàncies o medicaments que s'hagin d'administrar a animals productors d'aliments, l'estudi dels efectes sobre la funció reproductora ha d'incloure dues generacions almenys en una espècie, generalment un rosegador. La substància o producte en estudi s'ha d'administrar a mascles i femelles en un moment adequat previ a l'aparellament. Aquesta administració s'ha de prolongar fins al deslletament de la segona generació filial. Com a mínim, s'han de fer servir tres dosis diferents. La dosi màxima s'ha de seleccionar de manera que faci aparèixer els efectes nocius. La dosi mínima no ha de provocar cap efecte tòxic.

L'avaluació dels efectes sobre la funció reproductora s'ha de basar en la fertilitat, el prenyat i el comportament matern, en la lactància, el creixement i el desenvolupament de la primera generació filial des de la concepció fins a la maduresa, i en el desenvolupament de la segona generació filial fins al deslletament.

3.4.2 Estudi de la toxicitat embrionària i fetal, inclosa la teratogenicitat: quan es tracti de substàncies o medicaments que s'hagin d'administrar a animals destinats a la producció d'aliments, s'ha d'estudiar la toxicitat embrionària i fetal, inclosa la teratogenicitat. Aquest estudi s'ha de dur a terme almenys en dues espècies de mamífers, generalment un



rosegador i el conill. El protocol de la prova (nombre d'animals, dosis, moment de l'administració i criteris d'avaluació dels resultats) depèn de l'estat dels coneixements científics en el moment en què es presenti la sol·licitud i del nivell de significació estadística que els resultats hagin d'assolir. L'estudi amb rosegadors es pot combinar amb l'estudi dels efectes sobre la funció reproductora.

Quan es tracti de substàncies o medicaments que no s'hagin d'administrar a animals destinats a la producció d'aliments, la toxicitat embrionària i fetal, inclosa la teratogenicitat, s'ha d'estudiar en una espècie, que pot ser l'espècie diana, si el producte està destinat a animals que es puguin fer servir per a la cria.

3.5 Mutagenicitat: la prova de mutagenicitat té per objecte determinar la capacitat d'una substància per provocar canvis transmissibles en el material genètic cel·lular.

S'han de valorar les propietats mutàgenes de qualsevol substància nova que s'hagi de fer servir en els medicaments veterinaris.

El nombre i els tipus d'assajos, així com els criteris d'avaluació dels resultats, depenen de l'estat dels coneixements científics en el moment en què es presenti la sol·licitud.

3.6 Carcinogenicitat: els estudis de carcinogenicitat a llarg termini en animals són necessaris quan es tracti d'una substància amb la qual l'home pugui entrar en contacte:

la substància té una estreta analogia química amb substàncies cancerígenes conegudes,

si, durant la prova de mutagenicitat, la substància ha produït alguna manifestació que indiqui una possible carcinogenicitat,

si, durant la prova de toxicitat, la substància ha provocat signes sospitosos.

S'ha de tenir en compte l'estat dels coneixements científics en el moment en què es presenti la sol·licitud per dissenyar l'estudi de carcinogenicitat i valorar-ne els resultats.

3.7. Excepcions: s'ha d'estudiar l'absorció sistèmica dels medicaments d'ús tòpic en l'espècie animal diana. Si es demostra que aquesta absorció és negligible, es poden ometre les proves de toxicitat per administració continuada, l'estudi dels efectes tòxics en la funció reproductora i l'estudi de carcinogenicitat, llevat que:

es prevegi que l'animal pot ingerir el medicament en les condicions d'ús establertes, el medicament pot entrar en contacte amb productes alimentaris procedents de l'animal tractat (preparats intramamaris).

4. Altres requisits:

4.1 Inmunotoxicitat: quan en els estudis amb administració continuada duts a terme en animals s'observin alteracions específiques en el pes o la histologia dels òrgans limfoides i canvis en la cel·lularitat del teixit limfoide, la medul·la òssia o els limfòcits circulants, l'investigador ha de considerar la necessitat d'efectuar exàmens suplementaris dels efectes del medicament sobre el sistema immunològic.

S'ha de tenir en compte l'estat dels coneixements científics en el moment en què es presenti la sol·licitud per dissenyar els exàmens esmentats i valorar-ne els resultats.

4.2. Propietats microbiològiques dels residus:

4.2.1. Efectes potencials sobre la flora intestinal humana.

S'ha d'investigar el risc microbiològic que suposen els residus de compostos antimicrobians per a la flora intestinal humana, i això d'acord amb l'estat dels coneixements científics en el moment en què es presenti la sol·licitud.

4.2.2 Efectes potencials sobre els microorganismes utilitzats en la transformació industrial de productes alimentaris

En alguns casos pot ser necessari efectuar proves per determinar si els residus poden dificultar els processos tècnics de transformació industrial de productes alimentaris.

4.3 Observacions sobre l'ús terapèutic en éssers humans: s'ha de facilitar la informació que demostrï si els components del medicament veterinar tenen un ús terapèutic en els éssers humans o no. En cas afirmatiu, s'ha d'elaborar un informe sobre la totalitat dels

efectes observats en els éssers humans (incloses les reaccions adverses) i les seves causes, en la mesura que puguin ser importants a l'hora de valorar el medicament veterinari, i, quan escaigui, s'han d'aportar com a suport els resultats de proves presentades en la documentació bibliogràfica. Si els components del medicament veterinari no tenen o han deixat de tenir un ús terapèutic en els éssers humans, se n'han de fer constar els motius.

#### 5. Ecotoxicitat:

5.1 L'estudi de l'ecotoxicitat d'un medicament veterinari té com a objecte avaluar els efectes nocius per al medi ambient que pot provocar l'ús del producte i definir les mesures que puguin ser necessàries per reduir el risc.

5.2 L'avaluació de l'ecotoxicitat és obligatòria en totes les sol·licituds d'autorització de comercialització d'un medicament veterinari diferent de les sol·licituds.

5.3 Generalment, l'avaluació s'ha de portar a terme en dues fases.

En la primera fase, l'investigador ha d'avaluar les possibilitats que el producte, els principis actius o els metabòlits entrin en contacte amb el medi ambient. Per a això ha de tenir en compte:

l'espècie diana i la pauta d'ús proposada (per exemple, medicació col·lectiva o individual),

la forma d'administració i, en particular, el grau probable d'incorporació directa del producte en l'ecosistema,

la possibilitat que el producte, els principis actius o els seus metabòlits passin dels animals tractats al medi ambient mitjançant excreció, i la persistència de les excretes,

l'eliminació dels residus o del producte que no s'hagi utilitzat.

En la segona fase, l'investigador ha de valorar la necessitat d'estudiar més a fons els efectes del producte en determinats ecosistemes, tenint en compte el grau d'exposició del producte en el medi ambient i la informació sobre les propietats fisicoquímiques, farmacològiques i/o toxicològiques del compost, obtinguda mitjançant els altres assajos i proves que estableix aquest Reial decret.

5.4 Quan escaigui, s'ha de requerir una recerca complementària sobre:

el destí i el comportament en el sòl,

el destí i el comportament en l'aigua i en l'aire,

els efectes en els organismes aquàtics,

els efectes en els organismes diferents de l'organisme diana.

Aquests estudis complementaris s'han de dur a terme d'acord amb els tests de protocols que estableix l'annex V de la Directiva 67/548/CEE del Consell, de 27 de juny de 1967, relativa a l'aproximació de les disposicions legals, reglamentàries i administratives en matèria de classificació, embalatge i etiquetatge de les substàncies perilloses o, on un punt concret no estigui adequadament cobert per aquests protocols, d'acord amb altres internacionalment reconeguts sobre el medicament veterinari, els principis actius o els metabòlits excretats, segons escaigui. El nombre i el tipus de proves, així com els criteris d'avaluació, depenen de l'estat dels coneixements científics en el moment en què s'efectuï la sol·licitud.

#### 6. Presentació de les dades i els documents:

Com en qualsevol treball científic, l'expedient de les proves d'innocuitat ha d'incloure:

a) una introducció on se'n defineixi l'objecte, juntament amb les dades bibliogràfiques apropiades;

b) la identificació detallada de la substància objecte d'estudi, amb inclusió de les dades següents:

denominació comuna internacional (DCI),

nom de la Unió Internacional de Química Pura i Aplicada (UIQPA),

números CAS (Chemical Abstract Service),

classificació terapèutica i farmacològica,  
sinònims i abreviatures,  
fórmula estructural,  
fórmula molecular,  
pes molecular,  
grau d'impureses,  
composició qualitativa i quantitativa de les impureses,  
descripció de les propietats físiques,  
punt de fusió,  
punt d'ebullició,  
pressió de vapor,  
solubilitat en l'aigua i en els solvents orgànics expressada en g/l, amb indicació de la temperatura,  
densitat,  
espectre de refracció, rotació, etc.;

c) un pla experimental detallat que justifiqui l'eventual absència de determinades proves abans esmentades, una descripció dels mètodes seguits, dels aparells i materials utilitzats, de l'espècie, raça o llinatge dels animals, del seu origen i, cada vegada que estiguin disponibles, del seu nombre i de les condicions d'allotjament i alimentació, que precisi, entre altres dades, si estan exempts de gèrmens patògens específics (SPF);

d) tots els resultats obtinguts, ja siguin favorables o desfavorables. Les dades originals han de ser prou detallades per permetre una avaluació crítica, al marge de la interpretació de l'autor. Es poden afegir il·lustracions als resultats, a títol d'explicació;

e) una anàlisi estadística dels resultats, quan així ho exigeixi la programació de les proves, i de la discrepància entre les dades;

f) una discussió objectiva dels resultats aconseguits que proporcioni conclusions sobre la innocuïtat de la substància, sobre els marges de seguretat en l'animal d'experimentació i en l'animal diana i les possibles reaccions adverses, sobre el camp d'aplicació, sobre les dosis eficaces i les possibles incompatibilitats;

g) una descripció detallada i una minuciosa discussió dels resultats de l'estudi de la innocuïtat dels residus en els productes alimentaris i de la seva importància en l'avaluació dels riscos potencials que impliquen els residus per a l'home. S'ha d'adjuntar a la discussió una sèrie de propostes que garanteixin que l'aplicació de criteris internacionalment reconeguts exclou qualsevol perill per a l'home, per exemple, dosis d'efecte nul en els animals, propostes per a l'elecció del factor de seguretat i la ingesta diària acceptable (IDA);

h) una discussió detallada de tots els riscos per a les persones que preparin el medicament o l'administrin als animals, acompanyada de les mesures adequades per reduir aquests riscos;

i) una discussió detallada dels possibles riscos per al medi ambient produïts per l'ús del medicament veterinari en les condicions pràctiques proposades, acompanyat dels suggeriments pertinents per reduir aquests riscos;

j) tota la informació necessària perquè el clínic conegui tant com sigui possible la utilitat del producte de què es tracta. S'hi han d'afegir les indicacions referents a les reaccions adverses i al possible tractament de les reaccions tòxiques agudes en l'animal a què s'ha d'administrar el medicament;

k) un informe de l'expert que contingui una anàlisi crítica detallada de la informació abans esmentada, realitzat d'acord amb l'estat dels coneixements científics en el moment en què s'efectua la sol·licitud, juntament amb un resum detallat de tots els resultats de les proves d'innocuïtat pertinents i referències bibliogràfiques precises.

## B. *Estudi dels residus*

Realització de les proves:

## 1. Introducció:

Als efectes d'aquest Reial decret, s'entén per «residus» tots els principis actius o els seus metabòlits que subsisteixin en la carn o els altres productes alimentaris procedents de l'animal a què s'hagi administrat el medicament de què es tracti.

L'estudi dels residus té per objecte determinar si persisteixen residus en els productes alimentaris procedents d'animals tractats, i, en cas afirmatiu, en quines condicions i en quin grau, així com els períodes de supressió que s'han de respectar per excloure qualsevol risc per a la salut humana, de la mateixa manera que els inconvenients per a la transformació industrial dels productes alimentaris.

La valoració del risc produït pels residus ha d'incloure proves per determinar si els residus estan en els animals tractats en les condicions d'ús recomanades, així com l'estudi dels seus efectes.

Quan es tracti de medicaments veterinaris per a animals productors d'aliments, la documentació relativa als residus ha de posar de manifest:

- a) en quin grau i quant de temps persisteixen els residus del medicament veterinari o els seus metabòlits en els teixits de l'animal tractat o en els productes alimentaris procedents d'aquest animal;
- b) que és possible establir, amb la finalitat de prevenir qualsevol risc per a la salut del consumidor de productes alimentaris procedents d'animals tractats o els inconvenients en la transformació industrial d'aquells, un període de supressió raonable que es pugui respectar en les condicions pràctiques de cria;
- c) que hi ha mètodes analítics pràctics rutinaris que permetin comprovar de manera sistemàtica el compliment del període de supressió.

## 2. Metabolisme i cinètica dels residus:

2.1 Farmacocinètica (absorció, distribució, biotransformació i eliminació): l'estudi farmacocinètic dels residus de medicaments veterinaris té com a objecte avaluar l'absorció, distribució, biotransformació i eliminació del producte en l'espècie diana.

S'ha d'administrar a l'espècie diana la dosi màxima recomanada del producte acabat o d'una formulació bioequivalent.

S'ha de descriure detalladament el grau d'absorció del medicament en funció de la forma d'administració utilitzada.

Si es demostra que l'absorció sistèmica d'un producte d'ús tòpic és negligible, no és necessari prosseguir l'estudi.

S'ha de descriure la distribució del medicament en l'animal diana; s'ha d'estudiar la possibilitat que el producte es fixi en les proteïnes plasmàtiques o passi a la llet o als ous, així com l'acumulació de compostos lipòfils.

S'han de descriure les vies d'eliminació del producte en l'animal diana i s'han d'identificar i caracteritzar els metabòlits principals

2.2 Depleció dels residus: aquest estudi, que consisteix a mesurar la velocitat de depleció dels residus en l'animal diana després de l'última administració del medicament, té per objecte permetre la determinació del període de supressió.

S'ha de determinar la quantitat de residus presents en l'animal d'experimentació en diferents moments després de l'última administració del medicament, fent servir per a això mètodes físics, químics o biològics adequats; s'ha d'indicar el procediment tècnic, així com la fiabilitat i sensibilitat del mètode utilitzat.

## 3. Mètode d'anàlisi sistemàtica de detecció de residus:

El mètode d'anàlisi proposat s'ha de poder dur a terme durant els controls sistemàtics i ha de tenir un grau de sensibilitat que permeti detectar amb certesa la presència de residus en quantitats superiors als límits legalment permesos.

Aquest mètode ha d'estar validat i ha de ser prou senzill perquè es pugui aplicar en les condicions normals de control sistemàtic de residus.

S'ha de fer una descripció detallada del mètode, que ha d'incloure les dades següents:

especificitat,  
exactitud, incloent-hi sensibilitat,  
precisió,  
límit de detecció,  
límit de quantificació,  
practicabilitat i aplicabilitat en condicions normals de laboratori,  
susceptibilitat a les interferències.

La idoneïtat del mètode analític proposat s'ha de valorar tenint en compte l'estat dels coneixements científics en el moment en què es faci la sol·licitud.

Presentació de les dades i els documents: com en qualsevol treball científic, l'expedient de l'estudi dels residus ha d'incloure:

a) una introducció on se'n defineixi l'objecte, juntament amb les dades bibliogràfiques apropiades;

b) la identificació detallada del medicament, amb inclusió de les dades següents:

1. composició,
2. puresa,
3. identificació del lot,
4. relació amb el producte acabat,
5. activitat específica i puresa radiològica de les substàncies marcades,
6. posició dels àtoms marcats en la molècula;

c) un pla experimental detallat que justifiqui l'eventual absència de determinades proves abans esmentades, una descripció dels mètodes seguits, dels aparells i materials utilitzats, de l'espècie, raça o llinatge dels animals, del seu origen, del seu nombre i de les condicions d'allotjament i alimentació;

d) tots els resultats obtinguts, ja siguin favorables o desfavorables. Les dades originals han de ser prou detallades per permetre una avaluació crítica, al marge de la interpretació de l'autor. Es poden afegir il·lustracions als resultats;

e) una anàlisi estadística dels resultats, quan així ho exigeixi la programació de les proves, i de la discrepància entre les dades;

f) una discussió objectiva dels resultats aconseguits. S'hi han d'incloure els límits màxims proposats per al residu de principis actius inclosos en el producte, amb especificació del residu marcador i els teixits diana. Així mateix, s'ha de proposar un període de supressió que garanteixi l'absència de residus potencialment perjudicials per als consumidors en els productes alimentaris procedents dels animals tractats;

g) un informe d'expert final que contingui una anàlisi crítica detallada de la informació abans esmentada, realitzat d'acord amb l'estat dels coneixements científics en el moment en què s'efectuï la sol·licitud, juntament amb un resum detallat de tots els resultats de l'estudi dels residus i referències bibliogràfiques precises.

#### PART 4

Estudis preclínic i clínics: les dades i els documents que s'adjuntin a la sol·licitud d'autorització de comercialització, de conformitat amb el que preveu aquest Reial decret

Requisits preclínic: els estudis preclínic tenen per objecte determinar l'activitat farmacològica i la tolerància del producte.

#### A. *Farmacologia*

A.1 Farmacodinàmica: l'estudi farmacodinàmic s'ha d'efectuar seguint dos plantejaments diferents.

D'una banda, s'han de descriure de manera adequada el mecanisme d'acció i els efectes farmacològics en què es basa l'aplicació pràctica recomanada, i s'han d'expressar els resultats de forma quantitativa (corbes de dosis-efecte, temps-efecte o altres) i, en la

mesura que sigui possible, s'han de comparar amb els d'un producte l'activitat del qual es conegui. Quan es digui d'un principi actiu que té una eficàcia superior, s'ha de demostrar la diferència i que aquesta és estadísticament significativa.

D'altra banda, l'investigador ha de proporcionar una valoració farmacològica global del principi actiu, amb especial referència a la possibilitat que hi hagi reaccions adverses. Generalment, se n'han d'examinar les principals funcions.

L'investigador ha d'estudiar els efectes de la via d'administració, de la formulació, etc., sobre l'activitat farmacològica del principi actiu.

Se n'ha de fer una investigació més a fons quan la dosi recomanada s'aproximi a la dosi que provoqui reaccions adverses.

Quan les tècniques experimentals no siguin les que s'hagin fet servir habitualment, s'han de descriure d'una manera que permeti la seva reproducció, i l'investigador n'ha de demostrar la validesa. Els resultats de les proves s'han d'expressar clarament i, quan es tracti de determinat tipus de proves, s'ha de fer referència a la seva significació estadística.

Llevat que hi hagi una justificació apropiada, també s'ha d'investigar qualsevol modificació quantitativa dels efectes que resultin d'una administració reiterada del producte.

Les associacions de medicaments es poden justificar o bé per necessitats farmacològiques, o bé per indicacions clíniques.

En el primer cas, l'estudi farmacodinàmic o farmacocinètic ha de posar en evidència les interaccions que facin recomanable l'associació per a l'ús clínic. En el segon cas, quan l'experimentació clínica tingui per objecte justificar científicament l'associació de medicaments, l'investigador ha de comprovar que els efectes esperats de l'associació es poden demostrar en animals i ha d'estudiar, com a mínim, la importància de les reaccions adverses. En cas que una associació inclogui un nou principi actiu, aquest últim ha de ser objecte d'un minuciós estudi previ.

A.2 Farmacocinètica: generalment, les dades farmacocinètiques bàsiques d'un principi actiu nou tenen utilitat clínica.

La farmacocinètica té dues àrees principals:

1) la farmacocinètica descriptiva que permet determinar els paràmetres bàsics com ara la depuració corporal, el volum o volums de distribució, el temps mitjà de permanència, etc.;

2) la utilització d'aquests paràmetres en l'estudi de la relació entre la posologia, la concentració plasmàtica i tissular i els efectes farmacològics, terapèutics o tòxics.

Generalment, l'estudi farmacocinètic en l'espècie diana és necessari per fer servir medicaments que presentin el grau més elevat possible d'eficàcia i innocuïtat. Aquest estudi té una particular utilitat per al clínic a l'hora de determinar la posologia (via i lloc d'administració, dosis, interval entre dosis, nombre d'administracions, etc.) i d'establir-la en funció de determinades variables de la població (edat, malaltia, etc.). En alguns animals, aquest estudi pot ser més eficaç i, generalment, proporciona més informació que els estudis clàssics d'avaluació de dosis.

Quan es tracti de noves associacions de substàncies conegudes que s'hagin estudiat d'acord amb les disposicions d'aquest Reial decret, no és necessari l'estudi farmacocinètic de l'associació fixa si es pot demostrar que l'administració dels principis actius de forma associada no modifica les seves propietats farmacocinètiques.

A.2.1 Biodisponibilitat/bioequivalència: s'han de dur a terme els estudis pertinents sobre la biodisponibilitat per determinar la bioequivalència en els casos següents:

per comparar la nova formulació d'un medicament amb l'existent,  
per comparar una nova manera o via d'administració amb una de ja establerta,

#### B. Tolerància en l'espècie animal diana

L'estudi s'ha de portar a terme en totes les espècies animals a què estigui destinat el medicament. S'han de dur a terme en totes aquestes espècies animals les proves de tolerància local i general que permetin determinar una dosi tolerada que permeti uns

marges de seguretat adequats, així com els símptomes clínics d'intolerància, utilitzant la via o vies recomanades, en la mesura que això es pugui aconseguir augmentant la dosi terapèutica o la durada del tractament. En l'informe de les proves s'han de descriure amb tot el detall que sigui possible els efectes farmacològics previsibles i els efectes secundaris adversos. La seva avaluació s'ha de fer tenint en compte que els animals utilitzats poden ser molt valuosos.

El medicament s'ha d'administrar almenys per la via recomanada.

### C. Resistència

Quan es tracti de medicaments que es facin servir en la prevenció o tractament de malalties infeccioses o infestacions parasitàries en animals, s'ha d'informar de l'aparició d'organismes resistents.

Requisits clínics:

1. Principis generals: els assajos clínics tenen per objecte mostrar o provar l'efecte del medicament veterinari després de l'administració de la dosi recomanada i establir les indicacions i contraindicacions en funció de l'espècie, edat, raça i sexe, les instruccions d'ús i qualsevol possible efecte secundari, així com la innocuïtat i tolerància en condicions normals d'ús.

Llevat que es presenti la deguda justificació, els assajos clínics s'han de dur a terme amb animals testimoni (assajos clínics controlats). L'efecte obtingut s'ha de comparar amb l'efecte d'un placebo, amb l'absència de tractament o amb l'efecte d'un medicament autoritzat del qual consti el valor terapèutic. S'ha d'informar de tots els resultats obtinguts, ja siguin positius o negatius.

S'han d'explicar els mètodes utilitzats per al diagnòstic i s'han de classificar els resultats seguint criteris clínics convencionals o quantitius. S'han de fer servir mètodes estadístics apropiats que s'han de justificar.

Quan es tracti d'un medicament veterinari que es faci servir fonamentalment com a estimulant de la producció, s'ha de prestar una especial atenció:

al rendiment del producte animal, a la seva qualitat (qualitats organolèptiques, nutritives, higièniques i tecnològiques),  
a l'eficàcia nutritiva i al creixement de l'animal,  
a l'estat general de salut de l'animal.

Les dades experimentals s'han de confirmar amb les dades obtingudes en condicions pràctiques de camp.

Quan el sol·licitant pugui provar que no està en condicions de proporcionar una informació exhaustiva sobre l'efecte terapèutic en relació amb determinades indicacions terapèutiques:

o bé perquè el medicament de què es tracti estigui indicat en casos tan poc comuns que raonablement no es pugui esperar del sol·licitant unes dades exhaustives, o bé perquè no es pugui facilitar una informació exhaustiva tenint en compte l'estat dels coneixements científics del moment.

La concessió de l'autorització de comercialització pot estar supeditada només al compliment de les condicions següents:

el medicament de què es tracti només s'ha de subministrar per prescripció veterinària i, en determinats casos, s'ha d'administrar exclusivament sota un control veterinari estricte,

el prospecte i qualsevol altra informació han d'indicar al veterinari que la informació disponible sobre el medicament en determinats aspectes, que s'han d'especificar, és, de moment, incompleta.

2. Realització dels assajos: tots els assajos clínics veterinaris s'han de dur a terme d'acord amb un protocol de prova detallat que s'ha de consignar per escrit abans de començar l'assaig. Durant l'elaboració de qualsevol protocol de prova i al llarg de la seva realització, s'ha de tenir en compte en tot moment el benestar dels animals d'experimentació, aspecte que ha de ser objecte de supervisió veterinària.

S'han d'exigir sistemàticament procediments escrits preestablerts referents a l'organització, realització, recopilació de dades, documentació i comprovació dels assajos clínics.

Abans de començar qualsevol assaig, és necessari obtenir i acreditar documentalment el consentiment amb coneixement de causa del propietari dels animals que s'hagin de fer servir en l'assaig. En particular, s'ha d'informar per escrit el propietari dels animals sobre les conseqüències de la participació en l'assaig pel que fa al destí posterior dels animals tractats o a l'obtenció de productes alimentaris a partir d'aquests. En la documentació de l'assaig, s'ha d'incloure una còpia de la dita notificació, datada i ratificada pel propietari de l'animal.

Llevat que la prova es dugui a terme segons un mètode de cegament, les disposicions relatives a l'etiquetatge de medicaments veterinaris són aplicables per analogia a l'etiquetatge de les formulacions que s'hagin de fer servir en els assajos clínics veterinaris. En tots els casos, en l'etiquetatge hi ha de figurar de forma visible i indeleble «ús exclusiu en assajos clínics veterinaris».

Dades i documents:

Com en qualsevol treball científic, l'expedient sobre l'eficàcia ha d'incloure una introducció on es defineixi l'objecte, juntament amb la documentació bibliogràfica apropiada.

Totes les dades preclíniques i clíniques han de ser prou detallades per permetre una anàlisi objectiva. S'hi han d'incloure tots els estudis i assajos, ja siguin favorables o desfavorables al sol·licitant.

1. Relació de les observacions preclíniques: quan sigui possible, s'han d'aportar dades sobre els resultats de:

- a) les proves que posin de manifest les accions farmacològiques;
- b) les proves que evidencin els mecanismes farmacològics responsables de l'efecte terapèutic;
- c) les proves que demostrin els principals processos farmacocinètics.

Si durant la realització de les proves, apareixen resultats inesperats, és necessari descriure'ls.

A més, en tots els estudis preclínics s'han d'incloure els documents següents:

- a) un resum;
- b) un pla experimental detallat amb la descripció dels mètodes, aparells i material utilitzats, la identificació dels animals, la seva espècie, la seva edat, pes, sexe, nombre i raça o llinatge, la dosificació, via i pauta d'administració;
- c) una discussió objectiva dels resultats obtinguts, quan escaigui;
- d) una discussió objectiva dels resultats obtinguts que proporcioni conclusions sobre la innocuïtat i l'eficàcia del producte.

S'ha d'explicar l'omissió total o parcial d'aquestes dades.

2. Relació de les observacions clíniques: tots els investigadors han de proporcionar la informació en fitxes individuals quan el tractament sigui individual i en fitxes col·lectives quan el tractament sigui col·lectiu.

Les dades s'han de facilitar de la manera següent:

- a) nom, adreça, funció i qualificació de l'investigador responsable;
- b) lloc i data en què es realitza el tractament; nom i adreça del propietari dels animals;



- c) detalls del protocol de prova que incloguin una descripció del mètode utilitzat, amb els aspectes que garanteixin el caràcter aleatori i cec, la via i pauta d'administració, la dosificació, la identificació dels animals d'experimentació, l'espècie, raça o llinatge, l'edat, el pes, el sexe i l'estat fisiològic;
- d) mètode de cria i alimentació, amb indicació de la composició dels aliments i de la naturalesa i quantitat de tots els additius que continguin els aliments;
- e) història clínica (amb tota la informació possible), aparició i evolució de malalties intercurrents;
- f) diagnòstic i mètodes utilitzats;
- g) símptomes i gravetat de la malaltia, d'acord amb criteris convencionals, si això és possible;
- h) identificació detallada de la formulació utilitzada en l'assaig clínic;
- i) dosificació del medicament, manera i via d'administració, posologia i, si s'escau, precaucions que s'hagin pres durant l'administració (durada de la injecció, etc.);
- j) durada del tractament i període d'observació posterior;
- k) totes les dades sobre els medicaments que s'hagin administrat durant el període d'observació (a més del medicament objecte d'estudi), bé prèviament, bé simultàniament al producte en estudi, cas en què s'han de detallar les interaccions observades;
- l) tots els resultats dels assajos clínics (inclosos els resultats desfavorables o negatius), juntament amb una exposició de les observacions clíniques i els resultats de les proves objectives d'activitat (anàlisis de laboratori, proves funcionals) necessaris per avaluar la sol·licitud; s'han de descriure les tècniques que s'hagin fet servir i s'han d'explicar les variacions dels resultats (per exemple, variants metodològiques, diferències individuals o influència de la medicació); no n'hi ha prou amb la comprovació per si sola de l'efecte farmacodinàmic en l'animal per justificar conclusions sobre l'efecte terapèutic;
- m) tota la informació relativa a qualsevol efecte involuntari observat, nociu o no, així com les mesures consegüents que s'hagin adoptat; en la mesura que sigui possible, s'ha d'investigar la relació de causa-efecte;
- n) efectes en la producció dels animals (per exemple, posta d'ous, producció de llet i funció reproductora);
- o) la incidència en la qualitat dels productes alimentaris procedents d'animals tractats, en particular quan es tracti de medicaments utilitzats per estimular la producció;
- p) una conclusió sobre cada cas individual, o col·lectiu quan el tractament ho hagi estat.

Qualsevol omisió de dades esmentades en les lletres a) a p) ha d'estar degudament justificada.

El titular de l'autorització de comercialització del medicament veterinari ha de vetllar perquè la documentació original, que constitueix la base de la informació facilitada, es conservi durant cinc anys, com a mínim, des del moment en què es retiri l'autorització.

3. Resum i conclusions de les observacions clíniques: s'ha de fer un resum sinòptic de les proves i els resultats de cada assaig clínic, que ha d'incloure:

- a) el nombre de testimonis, el nombre d'animals tractats, de manera individual o col·lectiva, i un desglossament segons l'espècie, raça o llinatge, edat i sexe;
- b) el nombre d'animals l'estudi dels quals hagi estat interromput abans del final, i els motius d'aquesta interrupció;
- c) per als animals testimoni, la informació següent:
  - si no han estat sotmesos a tractament,
  - si han rebut un placebo,
  - si han rebut un altre medicament autoritzat d'efecte conegut,
  - si han rebut el principi actiu objecte d'estudi segons una altra formulació o per una altra via;
- d) la freqüència de les reaccions adverses observades;

- e) observacions relatives a la incidència sobre la producció (per exemple, posta d'ous, producció de llet, funció reproductora i qualitat del producte alimentari);
- f) les dades sobre els animals d'experimentació que presentin susceptibilitats particulars per raó de la seva edat, manera de cria, alimentació o destí, o l'estat fisiològic o patològic dels quals requereixi una atenció especial;
- g) una anàlisi estadística dels resultats, quan així ho exigeixi la programació dels assajos.

Finalment, l'investigador ha de treure conclusions generals basant-se en els resultats experimentals, i s'ha de pronunciar sobre la innocuïtat del medicament en les condicions d'ús proposades, l'efecte terapèutic i qualsevol informació pertinent sobre les indicacions i contraindicacions, la posologia i la durada mitjana del tractament i, si s'escau, les interaccions observades amb altres medicaments o additius alimentaris, així com les precaucions particulars que s'hagin de prendre durant el tractament i els símptomes clínics de sobre-dosificació.

Quan es tracti d'associacions fixes de medicaments, l'investigador també ha de treure conclusions relatives a la innocuïtat i eficàcia del producte en comparació de l'administració dels diferents principis actius per separat.

4. Informe d'expert: l'informe d'expert final ha d'incloure una anàlisi crítica detallada de totes les dades preclíniques i clíniques tenint el compte l'estat dels coneixements científics en el moment en què s'efectuï la sol·licitud, juntament amb un resum detallat dels resultats de les proves i assajos presentats i referències bibliogràfiques precises.

## TÍTOL II

### Requisits relatius als medicaments veterinaris immunològics

#### PART 1

#### Resum de l'expedient

Sense perjudici dels requeriments especials que estableix la legislació comunitària per al control i l'eradicació de la malaltia de l'animal, els requeriments següents s'han d'aplicar als productes veterinaris immunològics.

##### A. Dades administratives

El medicament veterinar immunològic objecte de la sol·licitud s'ha d'identificar pel seu nom i el nom dels principis actius, juntament amb la indicació, la forma farmacèutica, el mètode i la via d'administració i la descripció de la presentació final de venda del producte.

S'hi han de fer constar el nom i domicili del sol·licitant, juntament amb el nom i l'adreça del fabricant i els emplaçaments que intervenen en les diferents fases de la producció (inclosos el fabricant del producte acabat i el fabricant o fabricants del principi o els principis actius), així com, quan escaigui, el nom i domicili de l'importador.

El sol·licitant ha de comunicar el nombre i el títol dels volums de documentació que envia com a suport de la sol·licitud i ha d'indicar, si s'escau, les mostres que adjunta.

S'ha d'adjuntar a les dades administratives un document que acrediti que el fabricant està autoritzat a fabricar medicaments veterinaris immunològics.

D'altra banda, s'hi ha d'incloure la relació d'organismes que es fan servir en les instal·lacions de producció.

El sol·licitant ha de presentar la relació dels països en què s'hagi concedit autorització, còpies de tots els resums de característiques del producte, de la manera aprovada pels estats membres, i la llista de països en què s'hagi presentat la sol·licitud.

### B. *Fitxa tècnica (resum de les característiques del producte)*

El sol·licitant ha de proposar un resum de les característiques del producte. A més, el sol·licitant ha de proporcionar una o diverses mostres o maquetes de la presentació de venda del medicament veterinari immunològic, juntament amb un prospecte, quan sigui necessari.

### C. *Informes d'experts*

Tots els aspectes de la documentació han d'anar proveïts d'informes d'experts.

Cada informe d'expert ha de consistir en una avaluació crítica de les diferents proves o assajos, realitzats de conformitat amb aquest Reial decret, i ha de posar de manifest totes les dades pertinents per a l'avaluació. L'expert ha d'indicar si, segons la seva opinió, el producte de què es tracta ofereix garanties suficients quant a qualitat, seguretat i eficàcia.

No n'hi ha prou amb un resum objectiu.

Totes les dades importants s'han de resumir en un apèndix de l'informe d'expert, sempre que sigui possible en forma de quadres o gràfics. Aquest informe i els resums han de contenir referències precises a la informació que figura en la documentació principal.

Cada informe d'expert l'ha d'elaborar una persona amb la deguda formació i experiència. L'expert l'ha de signar i datar i s'hi ha d'adjuntar una breu ressenya sobre la titulació, formació i experiència professional de l'expert. S'hi ha de fer constar la relació professional que l'expert té amb el sol·licitant.

## PART 2

### **Assajos analítics (físicoquímics, biològics o microbiològics) dels medicaments veterinaris immunològics**

Tots els procediments analítics han d'estar en consonància amb els avenços científics més recents i s'ha de tractar de procediments validats; s'han de proporcionar els resultats dels estudis de validació.

Tots els procediments analítics s'han de descriure de manera detallada, per tal que es puguin reproduir en les proves de control que s'efectuïn a sol·licitud de les autoritats competents; també s'han de descriure amb el detall necessari qualsevol aparell o equip especial que es pugui fer servir i, quan sigui possible, a la descripció s'hi han d'adjuntar esquemes. La fórmula dels reactius s'ha de completar, si s'escau, amb el mètode de fabricació. En el cas de procediments analítics inclosos en la Farmacopea europea o en la farmacopea d'un Estat membre, aquesta descripció es pot substituir per una referència precisa a la farmacopea en qüestió.

### A. *Composició qualitativa i quantitativa*

Les dades i els documents que s'adjuntin a la sol·licitud d'autorització de comercialització s'han de presentar d'acord amb les disposicions següents.

1. Composició qualitativa: s'entén per «composició qualitativa» del medicament veterinari immunològic la designació o descripció de tots els seus components:

- el principi o principis actius,
- els components dels adjuvants,
- el component o components de l'excipient, sigui quina sigui la naturalesa o la quantitat utilitzada, inclosos els conservants, estabilitzants, emulgents, colorants, correctors del sabor, agents aromàtics, marcadors, etc.,
- els components de la forma farmacèutica administrada als animals.

Aquesta informació s'ha de complementar amb qualsevol dada útil sobre l'envàs i, si s'escau, el tipus de tancament, i també s'han de descriure detalladament els dispositius que s'hagin de fer servir per utilitzar o administrar el medicament veterinari immunològic i que se subministrin juntament amb el medicament.

2. Designació dels components dels medicaments veterinaris immunològics: quan es tracti de productes que figurin en la Farmacopea europea o, si no, en la farmacopea nacional d'un dels estats membres, la denominació principal de la monografia corresponent, que és obligatòria per a totes aquestes substàncies, amb referència a la farmacopea de què es tracti.

Per a la resta de productes, la denominació comuna internacional recomanada per l'Organització Mundial de la Salut, que pot anar acompanyada d'una altra denominació comuna o, si no, de la denominació científica exacta.

Els productes que no tinguin denominació comuna internacional o denominació científica exacta s'han de designar mitjançant referències al seu origen i manera d'obtenció, i aquestes dades s'han de completar amb qualsevol altra observació útil, si això és necessari, per a les matèries colorants, la designació per l'indicatiu «E» que els atribueix la Directiva 78/25/CEE.

3. Composició quantitativa: per proporcionar la composició quantitativa dels principis actius d'un medicament veterinari immunològic, és necessari especificar sempre que sigui possible el nombre de microorganismes, el contingut proteic específic, la massa, el número d'UI o unitats d'activitat biològica, bé per dosis o bé per unitat de volum i, respecte a l'adjuvant i els components de l'excipient, la massa o el volum de cadascun, tenint en compte degudament el que especifica la secció B.

S'han de fer servir les unitats internacionals d'activitat biològica que s'hagin definit.

Les unitats d'activitat biològica de les quals no hi hagi dades publicades s'han d'expressar de manera que es proporcioni informació inequívoca sobre l'activitat dels ingredients, per exemple exposant l'efecte immunològic en què es basa el mètode de determinació de la dosi.

4. Desenvolupament farmacèutic: s'ha d'explicar l'elecció de la composició, els components i el recipient, i s'han de justificar amb dades científiques relatives al desenvolupament galènic. L'eventual sobredosificació s'ha d'indicar i s'ha de justificar. S'ha de demostrar l'eficàcia del sistema de conservació.

#### B. *Descripció del mètode de fabricació del producte acabat*

La descripció del mètode de fabricació que ha d'acompanyar la sol·licitud d'autorització de comercialització s'ha de redactar de manera que proporcioni una descripció adequada de la naturalesa de les operacions efectuades.

Amb aquest finalitat, la descripció esmentada ha d'incloure com a mínim:

les diverses fases de la fabricació (inclosos els processos de purificació) de manera que es pugui avaluar la reproductibilitat del procés de fabricació i dels riscos d'efectes negatius sobre els productes acabats, com la contaminació microbiològica,

en cas de fabricació contínua, informació completa sobre les mesures adoptades per garantir l'homogeneïtat i la constància de cada lot de producte acabat,

les substàncies que no es puguin recuperar al llarg de la fabricació,

dades sobre la mescla, amb la composició quantitativa de totes les substàncies utilitzades,

indicació de la fase de fabricació en què es prenen mostres per dur a terme controls durant el procés.

#### C. *Producció i control dels materials de partida*

S'entén per «materials de partida» tots els components utilitzats en la producció del medicament veterinari immunològic. Els mitjans de cultius usats en la producció del principi actiu són considerats un únic material de partida.

En el cas d'un principi actiu que no estigui descrit en la Farmacopea europea ni en la farmacopea d'algun Estat membre, o d'un principi actiu descrit en la Farmacopea europea o en la farmacopea d'un Estat membre, si es prepara seguint un mètode que pugui deixar impureses no esmentades en la monografia de la farmacopea i la qualitat del qual no el pugui controlar convenientment aquesta monografia, que l'hagi fabricat una persona diferent del sol·licitant, aquest últim pot disposar que el fabricant d'aquest principi actiu proporcioni directament a les autoritats competents la descripció detallada del mètode de fabricació, del control de qualitat durant la fabricació i de la validació del procés. En aquest cas, tanmateix, el fabricant ha de proporcionar al sol·licitant totes les dades que puguin ser necessàries perquè aquest últim pugui assumir la responsabilitat del medicament. El fabricant s'ha de comprometre per escrit davant el sol·licitant a garantir la constància dels lots i a no modificar el procés de fabricació o les especificacions sense haver-n'hi informat. S'han de presentar a les autoritats competents les dades i els documents necessaris com a suport de sol·licitud de modificació d'aquest tipus.

En les dades i els documents que s'adjuntin a la sol·licitud d'autorització de comercialització hi han de figurar els resultats de les proves relatives al control de qualitat de tots els components utilitzats. Aquestes dades i documents s'han de presentar d'acord amb les prescripcions següents.

1. Materials de partida inscrits en les farmacopees: les monografies de la Farmacopea europea són aplicables a tots els productes que hi figurin.

Per a la resta de productes, cada Estat membre pot exigir l'observança de la seva farmacopea nacional en relació amb els productes que es fabriquin en el seu territori.

N'hi ha prou amb la conformitat dels components respecte a les prescripcions de la Farmacopea europea o de la farmacopea d'un dels estats membres. En aquests casos, la descripció dels mètodes d'anàlisi es pot substituir per una referència detallada a la farmacopea de què es tracti.

Quan una substància no estigui descrita en la Farmacopea europea ni en la farmacopea nacional corresponent, es pot permetre fer referència a farmacopees de tercers països; en aquest cas, s'ha de presentar la monografia, acompanyada, en cas que sigui necessari, per una traducció de la qual és responsable el sol·licitant.

En tots els casos, els colorants han de complir els requisits que estableix la Directiva 78/25/CEE.

Les proves sistemàtiques que s'efectuïn en cada lot de materials de partida s'han de portar a terme tal com estiguin descrites en la sol·licitud d'autorització de comercialització. Si es fan servir proves diferents de les esmentades en la farmacopea, s'ha de provar que les primeres matèries corresponen a les exigències de qualitat de la dita farmacopea.

En els casos en què l'especificació o altres disposicions incloses en una monografia de la Farmacopea europea o en la farmacopea nacional d'un Estat membre no sigui suficient per garantir la qualitat del producte, les autoritats competents poden exigir especificacions més apropiades al sol·licitant de l'autorització de comercialització del producte.

Les autoritats competents n'han d'informar les autoritats responsables de la farmacopea de què es tracti.

El sol·licitant de l'autorització de comercialització del producte ha de comunicar a les autoritats responsables de l'esmentada farmacopea els detalls de la pretesa insuficiència i les especificacions addicionals que s'hagin aportat.

Quan un material de partida no està descrit ni en la Farmacopea europea ni en la farmacopea d'un Estat membre, és admissible que se segueixi la monografia de la farmacopea d'un tercer país; en aquests casos, el sol·licitant ha de presentar un exemplar de la monografia acompanyada, quan sigui necessari, de la validació dels procediments analítics que contingui la monografia i, si s'escau, d'una traducció. En el cas de principis actius, s'ha de demostrar la suficiència de la monografia per controlar adequadament la qualitat d'aquests principis.

2. Materials de partida no inscrits en una farmacopea:

2.1 Materials de partida d'origen biològic.

La descripció s'ha de presentar en forma de monografia.

Sempre que sigui possible, la producció de vacunes s'ha de basar en un sistema de lot d'inòcul i en bancs de cèl·lules reconeguts. En cas de producció de medicaments veterinaris immunològics que consisteixin en sèrums, s'ha d'indicar l'origen, l'estat sanitari general i la situació immunològica dels animals productors; s'han de fer servir mescles definides de materials de partida.

S'han de descriure i s'han de documentar l'origen i la història dels materials de partida. En cas de materials de partida procedents d'enginyeria genètica, aquesta informació ha d'incloure aspectes com ara la descripció de les cèl·lules o soques de partida, la construcció del vector d'expressió (denominació, origen, funció del replicó, estimulador del promotor i altres elements reguladors), control de la seqüència d'ADN o ARN inserida efectivament, seqüències d'oligonucleòtids del vector plasmídic en les cèl·lules, plasmidi utilitzat per a la contranfecció, gens afegits o suprimits, propietats biològiques de la construcció final i els gens expressats, nombre de còpies i estabilitat genètica.

S'ha de comprovar la identitat i la possible presència d'agents adventicis en tots els materials d'inòcul, incloent-hi els bancs cel·lulars i el sèrum de partida per a la producció d'antisèrums.

S'ha de donar informació sobre totes les substàncies d'origen biològic utilitzades en qualsevol fase del procés de fabricació. Aquesta informació ha d'incloure:

- dades sobre l'origen dels materials,
- dades sobre qualsevol transformació, purificació o inactivació realitzada, així com sobre la validació d'aquests processos i els controls durant els processos,
- dades sobre proves de detecció de la contaminació dutes a terme amb cada lot de les substàncies.

Si es detecta o se sospita la presència d'agents adventicis, el material corresponent s'ha d'eliminar o s'ha de fer servir en casos molt excepcionals només si el tractament posterior del producte garanteix l'eliminació o inactivació d'aquests agents; aquesta eliminació o inactivació ha de quedar demostrada.

Si es fan servir bancs cel·lulars, és necessari demostrar que les característiques de les cèl·lules es mantenen sense canvis fins a la passada utilitzada directament en la producció.

En el cas de vacunes atenuades vives, s'ha de demostrar l'estabilitat de les característiques d'atenuació de l'inòcul.

En cas que sigui necessari, s'han de proporcionar a les autoritats competents mostres del material biològic de partida o dels reactius utilitzats en els mètodes d'assaig, a fi que aquestes autoritats puguin disposar la realització de les proves necessàries de comprovació.

2.2 Materials de partida d'origen no biològic: la descripció s'ha de presentar en forma de monografia amb els encapçalaments següents:

el nom del material de partida que compleixi els requisits del punt 2 de l'apartat A ha d'anar acompanyat pels seus sinònims comercials o científics,

la descripció del material de partida, establerta de manera similar a la utilitzada en les descripcions de la Farmacopea europea,

la funció del material de partida,  
mètodes d'identificació,

la puresa s'ha de descriure en relació amb la quantitat total d'impureses previsible, especialment les que puguin tenir un efecte nociu i, quan sigui necessari, les que puguin afectar negativament l'estabilitat del medicament o distorsionar els resultats analítics, tenint en compte la combinació de substàncies a què es refereix l'aplicació. S'hi ha d'indicar una breu descripció de les proves realitzades per establir la puresa de cada lot del material de partida, qualsevol precaució que pugui ser necessària durant l'emmagatzematge del material de partida i, si s'escau, el seu període de validesa.

D. *Mesures específiques relatives a la prevenció de la transmissió de les encefalopaties espongiformes animals*

El sol·licitant ha de demostrar que el medicament veterinari s'ha fabricat d'acord amb la nota explicativa sobre com minimitzar els riscos de transmissió dels agents d'encefalopatia espongiforme animal a través dels medicaments veterinaris i les seves actualitzacions, publicada per la Comissió Europea en el volum 7 de la seva publicació Normes sobre medicaments veterinaris de la Comunitat Europea .

E. *Proves de control efectuades durant la producció*

1. Les dades i els documents que s'adjuntin a una sol·licitud d'autorització de comercialització han d'incloure en particular dades relatives a les proves de control que es duiguin a terme amb els productes intermedis, a fi de comprovar la constància del procés de producció i del producte final.

2. En cas de vacunes inactivades o destoxicades, la inactivació o destoxicació s'han de comprovar durant cada tanda de producció immediatament després de dur a terme el procés d'inactivació o destoxicació.

F. *Proves de control del producte acabat*

Les dades i els documents que s'adjuntin a la sol·licitud d'autorització de comercialització han d'incloure les que es refereixin als controls efectuats amb el producte acabat. Quan hi hagi monografies adequades, si es fan servir mètodes de prova i límits diferents dels esmentats en les monografies de la Farmacopea europea o, si no, de la farmacopea nacional d'un Estat membre, s'ha de demostrar que el producte acabat, si se sotmet a prova d'acord amb aquestes monografies, compleix els requisits de qualitat que estableix la dita farmacopea per a la forma farmacèutica corresponent. La sol·licitud d'autorització de comercialització ha de presentar una relació d'aquestes proves que es duen a terme amb mostres representatives de cada lot del producte acabat. S'ha d'indicar la freqüència de les proves que no es duiguin a terme amb cada lot. També s'han d'indicar límits per a l'aprovació.

1. Característiques generals del producte acabat: entre les proves del producte acabat s'han d'incloure determinats controls de les seves característiques generals, fins i tot encara que aquestes proves s'hagin dut a terme durant el procés de fabricació.

Sempre que sigui procedent, aquestes proves de control han de fer referència a la determinació de les masses mitjanes i les desviacions màximes, a les proves mecàniques, físiques, químiques o microbiològiques i a les característiques físiques com ara la densitat, pH, índex de refracció, etc. En cada cas concret, el sol·licitant ha d'establir les especificacions i els límits de confiança adequats per a cada una d'aquestes característiques.

2. Identificació i determinació del principi o principis actius: en totes les proves, la descripció de les tècniques d'anàlisi del producte acabat s'ha d'establir amb prou detall per permetre la seva fàcil reproducció.

La determinació de l'activitat biològica del principi o principis actius s'ha de dur a terme o bé amb una mostra representativa del lot de fabricació o bé amb un nombre determinat de dosis analitzades aïlladament.

En cas que sigui necessari, també s'ha de dur a terme una prova específica d'identificació.

En determinats casos excepcionals en què la determinació dels principis actius, perquè són molt nombrosos o estan presents només en petitíssimes proporcions, requereix recerques molt complexes i difícils de realitzar en cada lot de fabricació, es pot ometre la determinació d'un o més principis actius en el producte acabat, amb la condició expressa que aquestes determinacions s'efectuïn en fases intermèdies del procés de producció que estiguin tant a prop com sigui possible del final d'aquest procés. Aquesta excepció no es pot estendre a la caracterització d'aquestes substàncies. Aquesta tècnica simplificada s'ha

de completar amb un mètode d'avaluació quantitativa que permeti a les autoritats competents comprovar que el medicament veterinari immunològic correspon a la seva fórmula després de la seva comercialització.

3. Identificació i determinació dels adjuvants: en la mesura que es tinguin mètodes d'assaig, s'han de verificar en el producte acabat la quantitat i la naturalesa de l'adjuvant i els seus components.

4. Identificació i determinació dels components de l'excipient: en la mesura que sigui necessari, l'excipient o excipients, com a mínim, han de ser objecte de proves d'identificació.

La tècnica proposada per a la identificació dels colorants ha de permetre la verificació que aquests colorants estan autoritzats d'acord amb la Directiva 78/25/CEE.

Els agents conservants s'han de sotmetre obligatòriament a una prova de límit superior i de límit inferior; qualsevol altre component de l'excipient que pugui produir una reacció adversa s'ha de sotmetre obligatòriament a una prova de límit superior.

5. Proves d'innocuitat: a banda dels resultats presentats d'acord amb l'apartat següent, s'han d'indicar dades sobre les proves d'innocuitat. Aquestes proves han de consistir preferentment en estudis de sobredosificació duts a terme en almenys una de les espècies diana més sensibles i seguint, com a mínim, la via d'administració recomanada que plantegi més risc.

6. Proves d'esterilitat i puresa: s'han de dur a terme proves adequades per demostrar l'absència de contaminació per agents adventicis o altres substàncies, segons la naturalesa del medicament veterinari immunològic, el mètode i les condicions de fabricació.

7. Inactivació: quan correspongui, s'ha d'efectuar una prova amb el producte en el recipient final per verificar la inactivació.

8. Humitat residual: cada lot de producte liofilitzat s'ha de sotmetre a una prova de determinació de la humitat residual.

9. Constància entre lots: amb la finalitat de garantir que l'eficàcia del producte és reproduïble entre lots i demostrar la conformitat amb les especificacions, s'han d'efectuar proves d'activitat en els principis actius basades en mètodes «in vitro» o «in vivo», incloent-hi materials de referència adequats sempre que sigui possible, amb cada massa final a granel o cada lot de producte acabat, amb límits de confiança adequats; en circumstàncies excepcionals, la comprovació de l'activitat es pot fer en una fase intermèdia del procés de producció, tant a prop com sigui possible del final d'aquest procés.

#### G. Proves d'estabilitat

Les dades i els documents que s'adjuntin a la sol·licitud d'autorització de comercialització s'han de presentar d'acord amb les indicacions següents.

S'han de descriure les proves dutes a terme que hagin permès determinar el període de validesa proposat pel sol·licitant.

Aquestes proves sempre han de ser estudis de temps real, s'han de realitzar amb un nombre suficient de lots produïts d'acord amb el procés de producció descrit i amb productes emmagatzemats en l'envàs o envasos finals i s'hi han d'incloure proves d'estabilitat biològica i fisicoquímica.

Les conclusions han d'incloure els resultats de les anàlisis i han de justificar el període de validesa proposat en totes les condicions proposades d'emmagatzematge.

Quan es tracti de premescles per a aliments, també s'hi ha incloure la informació necessària sobre el període de validesa del producte en les diferents fases de mescla, quan es mescli d'acord amb les instruccions d'ús recomanades.

Si un producte acabat s'ha de reconstituir abans d'administrar-lo, s'han d'indicar les particularitats relatives als períodes de validesa proposats per al producte reconstituït segons les instruccions d'ús. S'han de presentar dades que justifiquin el període de validesa proposat per al producte reconstituït.



## PART 3

**Estudi de la innocuïtat***A. Introducció*

Les proves d'innocuïtat mostren els riscos potencials que poden derivar del medicament veterinari immunològic en les condicions proposades d'utilització en els animals: aquests riscos s'han d'avaluar en relació amb els possibles efectes beneficiosos del producte.

Quan els medicaments veterinaris immunològics consisteixin en organismes vius, especialment els que puguin ser disseminats pels animals vacunats, se n'ha d'avaluar el risc potencial que suposin per als animals de la mateixa espècie o de qualsevol altra espècie que s'hi pugui exposar.

Les dades i els documents que acompanyin la sol·licitud d'autorització de comercialització s'han de presentar d'acord amb els requisits del següent apartat B.

Els estats membres s'han d'encarregar que les proves de laboratori es duguin a terme d'acord amb els principis de bones pràctiques de laboratori

*B. Requisits generals*

1. Les proves d'innocuïtat s'han de dur a terme en l'espècie diana.
2. La dosi utilitzada ha de consistir en la quantitat de producte l'ús del qual es recomani i que contingui la màxima activitat o títol considerat en la sol·licitud.
3. Les mostres que es facin servir per a les proves d'innocuïtat s'han de prendre d'un lot o lots produïts d'acord amb el procés de fabricació descrit en la sol·licitud d'autorització de comercialització.

*C. Proves de laboratori*

1. Innocuïtat de l'administració d'una sola dosi: el medicament veterinari immunològic s'ha d'administrar a la dosi recomanada i per totes les vies d'administració recomanades a animals de cada espècie i categoria en què es prevegi fer-lo servir, inclosos animals de l'edat mínima d'administració. Els animals s'han d'observar i examinar per detectar signes de reaccions sistemàtiques i locals. Quan correspongui, aquests estudis han d'incloure exàmens detallats microscòpics i macroscòpics del lloc de la injecció realitzada després de la mort de l'animal. S'han de registrar altres criteris objectius, com la temperatura rectal i mesuraments de la producció.

Els animals s'han d'observar i examinar fins que ja no es puguin esperar més reaccions, però en tots els casos el període d'observació i examen ha de durar almenys 14 dies a partir de l'administració.

2. Innocuïtat d'una sola administració d'una sobredosi: s'ha d'administrar per cada via recomanada d'administració als animals de les categories més sensibles de l'espècie diana una sobredosi del medicament veterinari immunològic. Els animals s'han d'observar i examinar per detectar signes de reaccions sistemàtiques i locals. S'han de registrar altres criteris objectius, com la temperatura rectal i mesuraments de la producció.

Els animals s'han d'observar i examinar durant un període mínim de 14 dies a partir de l'administració.

3. Innocuïtat de l'administració repetida d'una sola dosi: pot ser necessari administrar repetidament una sola dosi per posar de manifest els possibles efectes adversos induïts per aquesta administració. Aquestes proves s'han de dur a terme amb les categories més sensibles de l'espècie diana, i s'ha de fer servir la via d'administració recomanada.

Els animals s'han d'observar i examinar durant un període mínim de 14 dies a partir de l'última administració per detectar els possibles signes de reaccions sistèmiques i locals. S'han de registrar altres criteris objectius, com la temperatura rectal i mesuraments de la producció.

4. Examen de la funció reproductora: s'ha de tenir en compte un examen de la funció reproductora quan hi hagi dades que suggereixin que el material de partida del qual deriva

el producte pugui ser un factor de risc potencial. La funció reproductora de mascles i femelles, prenyades i no prenyades, s'ha d'investigar amb la dosi recomanada i fent servir cadascuna de les vies d'administració recomanades. També s'han d'investigar els possibles efectes nocius en la progenitura, així com els efectes teratogènics i abortius.

Aquests estudis poden formar part dels estudis d'innocuitat que descriu el punt 1.

5. Examen de les funcions immunològiques: quan el medicament veterinari immunològic pugui afectar negativament la resposta immune de l'animal vacunat o de la seva progenitura, s'han de dur a terme proves adequades de les funcions immunològiques.

6. Requisits especials per a les vacunes vives:

6.1 Transmissió de la soca de la vacuna: s'ha d'investigar la transmissió de la soca de la vacuna des dels animals diana vacunats als no vacunats, utilitzant la via d'administració recomanada que pugui donar lloc a la transmissió amb més probabilitat. A més, pot ser necessari investigar la transmissió a espècies no diana que puguin ser molt sensibles a la soca de la vacuna viva.

6.2 Distribució en l'animal vacunat: s'ha d'investigar la presència del microorganisme en els excrements, orina, llet, ous i secrecions orals, nasals i d'un altre tipus. A més, pot ser necessari realitzar estudis sobre la distribució de la soca de la vacuna en el cos, i s'ha de prestar especial atenció als llocs favorits de replicació de microorganisme. En cas de vacunes vives de malalties zoonòtiques ben conegudes, destinades a animals productors d'aliments, és obligatori dur a terme aquests estudis.

6.3 Reversió a la virulència de vacunes atenuades:

La reversió a la virulència s'ha d'investigar amb material procedent de la passada que estigui menys atenuada entre l'inòcul original i el producte final. La vacunació inicial s'ha d'efectuar seguint la via d'administració recomanada que pugui produir amb més probabilitat la reversió a la virulència. S'han de portar a terme almenys cinc passades seriades per animals de l'espècie diana. Si això no és possible tècnicament perquè el microorganisme no es repliqui adequadament, s'han de portar a terme tantes passades com sigui possible en l'espècie diana. En cas que sigui necessari, es pot portar a terme la propagació «in vitro» del microorganisme entre passades «in vivo». Les passades s'han de fer per la via d'administració que pugui produir amb més probabilitat la reversió a la virulència.

6.4 Propietats biològiques de la soca de la vacuna:

Pot ser necessari fer altres proves per determinar amb tanta precisió com sigui possible les propietats biològiques intrínseques de la soca de la vacuna (per exemple, neurotropisme).

6.5 Recombinació o redistribució genòmica de les soques:

S'ha de discutir la probabilitat de recombinació o redistribució genòmica amb soques silvestres o d'un altre tipus.

7. Estudi dels residus: en el cas de medicaments veterinaris immunològics, normalment no és necessari dur a terme un estudi de residus. Tanmateix, quan es facin servir adjuvants o conservants en la fabricació de medicaments veterinaris immunològics, és necessari considerar la possibilitat que en quedi algun residu en els aliments. En cas que sigui necessari, cal investigar els efectes d'aquests residus. Així mateix, en cas de vacunes vives de malalties zoonòtiques, pot ser necessari determinar els residus en el lloc de la injecció, a més dels estudis que descriu el punt 6.2.

S'ha de presentar una proposta de temps de supressió i se n'ha de discutir la validesa en relació amb els estudis de residus que s'hagin dut a terme.

8. Interaccions: s'ha d'indicar qualsevol interacció coneguda amb altres productes.

#### D. *Estudis de camp*

Llevat de casos degudament justificats, els resultats procedents d'estudis de laboratori s'han de completar amb dades que els donin suport procedents d'estudis de camp.

### E. *Ecotoxicitat*

L'objectiu de l'estudi de l'ecotoxicitat d'un medicament veterinari immunològic consisteix a avaluar els efectes nocius que pugui ocasionar en el medi ambient l'ús del producte, així com assenyalar les mesures de precaució que puguin ser necessàries per reduir aquests riscos.

És obligatori fer una avaluació de l'ecotoxicitat en el cas de qualsevol sol·licitud d'autorització de comercialització d'un medicament veterinari immunològic.

Aquesta avaluació s'ha de dur a terme normalment en dues fases.

La primera fase de l'avaluació s'ha d'efectuar en tots els casos; l'investigador ha d'avaluar la possible amplitud de l'exposició del medi ambient al producte o als seus principis actius o metabòlits importants, tenint en compte:

l'espècie diana i el tipus d'ús recomanat (per exemple, medicació col·lectiva o medicació a animals concrets),

el mètode d'administració, especialment la mesura en què sigui probable que el producte passi directament al medi ambient,

la possible excreció del producte o de les seves substàncies actives o metabòlits importants al medi ambient pels animals tractats; persistència en aquestes excretes,

l'eliminació de productes residuals o no utilitzats.

Quan les conclusions de la primera fase indiquin la possible exposició del medi ambient al producte, el sol·licitant ha de passar a la segona fase i ha d'avaluar la possible ecotoxicitat del producte. Amb aquest objectiu, s'han de tenir en compte l'amplitud i durada de l'exposició del medi ambient al producte i la informació sobre les propietats fisicoquímiques, farmacològiques o toxicològiques del compost que s'hagi obtingut durant la realització de les altres proves exigides en virtut d'aquest Reial decret. Quan sigui necessari, s'han de fer estudis complementaris sobre l'impacte del producte (sòl, aigua, aire, sistemes aquàtics, organismes no diana).

Aquests estudis complementaris s'han de dur a terme d'acord amb els tests de protocols que estableix l'annex V de la Directiva 67/548/CEE o, on un punt concret no estigui adequadament cobert per aquests protocols, d'acord amb altres internacionalment reconeguts sobre el medicament veterinari immunològic, els principis actius o els metabòlits excretats, segons que correspongui. El nombre i el tipus de les proves i els criteris per avaluar-les depenen de l'estat de la ciència en el moment en què es presenti la sol·licitud.

## PART 4

### Proves de l'eficàcia

#### A. *Introducció*

1. L'objectiu de les proves descrites en aquesta part consisteix a demostrar o confirmar l'eficàcia del medicament veterinari immunològic. Totes les declaracions fetes pel sol·licitant en relació amb les propietats, efectes i utilització del medicament han d'estar plenament justificades pels resultats de proves específiques inclosos en la sol·licitud d'autorització de comercialització.

2. Les dades i els documents que s'adjuntin a la sol·licitud d'autorització de comercialització s'han d'ajustar a les disposicions següents.

3. Tots els assajos clínics veterinaris s'han de dur a terme d'acord amb un protocol de prova detallat que s'ha de consignar per escrit abans de començar l'assaig. Durant l'elaboració de qualsevol protocol de prova i al llarg de la seva realització, s'ha de tenir en compte en tot moment el benestar dels animals d'experimentació, aspecte que ha de ser objecte de supervisió veterinària.

S'han d'exigir sistemàticament procediments escrits preestablerts referents a l'organització, realització, recopilació de dades, documentació i comprovació dels assajos clínics.

4. Abans de començar qualsevol assaig, és necessari obtenir i acreditar documentalment el consentiment amb coneixement de causa del propietari dels animals que s'hagin de fer servir en l'assaig. En particular, s'ha d'informar per escrit el propietari dels animals sobre les conseqüències de la participació en l'assaig pel que fa al destí posterior dels animals tractats o a l'obtenció de productes alimentaris a partir d'aquests. En la documentació de l'assaig s'ha d'incloure una còpia d'aquesta notificació, datada i ratificada pel propietari de l'animal.

5. Llevat que la prova es dugui a terme segons un mètode de cegament. En tots els casos, en l'etiquetatge hi ha de figurar de manera visible i indeleble «ús exclusiu en assajos clínics veterinaris».

#### B. *Requisits generals*

1. La selecció de les soques de la vacuna s'ha de basar en dades epizoòtiques.
2. Les proves d'eficàcia dutes a terme en el laboratori han de ser proves controlades, amb animals testimoni no tractats.

En general, aquestes proves han d'anar acompanyades per proves realitzades en condicions de camp, amb animals testimoni no tractats.

Totes les proves s'han de descriure amb prou detall com perquè es puguin reproduir en proves de control, realitzades a instància de les autoritats competents. L'investigador ha de demostrar la validesa de totes les tècniques utilitzades. Tots els resultats s'han de presentar amb tanta precisió com sigui possible.

S'han d'indicar tots els resultats obtinguts, tant si són favorables com si no ho són.

3. L'eficàcia d'un medicament veterinari immunològic s'ha de demostrar en relació amb cada categoria de cada espècie diana la vacunació de la qual es recomani, utilitzant cadascuna de les vies d'administració recomanades i seguint la posologia proposada. S'ha d'avaluar adequadament la influència que tinguin sobre l'eficàcia d'una vacuna els anticossos adquirits passivament i els procedents de la mare. Qualsevol declaració relativa a l'aparició i durada de la protecció s'ha de basar en dades procedents d'aquestes proves.

4. S'ha de demostrar l'eficàcia de cadascun dels components dels medicaments veterinaris immunològics que siguin multivalents o associats. Si es recomana que el producte s'administri en associació amb un altre medicament veterinari o al mateix temps que aquest, és necessari demostrar-ne la compatibilitat.

5. Sempre que un producte formi part d'un esquema de vacunació recomanat pel sol·licitant, s'ha de demostrar l'efecte inductor o de record o l'aportació del medicament a l'eficàcia del conjunt de l'esquema.

6. La dosi que s'ha de fer servir és la quantitat de producte la utilització de la qual es recomani i que contingui l'activitat o concentració mínima per a la qual es presenti la sol·licitud.

7. Les mostres utilitzades en les proves de l'eficàcia s'han de prendre d'un lot o lots produïts d'acord amb el procés de fabricació descrit en la sol·licitud d'autorització de comercialització.

8. Si es tracta de medicaments veterinaris immunològics de diagnòstic aplicats als animals, el sol·licitant ha d'indicar com cal interpretar les reaccions causades pel producte.

#### C. *Proves de laboratori*

1. En principi, la demostració de l'eficàcia s'ha de fer en condicions de laboratori perfectament controlades mitjançant una prova de provocació després de l'administració del medicament veterinari immunològic a l'espècie diana en les condicions d'ús recomanades. En la mesura que sigui possible, les condicions en què s'ha de dur a terme la prova de provocació han de ser similars a les condicions naturals de la infecció, per

exemple respecte a la quantitat de microorganismes de provocació i la via d'administració.

2. Si pot ser, s'ha d'especificar i s'ha de documentar el mecanisme immunològic (humoral/intervingut per cèl·lules, immunoglobulines generals/locals) que es desencadeni després de l'administració del medicament veterinari immunològic a les espècies diana seguint la via d'administració recomanada.

#### D. *Proves de camp*

1. Llevat de casos justificats, els resultats de les proves de laboratori s'han de complementar amb dades procedents de proves de camp.

2. Si les proves de laboratori no poden demostrar l'eficàcia, es pot acceptar la realització exclusiva de proves de camp.

### **Dades i documents relatius a les proves d'innocuitat i a l'eficàcia de medicaments veterinaris immunològics**

#### A. *Introducció*

Com en qualsevol treball científic, l'expedient dels estudis d'innocuitat i eficàcia ha d'incloure una introducció on se n'ha de definir l'objecte i s'hi han d'indicar les proves que s'hagin efectuat d'acord amb les parts 3 i 4, així com un resum amb referències bibliogràfiques. S'hi han d'indicar i discutir l'omissió de qualsevol prova o assaig recollit en les parts 3 i 4

#### B. *Estudis de laboratori*

S'han de presentar les dades següents i documents de cada estudi:

- 1) resum;
- 2) denominació de l'organisme que ha realitzat els estudis;
- 3) protocol experimental detallat amb una descripció dels mètodes, equip i materials utilitzats, dades com l'espècie, raça o llinatge dels animals, categories dels animals, la seva procedència, identificació i nombre, condicions d'allotjament i alimentació (amb especificació d'aspectes com si estaven exempts de patògens específics o d'anticossos específics, o la naturalesa i quantitat dels eventuais additius presents en l'alimentació), dosis, via, pla i dates d'administració, descripció dels mètodes estadístics utilitzats;
- 4) en el cas dels animals testimoni, si han rebut un placebo o si no han rebut cap tractament;
- 5) totes les observacions generals i individuals i els resultats obtinguts (amb mitjanes i desviacions típiques), tant si són favorables com si són desfavorables. Les dades s'han de descriure amb prou detall per permetre l'avaluació crítica dels resultats, independentment de la interpretació que n'hagi fet l'autor. Les dades primàries s'han de presentar en forma de quadres. A manera d'explicació i il·lustració, els resultats poden anar acompanyats per reproduccions de registres, fotomicrografies, etc.;
- 6) la naturalesa, freqüència i durada de les reaccions adverses observades;
- 7) el nombre d'animals retirats dels estudis abans de la seva finalització; causes d'aquesta retirada;
- 8) anàlisi estadística dels resultats, quan ho exigeixi el programa de la prova, i diferències entre les dades;
- 9) aparició i curs de qualsevol malaltia intercurrent;
- 10) tots les particularitats relatives als medicaments (diferents del producte d'assaig) l'administració dels quals hagi estat necessària durant l'estudi;
- 11) discussió objectiva dels resultats obtinguts, de la qual es dedueixin conclusions sobre la innocuitat i eficàcia del producte.

### C. *Estudis de camp*

Les dades relatives als estudis de camp han de ser prou detallades per permetre la formulació d'un criteri objectiu. Han d'incloure els aspectes següents:

- 1) resum;
- 2) nom, adreça, funció i qualificació de l'investigador encarregat;
- 3) lloc i data d'administració, nom i adreça del propietari de l'animal o animals;
- 4) dades del protocol d'assaig, amb una descripció dels mètodes, equips i materials utilitzats, amb aspectes com la via d'administració, el programa d'administració, la dosi, les categories d'animals, la durada de l'observació, la resposta serològica i altres recerques dutes a terme amb els animals després de l'administració;
- 5) en cas d'animals testimoni, si han rebut un placebo o no han rebut cap tractament;
- 6) identificació dels animals tractats i testimoni (col·lectiva o individual, segons convingui) com a espècie, raça o llinatge, edat, pes, sexe i estat fisiològic;
- 7) breu descripció del mètode de cria i alimentació, amb especificació de la naturalesa i quantitat dels eventuals additius inclosos en l'alimentació;
- 8) totes les dades relatives a les observacions, producció dels animals i resultats (amb mitjanes i desviació típica); s'han d'indicar les dades individuals quan s'hagin efectuat proves i mesures amb diferents individus;
- 9) totes les observacions i resultats dels estudis, tant si han estat favorables com desfavorables, amb una declaració completa de les observacions i resultats de les proves objectives d'activitat requerides per avaluar el producte; és necessari especificar les tècniques utilitzades i explicar la significació de qualsevol variació en els resultats;
- 10) efecte en la producció dels animals (per exemple, posta d'ous, producció de llet, funció reproductora);
- 11) nombre d'animals retirats dels estudis abans de la seva finalització i causa d'aquesta retirada;
- 12) naturalesa, freqüència i durada de les reaccions adverses observades;
- 13) aparició i curs de qualsevol malaltia intercurrent;
- 14) totes les dades relatives als medicaments (diferents del producte que s'estudia) que s'han administrat abans o a la vegada que el producte problema o durant el període d'observació; dades de les possibles interaccions observades;
- 15) discussió objectiva dels resultats obtinguts, de la qual es dedueixin conclusions sobre la innocuïtat i eficàcia del medicament.

### D. *Conclusions generals*

S'han d'indicar les conclusions generals sobre tots els resultats de les proves i assajos duts a terme d'acord amb les parts 3 i 4. Aquestes conclusions han de contenir una discussió objectiva de tots els resultats obtinguts i han de conduir a una conclusió sobre la innocuïtat i eficàcia del medicament veterinari immunològic.

### E. *Bibliografia*

S'ha de presentar una relació detallada de les cites bibliogràfiques incloses en el resum esmentat en l'apartat A.

## ANNEX II

### **Fitxa tècnica o resum de les característiques del producte**

La fitxa tècnica o resum de característiques del producte ha de contenir les dades següents, en l'ordre que s'indica a continuació:

1. denominació del medicament veterinari seguit de la dosificació/concentració i de la forma farmacèutica;
2. composició qualitativa i quantitativa, en termes de substàncies actives i components de l'excipient, el coneixement dels quals sigui necessari per a una administració correcta del medicament; s'han de fer servir les denominacions oficials espanyoles o les denominacions comunes internacionals o les denominacions químiques;
3. forma farmacèutica;
4. dades clíniques:
  - 4.1 espècie de destí,
  - 4.2 indicacions d'ús, per a cada una de les espècies de destí,
  - 4.3 contraindicacions,
  - 4.4 advertiments especials per a cada espècie de destí,
  - 4.5 precaucions especials d'ús, incloses les precaucions específiques que ha de prendre la persona que administri el medicament als animals,
  - 4.6 reaccions adverses (freqüència i gravetat),
  - 4.7 ús durant la gestació, lactància o posta,
  - 4.8 interaccions amb altres medicaments i altres formes d'interacció,
  - 4.9 posologia i via d'administració,
  - 4.10 sobredosificació (síntomes, mesures d'urgència, antídots), en cas que sigui necessari,
  - 4.11 temps d'espera per als diferents aliments, inclosos aquells per als quals el temps d'espera sigui de zero dies,
5. propietats farmacològiques/immunològiques:
  - 5.1 propietats farmacodinàmiques, quan escaigui,
  - 5.2 propietats farmacocinètiques, quan escaigui,
6. dades farmacèutiques:
  - 6.1 llista d'excipients,
  - 6.2 principals incompatibilitats,
  - 6.3 període de validesa del medicament, en cas que sigui necessari després de la reconstitució del medicament o quan s'obri per primera vegada el condicionament primari,
  - 6.4 precaucions especials de conservació,
  - 6.5 naturalesa i composició del condicionament primari,
  - 6.6 precaucions especials que s'hagin d'observar per eliminar el medicament veterinari no utilitzat o, si s'escau, els residus derivats del seu ús;
7. titular de l'autorització de comercialització;
8. número o números de l'autorització de comercialització;
9. data de la primera autorització o data de la renovació de l'autorització;
10. data de la revisió del text.

## ANNEX III

### Etiquetatge i prospecte

#### Part primera. Informació que s'ha d'incloure en l'embalatge/les etiquetes

1. La denominació del medicament veterinari, seguida de la seva dosificació/concentració i forma farmacèutica. En cas que el medicament només contingui una substància activa i la seva denominació sigui un nom de fantasia, s'ha d'indicar la denominació oficial espanyola o la denominació comuna de la dita substància activa, a continuació del nom de fantasia i entre parèntesis. La denominació oficial espanyola o la denominació comuna, atès que no forma part de la denominació del medicament, també es pot incloure en la línia següent a la del medicament.

2. La composició qualitativa i quantitativa de les substàncies actives i altres substàncies per dosis o per la manera d'administració, per a un determinat volum o pes, identificant-les amb les seves denominacions oficials espanyoles respectives o, si no, amb les denominacions comunes internacionals o, si no, per la seva denominació científica.

3. El nombre del/els lot/s de fabricació.

4. El número de l'autorització de comercialització.

5. El nom o la raó social i el domicili o la seu social del titular de l'autorització de comercialització, el fabricant (alliberador del lot en l'Espai Econòmic Europeu per a fabricants de països tercers) si difereix del titular i, si s'escau, el representant del titular de l'autorització de comercialització.

6. Les espècies animals a les quals estigui destinat el medicament veterinari, la posologia en funció de les espècies esmentades, la manera i, en els casos en què siguin necessari, la via d'administració. Indicacions per a una administració correcta, si hi ha motius. S'ha de preveure un espai lliure per indicar la posologia prescrita.

7. El temps d'espera per als medicaments veterinaris que s'hagin d'administrar a animals productors d'aliments, per a totes les espècies afectades i per als diferents aliments de què es tracti (carn, ous, llet, mel), inclosos els que tinguin un temps d'espera de zero.

8. La data de caducitat, en llenguatge comprensible; s'ha d'establir indicant amb dígits el mes i l'any.

9. Les precaucions especials de conservació, si és procedent; en aquest cas en l'espai reservat als requeriments específics nacionals ha d'aparèixer el símbol del fred, quan escaigui.

10. Les informacions imposades en relació amb la prescripció i dispensació, si n'hi ha.

11. S'ha de consignar la indicació «d'ús veterinari». Respecte als medicaments subjectes a prescripció, la indicació que s'ha de consignar és «d'ús veterinari –medicament subjecte a prescripció veterinària».

12. La forma farmacèutica i el contingut en pes, en volum o en unitats de presa, només es poden indicar en els envasos.

13. En la mesura que afectin la composició qualitativa i quantitativa en principis actius dels medicaments veterinaris, les disposicions de la secció A de la part II de l'annex I són aplicables a les indicacions que preveu l'apartat 2 de la primera part de l'annex III.

14. Les informacions que estipula l'apartat 1 s'han de redactar almenys en castellà en la capsula i en l'envàs dels medicaments.

15. Respecte dels medicaments autoritzats de conformitat amb el que disposa el Reglament (CE) número 726/2004, l'Agència ha d'autoritzar, en l'emalatge exterior, que hi figuri informació suplementària relativa a la distribució, la possessió, la venda o les possibles mesures de precaució d'acord amb les disposicions en matèria de material de condicionament d'aquest Reial decret.

16. A falta d'emalatge exterior, totes les dades que estableix aquest annex s'han d'indicar en el condicionament primari.

17. Quan es tracti d'ampolletes, les dades considerades en la part primera d'aquest annex III s'han d'indicar en l'emalatge exterior, en els envasos o etiquetes només són necessàries les dades següents:

- a) la denominació del medicament veterinari,
- b) la quantitat dels principis actius,
- c) la via d'administració,
- d) el número del lot de fabricació,
- e) la data de caducitat,
- f) la menció «d'ús veterinari».

18. Quan els condicionaments primaris de mida petita que no siguin ampolletes i que continguin una sola dosi, i sobre els quals sigui impossible indicar les dades que preveu aquest annex III, els requisits dels apartats només són aplicables a l'emalatge exterior.



Part segona. *Informació mínima que s'ha d'incloure en el prospecte del medicament veterinari*

1. Nom o raó social i domicili o seu social del titular de l'autorització de comercialització i del fabricant (per a medicaments fabricats en tercers països hi ha de figurar l'alliberador del lot en l'Espai Econòmic Europeu) i, si és procedent, del representant del titular de l'autorització de comercialització.

2. Denominació del medicament veterinari seguida de la seva dosificació/concentració i forma farmacèutica. En cas que el medicament només contingui un principi actiu i la seva denominació sigui un nom de fantasia, s'ha d'indicar la denominació oficial espanyola o la denominació comuna. Quan el medicament s'autoritzi, en virtut del procediment que preveu el capítol VIII del títol I, amb diferents denominacions en diferents estats membres afectats, s'ha de facilitar una llista de les denominacions autoritzades en cada Estat membre.

S'han de fer servir les denominacions oficials espanyoles o denominacions comunes internacionals recomanades per l'Organització Mundial de la Salut, sempre que aquestes denominacions existeixin.

3. Composició qualitativa i quantitativa en termes de principis actius i altres substàncies.

4. Indicacions d'ús.

5. Contraindicacions i reaccions adverses, número de registre personal en la mesura que aquestes informacions siguin necessàries per a la utilització del medicament veterinari.

6. Espècies de destí, posologia en funció de les espècies esmentades, manera i via d'administració, indicacions per a una administració correcta, si hi ha motius.

7. Els temps d'espera encara que siguin de zero dies, per als medicaments veterinaris que s'hagin d'administrar als animals productors d'aliments de consum humà.

8. Precaucions especials de conservació, si hi ha motius;

9. Si hi ha motius, indicacions imposades en l'autorització de comercialització per al seu titular d'esmentar en el condicionament primari, en l'embalatge exterior, o en tots dos, i en el prospecte, quan aquest s'exigeixi, altres indicacions essencials per a la seguretat o per a la protecció de la salut, incloses les precaucions particulars d'ús i altres advertiments que resultin de les proves clíniques i farmacològiques.

10. Precaucions especials que s'hagin d'observar per eliminar el medicament veterinari no utilitzat o, si s'escau, els residus derivats de la seva utilització, quan escaigui.

Part tercera. *Símbols, sigles i llegendes*

En l'embalatge dels medicaments veterinaris hi han de figurar els símbols i requeriments següents en l'angle superior dret, segons escaigui:

Dispensació amb recepta veterinària O

Dispensació amb recepta d'estupefaents ●

Dispensació de psicòtrops Ⓢ annex II del Reial decret 2829/1997

Dispensació de psicòtrops Ⓣ annex II del Reial decret 2829/1997

Conservació en el frigorífic \*

Conservació en congelació \*\*

Igualment hi han de figurar les sigles següents segons el cas:

AV, quan el medicament l'hagi d'administrar exclusivament el veterinari.

En els dos primers casos, a més de les sigles hi han de figurar les llegendes següents:

«Administració exclusiva pel veterinari»

En tots els casos, hi ha de figurar la llegenda:

«ÚS VETERINARI».

En el cas particular de les premescles medicamentoses hi ha de figurar la llegenda:

«Premescles medicamentoses per a pinsos».