

Real Decreto 1246/2008, de 18 de julio, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y farmacovigilancia de los medicamentos veterinarios fabricados industrialmente.

---

Ministerio de la Presidencia  
«BOE» núm. 193, de 11 de agosto de 2008  
Referencia: BOE-A-2008-13682

---

## ÍNDICE

<i>Preámbulo</i> . . . . .	6
CAPÍTULO I. Disposiciones generales . . . . .	8
Artículo 1. Objeto. . . . .	8
Artículo 2. Definiciones. . . . .	8
Artículo 3. Ámbito de aplicación. . . . .	11
Artículo 4. Carácter de la autorización de comercialización. . . . .	11
CAPÍTULO II. Autorización de medicamentos . . . . .	12
Sección 1.ª Solicitudes. . . . .	12
Artículo 5. Requisitos del solicitante de una autorización de comercialización. . . . .	12
Artículo 6. Solicitud de autorización de comercialización de medicamentos veterinarios fabricados industrialmente. . . . .	12
Artículo 7. Requisitos específicos de la autorización de medicamentos veterinarios genéricos. . . . .	14
Artículo 8. Requisitos específicos de la autorización de medicamentos veterinarios biológicos similares a otro de referencia. . . . .	15
Artículo 9. Requisitos específicos de la autorización de medicamentos veterinarios basados en principios activos de uso bien establecido. . . . .	15
Artículo 10. Solicitudes de nuevas asociaciones de principios activos autorizados. . . . .	15
Artículo 11. Solicitudes de autorización de medicamentos con consentimiento expreso del titular de una autorización previa o de un expediente en trámite de registro. . . . .	16

**BOLETÍN OFICIAL DEL ESTADO**  
**LEGISLACIÓN CONSOLIDADA**

---

Artículo 12. Solicitudes excepcionales de medicamentos inmunológicos veterinarios. . . . .	16
Sección 2.ª Procedimiento de autorización . . . . .	16
Artículo 13. Objetivos del procedimiento de autorización. . . . .	16
Artículo 14. Garantías de confidencialidad. . . . .	16
Artículo 15. Admisión a trámite y validación de la solicitud. . . . .	16
Artículo 16. Evaluación de la documentación farmacéutica, de inocuidad y estudio de residuos, preclínica y clínica y emisión del correspondiente informe. . . . .	17
Artículo 17. Dictamen del Comité de Evaluación de Medicamentos de Uso Veterinario. . . . .	17
Artículo 18. Causas de denegación y propuesta de resolución. . . . .	18
Artículo 19. Resolución. . . . .	18
Artículo 20. Inscripción en el Registro de medicamentos. . . . .	19
Artículo 21. Transparencia y publicidad. . . . .	19
Artículo 22. Responsabilidad del titular y del fabricante. . . . .	19
Artículo 23. Condiciones de prescripción y dispensación de los medicamentos veterinarios. . . . .	19
Artículo 24. Medicamentos veterinarios sujetos a prescripción. . . . .	20
Artículo 25. Autorizaciones sometidas a condiciones especiales. . . . .	21
Artículo 26. Plazo de validez y renovación de la autorización. . . . .	21
Artículo 27. Comercialización efectiva. . . . .	21
Artículo 28. Autorizaciones excepcionales de comercialización de medicamentos veterinarios. . . . .	22
Artículo 29. Autorización de utilización de medicamentos inmunológicos en situación epizootica grave. . . . .	22
CAPÍTULO III. Etiquetado y prospecto . . . . .	22
Sección 1.ª Disposiciones generales del etiquetado y del prospecto . . . . .	22
Artículo 30. Objetivos del etiquetado y del prospecto: Garantías de identificación e información para el uso racional del medicamento. . . . .	22
Artículo 31. Autorización de la información contenida en el etiquetado y prospecto. . . . .	23
Sección 2.ª Garantías de identificación del medicamento: etiquetado . . . . .	23
Artículo 32. Requisitos generales. . . . .	23
Artículo 33. Garantías de autenticidad y trazabilidad del etiquetado. . . . .	23
Artículo 34. Incorporación de símbolos y motivos gráficos. . . . .	23
Artículo 35. Obligación de declarar determinados excipientes. . . . .	23
Artículo 36. Garantía de correcta identificación: Nombre del medicamento. . . . .	23
Sección 3.ª Garantías de información del medicamento: prospecto. . . . .	24

**BOLETÍN OFICIAL DEL ESTADO**  
**LEGISLACIÓN CONSOLIDADA**

---

Artículo 37. Requisitos generales del prospecto. . . . .	24
Artículo 38. Motivos gráficos. . . . .	24
CAPÍTULO IV. Disposiciones particulares para determinadas clases de medicamentos . . . . .	25
Sección 1.ª Medicamentos homeopáticos. . . . .	25
Artículo 39. Clases de medicamentos homeopáticos veterinarios. . . . .	25
Artículo 40. Criterios que han de cumplir los medicamentos homeopáticos para registrarse por el procedimiento simplificado especial. . . . .	25
Artículo 41. Procedimiento de registro simplificado especial para los medicamentos homeopáticos. . . . .	25
Artículo 42. Etiquetado de los medicamentos homeopáticos. . . . .	26
Sección 2.ª Gases medicinales . . . . .	26
Artículo 43. Autorización de comercialización de los gases medicinales. . . . .	26
Artículo 44. Envase y etiquetado. . . . .	27
CAPÍTULO V. Obligaciones del titular del medicamento. . . . .	27
Artículo 45. Obligaciones del titular de la autorización. . . . .	27
CAPÍTULO VI. Modificaciones de las condiciones de autorización de medicamentos . . . . .	28
Artículo 46. Modificaciones de las condiciones de autorización del medicamento. . . . .	28
Artículo 46 bis. Agrupación de modificaciones. . . . .	28
Artículo 47. Procedimiento de notificación para las modificaciones de importancia menor tipo IA y tipo IB. . . . .	29
Artículo 48. Procedimiento para las modificaciones de importancia mayor tipo II. . . . .	29
Artículo 49. Modificaciones especiales. . . . .	30
Artículo 49 bis. Extensión de la autorización de comercialización. . . . .	31
Artículo 50. Cambio de titular del medicamento. . . . .	31
CAPÍTULO VII. Procedimientos para la suspensión y revocación de la autorización . . . . .	31
Artículo 51. Causas de suspensión, revocación y retirada del mercado. . . . .	31
Artículo 52. Procedimiento de suspensión y revocación de oficio. . . . .	32
Artículo 53. Procedimiento de suspensión y revocación a instancia de parte. . . . .	32
CAPÍTULO VIII. Procedimientos comunitarios. . . . .	33
Artículo 54. Definiciones y requisitos generales de los procedimientos comunitarios. . . . .	33
Artículo 55. Procedimiento de reconocimiento mutuo. . . . .	33
Artículo 56. Procedimiento descentralizado. . . . .	33
Artículo 57. Discrepancia en las decisiones y procedimiento de arbitraje. . . . .	34

**BOLETÍN OFICIAL DEL ESTADO**  
**LEGISLACIÓN CONSOLIDADA**

---

Artículo 58. Armonización de las autorizaciones comunitarias. . . . .	34
Artículo 59. Decisiones de interés comunitario. . . . .	35
CAPÍTULO IX. Farmacovigilancia veterinaria . . . . .	35
Artículo 60. Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos veterinarios. . . . .	35
Artículo 61. Fuentes de información en farmacovigilancia veterinaria. . . . .	36
Artículo 62. Agentes del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos veterinarios. . . . .	36
Artículo 63. Funciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. . . . .	36
Artículo 64. Participación de las comunidades autónomas en el Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos veterinarios. . . . .	37
Artículo 65. Obligaciones de los profesionales sanitarios. . . . .	38
Artículo 66. Obligaciones de los titulares de las autorizaciones de comercialización. . . . .	38
Artículo 67. Persona responsable de farmacovigilancia veterinaria del titular de la autorización de comercialización. . . . .	39
Artículo 68. Modificaciones de las condiciones de autorización de oficio. . . . .	40
Artículo 69. Comunicación al Ministerio de Medio Ambiente, y Medio Rural y Marino, a las comunidades autónomas, profesionales sanitarios y ciudadanos. . . . .	40
Artículo 70. Estudios posautorización. . . . .	40
<i>Disposiciones adicionales</i> . . . . .	41
Disposición adicional primera. Exención del requisito de la prescripción veterinaria para medicamentos destinados a animales productores de alimentos. . . . .	41
Disposición adicional segunda. Acceso del Ministerio de Medio Ambiente, y Medio Rural y Marino a las bases de datos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. . . . .	41
Disposición adicional tercera. Disponibilidad de medicamentos. . . . .	41
Disposición adicional cuarta. Código Nacional y trazabilidad de los medicamento veterinarios. . . . .	41
<i>Disposiciones transitorias</i> . . . . .	41
Disposición transitoria primera. Adecuación de las renovaciones de las autorizaciones de comercialización. . . . .	41
Disposición transitoria segunda. Adecuación de la ficha técnica y el material de acondicionamiento. . . . .	42
Disposición transitoria tercera. Adecuación del material de acondicionamiento en los medicamentos veterinarios destinados a animales productores de alimentos de consumo humano. . . . .	42
<i>Disposiciones derogatorias</i> . . . . .	42
Disposición derogatoria única. Derogación normativa. . . . .	42
<i>Disposiciones finales</i> . . . . .	42
Disposición final primera. Legislación sobre productos farmacéuticos. . . . .	42

**BOLETÍN OFICIAL DEL ESTADO**  
**LEGISLACIÓN CONSOLIDADA**

---

Disposición final segunda. Incorporación de derecho de la Unión Europea. . . . .	42
Disposición final tercera. Desarrollo normativo. . . . .	43
Disposición final cuarta. Entrada en vigor. . . . .	43
ANEXO I. Normas químicas, farmacéuticas y analíticas, estudios de seguridad y de residuos, estudios preclínicos y clínicos relacionados con los análisis de medicamentos veterinarios . . . . .	43
TÍTULO I. Requisitos relativos a los medicamentos veterinarios no inmunológicos . . . . .	44
TÍTULO II. Requisitos relativos a los medicamentos veterinarios inmunológicos . . . . .	66
TÍTULO III. Requisitos relativos a solicitudes específicas de autorización de comercialización . . . . .	78
TÍTULO IV. Requisitos relativos a solicitudes de autorización de comercialización. . . . .	81
ANEXO II. Ficha técnica o resumen de las características del producto . . . . .	82
ANEXO III. Etiquetado y prospecto . . . . .	83

TEXTO CONSOLIDADO  
Última modificación: 29 de diciembre de 2021

Norma derogada, con efectos de 28 de enero de 2022, por la disposición derogatoria única del Real Decreto 1157/2021, de 28 de diciembre. [Ref. BOE-A-2021-21662](#)

La normativa actual en materia de medicamentos veterinarios ha contribuido a que en el mercado se encuentren medicamentos con probadas garantías de calidad, seguridad y eficacia. No obstante, a la luz de la experiencia adquirida, la Unión Europea ha considerado necesario adoptar nuevas medidas para favorecer el funcionamiento del mercado interior, sin olvidar en ningún momento la consecución de la protección de la salud humana, salud animal, protección del medio ambiente frente a los posibles daños causados por el uso de los medicamentos veterinarios, y el aseguramiento del bienestar animal, para lo cual se avanza en la incorporación de criterios y procedimientos armonizados para la evaluación y autorización de medicamentos y se profundiza en medidas orientadas a la evaluación continuada de la seguridad de los mismos.

En el ámbito de los medicamentos veterinarios tiene especial relevancia que el tiempo de espera sea suficiente para eliminar los peligros que los residuos presenten para la salud, según lo dispuesto en el Reglamento (CEE) número 2377/1990 del Consejo, de 26 de junio de 1990, por el que se establece un procedimiento comunitario de fijación de los niveles máximos de residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos de origen animal.

La Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, recoge estos criterios y procedimientos, siendo el instrumento por el que se transponen, en gran parte, las últimas disposiciones comunitarias sobre los medicamentos. Se debe tener en cuenta que los medicamentos veterinarios son un elemento clave en el mantenimiento de la ganadería en un estado sanitario adecuado para el desarrollo de la misma, en el marco de la Ley 8/2003, de 24 de abril, de sanidad animal, para lo que es imprescindible que los medicamentos veterinarios disponibles cumplan con los requisitos y garantías de calidad, seguridad y eficacia.

Las últimas disposiciones comunitarias son la Directiva 2004/28/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, que modifica la Directiva 2001/82/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos veterinarios, que armoniza y recopila en un solo texto la normativa comunitaria sobre medicamentos veterinarios, y la Directiva 2006/130/CE de la Comisión, de 11 de diciembre, por la que se aplica la Directiva 2001/82/CE en cuanto al establecimiento de criterios de excepción respecto al requisito de prescripción veterinaria para determinados medicamentos veterinarios destinados a animales productores de alimentos.

La transposición de la Directiva 2001/82/CE, modificada por la Directiva 2004/28/CE en lo que se refiere al ámbito de aplicación de este real decreto, implica la derogación, entre otras normas, de gran parte del Real Decreto 109/1995, de 27 de enero, sobre medicamentos veterinarios. La modificación afecta a una gran cantidad de preceptos, por lo que se hace necesaria la elaboración de una nueva disposición que integre la norma originaria y sus modificaciones.

Este real decreto transpone, casi en su totalidad, las anteriormente citadas directivas comunitarias.

Los aspectos fundamentales de la Directiva 2001/82/CE, modificada por la Directiva 2004/28/CE objeto de transposición en este real decreto, se refieren a la necesidad de mejorar el funcionamiento de los procedimientos de autorización de medicamentos veterinarios, por lo que se ha revisado el procedimiento de autorización nacional y especialmente el de reconocimiento mutuo, con el fin de reforzar la posibilidad de cooperación entre Estados miembros. Asimismo y con el mismo fin, se crea un nuevo procedimiento de autorización comunitario denominado descentralizado y se establecen

garantías de confidencialidad en la evaluación, transparencia y publicidad de las resoluciones.

La necesidad de garantizar un adecuado seguimiento de los efectos terapéuticos y del perfil de seguridad de cada nuevo medicamento, hace que la autorización de comercialización deba renovarse cinco años después de concedida. Una vez ratificada esa autorización, el período de validez debe ser, normalmente, ilimitado, sin perjuicio de la continuada evaluación de los riesgos a través de sistemas adecuados de farmacovigilancia y de estudios de utilización de medicamentos en condiciones reales de uso.

Por otra parte, el marco legislativo europeo prevé la posibilidad de que un medicamento autorizado no sea comercializado, estableciendo que toda autorización que no haga efectiva la comercialización del medicamento durante tres años consecutivos pierda la validez. No obstante, deben establecerse excepciones a esta norma cuando estén justificadas por razones de salud pública, sanidad animal, interés general u otras circunstancias excepcionales que sean consideradas como tales por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Con el fin de aplicar los mismos criterios en la tipificación de las modificaciones de la autorización de comercialización de los procedimientos comunitarios a las modificaciones de las autorizaciones de comercialización nacionales, se adopta el Reglamento (CE) número 1084/2003 de la Comisión, de 3 de junio de 2003, relativo al examen de las modificaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización de medicamentos para uso humano y medicamentos veterinarios concedidas por la autoridad competente de un Estado miembro.

Otro aspecto fundamental del medicamento veterinario es su identificación y la información que ha de constar en el etiquetado y en el prospecto del mismo, como garantía de su correcto empleo, promoviendo la seguridad y la eficacia en su utilización. La citada Directiva 2001/82/CE modificada por la Directiva 2004/28/CE, en cuanto a etiquetado y prospecto persigue definir normas comunes en la materia, dejando un amplio margen de disponibilidad a las legislaciones nacionales, sobre todo en lo relacionado con las garantías de autenticidad y correcta identificación, para garantizar un elevado nivel de protección de los usuarios y permitir el uso correcto de los medicamentos a partir de una información completa y comprensible.

Las materias reguladas en este real decreto transponen gran parte de la Directiva 2001/82/CE, modificada por la Directiva 2004/28/CE, si bien los títulos IV, VI y parcialmente los títulos VIII y X, no han sido objeto de esta transposición por quedar fuera del ámbito de aplicación de esta norma la fabricación, importación, posesión, distribución y dispensación de los medicamentos veterinarios.

En la Ley 29/2006, de 26 de julio, se crea el Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos veterinarios. En este real decreto se establecen las obligaciones de cada uno de los agentes implicados en esta estructura cuyo objetivo es proporcionar de forma continuada la mejor información posible sobre la seguridad de los medicamentos veterinarios. Se posibilita así la adopción de las medidas oportunas con el fin de asegurar que los medicamentos disponibles en el mercado presenten una relación beneficio-riesgo favorable para los animales y usuarios en las condiciones de uso autorizado. Se crea el Comité Técnico de Farmacovigilancia veterinaria como órgano de coordinación en materia de farmacovigilancia. Finalmente, la Comisión Europea ha elaborado y publicado las directrices contenidas en el Volumen 9A de las normas sobre medicamentos en la Unión Europea que serán de aplicación para el ejercicio de la farmacovigilancia de los medicamentos veterinarios, así como sus sucesivas actualizaciones.

Como anexo I se incluye la estructura y contenido del expediente de registro, es decir, todos requisitos administrativos y técnicos que deben acompañar a la solicitud de autorización de comercialización.

En los anexos II y III se establece el contenido de la ficha técnica y del prospecto y etiquetado, respectivamente.

Este real decreto se adopta en desarrollo de la Ley 29/2006, de 26 de julio, y tiene carácter de legislación de productos farmacéuticos a los efectos previstos en el artículo 149.1.16.<sup>a</sup> de la Constitución Española, garantizando, en lo que concierne al tratamiento de los datos personales, el respeto a la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, y su normativa de desarrollo.

En la elaboración de esta disposición han sido oídos los sectores afectados y consultadas las comunidades autónomas.

En su virtud, a propuesta de los Ministros de Sanidad y Consumo y de Medio Ambiente, y Medio Rural y Marino, con la aprobación previa de la Ministra de Administraciones Públicas, de acuerdo con el Consejo de Estado y previa deliberación del Consejo de Ministros en su reunión del día 18 de julio de 2008,

D I S P O N G O :

CAPÍTULO I

**Disposiciones generales**

**Artículo 1.** *Objeto.*

Este real decreto tiene por objeto regular los medicamentos de uso veterinario fabricados industrialmente o en cuya fabricación intervenga un proceso industrial y, en particular:

- a) Los requisitos de la solicitud para la autorización de comercialización.
- b) Los procedimientos de autorización, suspensión y revocación de la autorización, así como de las modificaciones de las condiciones de autorización.
- c) La ficha técnica, el etiquetado y el prospecto.
- d) Las condiciones particulares para determinadas clases de medicamentos.
- e) Las obligaciones del titular.
- f) Los procedimientos comunitarios.
- g) La farmacovigilancia.
- h) La inscripción en el registro de medicamentos, incluidos los medicamentos especiales regulados en el capítulo IV.

**Artículo 2.** *Definiciones.*

1. A los efectos de este real decreto se entenderá por:

a) Medicamento veterinario o de uso veterinario: toda sustancia o combinación de sustancias que se presente como poseedora de propiedades curativas o preventivas con respecto a las enfermedades animales, o que pueda administrarse al animal con el fin de restablecer, corregir o modificar sus funciones fisiológicas ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, o de establecer un diagnóstico clínico veterinario.

b) Principio activo: toda materia, cualquiera que sea su origen -humano, animal, vegetal, químico o de otro tipo-, a la que se atribuye una actividad apropiada para constituir un medicamento.

c) Excipiente: aquella materia que, incluida en las formas galénicas, se añade a los principios activos o a sus asociaciones para servirles de vehículo, posibilitar su preparación y estabilidad, modificar sus propiedades organolépticas o determinar las propiedades físico-químicas del medicamento y su biodisponibilidad.

d) Materia prima: toda sustancia -activa o inactiva- empleada en la fabricación de un medicamento, ya permanezca inalterada, se modifique o desaparezca en el transcurso del proceso.

e) Forma galénica o forma farmacéutica: la disposición a que se adaptan los principios activos y excipientes para constituir un medicamento. Se define por la combinación de la forma en la que el producto farmacéutico es presentado por el fabricante y la forma en la que es administrada.

f) Premezcla para piensos medicamentosos: todo medicamento veterinario preparado de antemano con vistas a la fabricación ulterior de piensos medicamentosos.

g) Piensos medicamentosos: toda mezcla de premezcla medicamentosa y de piensos preparada previamente a su comercialización como tal pienso medicamentoso y destinada a ser administrada a los animales sin transformación, en razón de las propiedades curativas, preventivas o de otras propiedades del medicamento mencionadas en la letra a).



h) Medicamento veterinario inmunológico: un medicamento veterinario administrado a los animales con objeto de inducir una inmunidad activa o pasiva, o de diagnosticar el estado de inmunidad.

i) Tiempo de espera: el período de tiempo necesario entre la última administración del medicamento veterinario a un animal, en las condiciones normales de empleo y según lo dispuesto en este real decreto, y la obtención de productos alimenticios de dicho animal, a fin de proteger la salud pública, garantizando que dichos productos alimenticios no contengan residuos en cantidades que superen los límites máximos de residuos de sustancias activas fijados de conformidad con el Reglamento (CEE) número 2377/1990 del Consejo, de 26 de junio de 1990, por el que se establece un procedimiento comunitario de fijación de los límites máximos de residuos de los medicamentos veterinarios en alimentos de origen animal.

j) Denominación común: la Denominación Oficial Española (DOE) atribuida a cada principio activo por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, en su defecto, la Denominación Común Internacional (DCI) recomendada por la Organización Mundial de la Salud o, en su defecto, la denominación común usual.

La Denominación Oficial Española deberá ser igual, o lo más aproximada posible, salvadas las necesidades lingüísticas, a la Denominación Común Internacional fijada por la Organización Mundial de la Salud.

k) Dosificación/concentración: el contenido de principios activos expresado en cantidad por unidad de toma, de volumen o de peso en función de la presentación.

l) Acondicionamiento primario: el envase o cualquier otra forma de acondicionamiento que se encuentre en contacto directo con el medicamento.

m) Embalaje exterior: el embalaje en que se coloca el acondicionamiento primario.

n) Etiquetado: la información que figura en el embalaje exterior o en el acondicionamiento primario.

ñ) Ficha técnica o resumen de características del producto: documento dirigido a los profesionales sanitarios, acordado entre la autoridad competente y el titular de la autorización de comercialización del medicamento, que contiene la información necesaria sobre como utilizar el medicamento de forma segura y eficaz, y las condiciones de seguridad para las que el medicamento veterinario ha sido autorizado.

o) Prospecto: la información escrita dirigida al usuario, que acompaña al medicamento.

p) Presentación: cada una de las combinaciones en las que el medicamento es dispuesto para su utilización incluyendo composición, forma farmacéutica, dosis y formato.

q) Formato: número de unidades contenidas en el envase y/o el contenido del mismo.

r) Reacciones adversas: cualquier reacción a un medicamento veterinario que sea nociva e involuntaria, y que tenga lugar en respuesta a dosis que se apliquen normalmente en los animales para la profilaxis, el diagnóstico o tratamiento de enfermedades, o para restablecer, corregir o modificar funciones fisiológicas.

s) Reacción adversa en personas: cualquier reacción que sea nociva e involuntaria y que tenga lugar en un ser humano tras la exposición a un medicamento veterinario.

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

u) Reacción adversa inesperada: cualquier reacción adversa cuya naturaleza, gravedad o consecuencias no sean coherentes con el resumen de las características del producto.

v) Informe periódico de seguridad: el informe periódico que contiene los registros a que se refiere el artículo 66.g).

x) Estudio de supervisión posterior a la comercialización: un estudio farmacopizootiológico o un ensayo clínico efectuado de conformidad con los términos de la autorización y realizado con el propósito de identificar o investigar un peligro para la seguridad relativo a un medicamento veterinario autorizado.

y) Uso no contemplado: El uso de un medicamento veterinario que no se ajusta a la ficha técnica del producto, incluidos el uso incorrecto y el abuso grave del producto.

z) Medicamento homeopático veterinario: el obtenido a partir de sustancias denominadas cepas homeopáticas, con arreglo a un procedimiento de fabricación homeopático descrito en la Farmacopea Europea, o en la Real Farmacopea Española o, en su defecto, en una

farmacopea utilizada de forma oficial en un país de la Unión Europea. Un medicamento homeopático veterinario podrá contener varios principios activos.

2. Asimismo, se entenderá por:

a) Gases medicinales: es el gas o mezcla de gases destinado a entrar en contacto directo con el organismo animal y que, actuando principalmente por medios farmacológicos, inmunológicos o metabólicos, se presente dotado de propiedades para prevenir, diagnosticar, tratar, aliviar o curar enfermedades o dolencias. Se consideran gases medicinales los utilizados en terapia de inhalación, anestesia, diagnóstico «in vivo» o para conservar y transportar órganos, tejidos y células destinados al trasplante, siempre que estén en contacto con ellos.

Se entenderá por gases medicinales licuados, el oxígeno líquido, nitrógeno líquido y protóxido de nitrógeno líquido, así como cualquier otro que con similares características y utilización pueda fabricarse en el futuro.

b) Titular de la autorización de comercialización: es la persona física o jurídica responsable de la comercialización del medicamento para el que ha obtenido la preceptiva autorización de comercialización. A tal efecto se inscribirá en el registro de titulares de autorización de comercialización.

c) Representante del titular de la autorización de comercialización: la persona física o jurídica, normalmente conocida como representante local, designada por el titular de la autorización de comercialización para representarle en España.

d) Riesgos relacionados con el uso del medicamento:

1.º Cualquier riesgo relativo a la calidad, seguridad y eficacia del medicamento veterinario por lo que respecta a la salud humana y la sanidad animal.

2.º Cualquier riesgo de efectos no deseados en el medio ambiente.

e) Relación beneficio-riesgo: una evaluación de los efectos terapéuticos positivos del medicamento veterinario en relación con los riesgos arriba descritos.

f) Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos veterinarios: el sistema que tiene por objeto la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos del uso de los medicamentos veterinarios, así como el seguimiento de los posibles efectos adversos de éstos en los animales, las personas o el medio ambiente, así como su presunta falta de eficacia y la detección de tiempos de espera inadecuados.

g) Abuso de un medicamento: el uso excesivo intencionado, persistente o esporádico de un medicamento veterinario que se ve acompañado de efectos nocivos físicos o de comportamiento.

h) Buenas Prácticas de Farmacovigilancia Veterinaria: conjunto de normas o recomendaciones destinadas a garantizar la autenticidad y la calidad de los datos recogidos en farmacovigilancia veterinaria, que permitan evaluar en cada momento los riesgos atribuibles al medicamento veterinario, la confidencialidad de las informaciones relativas a la identidad de las personas que hayan sufrido o notificado las reacciones adversas, así como la identidad de las personas implicadas en las supuestas reacciones adversas, y el uso de criterios uniformes en la evaluación de las notificaciones y en la generación de señales de alerta.

i) Extensión de línea: la segunda y sucesivas solicitudes de autorización e inscripción en el registro de otras formas farmacéuticas, vías de administración y dosis de un medicamento ya autorizado, así como aquellas modificaciones que requieran la presentación de una nueva solicitud de autorización, de acuerdo con la norma europea que regula las modificaciones de autorización de medicamentos otorgadas por la autoridad competente de un Estado miembro. Así mismo, la ampliación de una autorización de comercialización a nuevas especies de destino.

j) Medicamento veterinario genérico: el medicamento que tenga la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica, y cuya bioequivalencia con el medicamento de referencia haya sido demostrada por estudios adecuados de biodisponibilidad.

**Artículo 3.** *Ámbito de aplicación.*

1. Este real decreto es de aplicación a los medicamentos veterinarios, incluidas las premezclas medicamentosas, fabricados industrialmente o en cuya fabricación intervenga un proceso industrial.

2. Este real decreto no es de aplicación en lo referido a las solicitudes, evaluación y autorización para los medicamentos relacionados en el anexo I del Reglamento (CE) número 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y supervisión de medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos. No obstante, sí será de aplicación en cuanto a la obligación de comunicación de puesta en el mercado e inclusión de oficio en el Registro de medicamentos.

3. Quedan fuera del ámbito de aplicación de este real decreto:

a) los piensos medicamentosos, regulados en el Real Decreto 157/1995, de 3 de febrero, por el que se establecen las condiciones de preparación, de puesta en el mercado y de utilización de los piensos medicamentosos, que sólo podrán prepararse a partir de premezclas medicamentosas que hayan recibido una autorización de comercialización conforme a este real decreto;

b) los medicamentos veterinarios a base de isótopos radiactivos;

c) los aditivos regulados por el Reglamento (CE) número 1831/2003 del Parlamento Europeo y el Consejo, de 22 de septiembre de 2003, sobre los aditivos en la alimentación animal;

d) los medicamentos de uso veterinario destinados a pruebas de investigación y desarrollo clínico, que se registrarán por su normativa específica;

e) los medicamentos preparados en farmacia de acuerdo con una prescripción veterinaria destinada a un animal determinado o a un grupo reducido de animales, denominados fórmulas magistrales;

f) los medicamentos preparados en farmacia de acuerdo con las indicaciones de una farmacopea y destinados a ser entregados directamente al usuario final, denominados preparados oficinales;

g) las autovacunas.

**Artículo 4.** *Carácter de la autorización de comercialización.*

1. Ningún medicamento veterinario fabricado industrialmente podrá ser puesto en el mercado sin la previa autorización de comercialización otorgada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios o por la Comisión Europea, e inscripción en el registro de medicamentos, de acuerdo con los procedimientos establecidos para cada caso.

Toda modificación, transmisión, suspensión y revocación de la autorización de comercialización de un medicamento veterinario deberá ser notificada, o solicitada y autorizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, según proceda, debiendo constar en todos los casos en el registro de medicamentos autorizados que, a estos efectos, tendrá, del mismo modo que la inscripción, carácter constitutivo, salvo en el caso de los medicamentos autorizados por la Comisión Europea.

2. Cuando un medicamento veterinario haya obtenido una autorización de comercialización inicial, toda dosificación/concentración, forma farmacéutica, vía de administración y presentación adicionales, así como cualesquiera modificaciones y ampliaciones que se introduzcan habrán también de ser notificadas, o solicitadas y autorizadas. Todas estas autorizaciones de comercialización se considerarán pertenecientes a la misma autorización global de comercialización, en particular, a los efectos de la aplicación de los períodos de exclusividad de datos, así como para las modificaciones posteriores de la autorización que afecten a todo un conjunto de medicamentos de un mismo titular conteniendo el mismo principio activo.

CAPÍTULO II

**Autorización de medicamentos**

**Sección 1.ª Solicitudes**

**Artículo 5.** *Requisitos del solicitante de una autorización de comercialización.*

El solicitante de la autorización de comercialización de un medicamento veterinario ha de estar establecido en la Unión Europea. El solicitante podrá designar un representante legal con el que se entenderán las actuaciones derivadas de la tramitación de la solicitud de autorización del medicamento o de sus posteriores modificaciones. Asimismo, el solicitante podrá indicar en la solicitud, el titular de la autorización de comercialización propuesto para España.

**Artículo 6.** *Solicitud de autorización de comercialización de medicamentos veterinarios fabricados industrialmente.*

1. Las solicitudes de autorización de comercialización de medicamentos veterinarios se presentarán en cualquiera de los lugares previstos en el artículo 38.4 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común, dirigidas a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Asimismo y conforme a lo previsto en el artículo 38.9 de la mencionada ley, las solicitudes podrán presentarse por medios telemáticos.

2. El modelo de solicitud habrá de ajustarse al que en cada momento establezca la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, de acuerdo a los modelos normalizados aprobados por la Comisión Europea.

3. La documentación se presentará, al menos, en castellano. No obstante lo anterior, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá establecer que una o varias partes de la documentación científico-técnica puedan presentarse en otro idioma.

4. Las solicitudes de autorización de medicamentos habrán de ir acompañadas del documento acreditativo del pago de la tasa correspondiente de las previstas en el artículo 111 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.

5. La solicitud, cuyo modelo podrá ser obtenido a través de la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, deberá comprender al menos los datos y documentos que a continuación se relacionan. El expediente se presentará en formato normalizado de acuerdo con lo establecido en el anexo I:

a) nombre o razón social y domicilio o sede social del solicitante y, en su caso, del fabricante o fabricantes, así como las instalaciones donde se fabrique;

b) nombre del medicamento veterinario;

c) composición cualitativa y cuantitativa de todos los componentes del medicamento veterinario, incluyendo la de su denominación común internacional (DCI) recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), y su equivalente con la denominación oficial española (DOE), cuando las tengan, o la mención de la denominación química pertinente en ausencia de las anteriores;

d) descripción del método de fabricación;

e) indicaciones terapéuticas, contraindicaciones y reacciones adversas;

f) posología para las diferentes especies animales a las que esté destinado el medicamento veterinario, forma farmacéutica, modo y vía de administración y período de validez;

g) motivos de las medidas de precaución y seguridad que deban tomarse al almacenar el medicamento veterinario, al administrarlo a los animales y al eliminar los desechos, junto con una indicación de los riesgos potenciales que el medicamento veterinario pueda representar para el medio ambiente, para la salud humana y la sanidad animal y para las plantas;

h) indicación del tiempo de espera para los medicamentos destinados a las especies animales productoras de alimentos;

i) descripción de los métodos de control utilizados por el fabricante;

j) resultados de las pruebas:

- 1.º Farmacéuticas (físico-químicas, biológicas o microbiológicas).
- 2.º De inocuidad y estudio de residuos.
- 3.º Preclínicas y clínicas.

4.º Pruebas para evaluar el riesgo que el medicamento podría representar para el medio ambiente. Este impacto se deberá estudiar y se deberán prever, caso por caso, las disposiciones particulares destinadas a limitarlo.

Los documentos e información relativos a los resultados de las pruebas anteriormente citadas, deberán ir acompañados de resúmenes detallados e informes de expertos que posean las cualificaciones técnicas y profesionales necesarias y avaladas en el currículum que ha de acompañar al informe, y que formarán parte de la correspondiente solicitud y quedarán integrados en el expediente de autorización;

k) descripción detallada del sistema de farmacovigilancia y, cuando proceda, el sistema de gestión del riesgo que instaurará el solicitante;

l) ficha técnica o resumen de las características del producto de acuerdo con la estructura prevista en el anexo II, una maqueta del envase, del embalaje, si procede, y del etiquetado del medicamento veterinario y el prospecto, con la estructura e información previstas en el anexo III;

m) un documento que acredite que el fabricante está autorizado en su país a elaborar el medicamento veterinario;

n) en su caso, una copia de la autorización de comercialización obtenida para el medicamento en otro Estado miembro o en un tercer país, la ficha técnica y el prospecto aprobados o propuestos en su caso, junto con la lista de los Estados miembros en los que se esté estudiando una solicitud de autorización. Así como cualquier denegación de una solicitud de autorización, tanto en la Unión Europea como en un país tercero, y los motivos de tal decisión. Sin perjuicio de lo que se establece en el artículo 45.c), debe procederse a la actualización de esta información siempre que lleguen al conocimiento del solicitante o titular de la autorización hechos que afecten o alteren la información aportada u obrante en la solicitud;

ñ) documento acreditativo de que el solicitante dispone de una persona cualificada responsable de la farmacovigilancia, así como de la infraestructura necesaria para informar sobre toda reacción adversa que se sospeche o que se produzca en la Unión Europea o en un tercer país;

o) acreditar que la sustancia farmacológicamente activa del medicamento destinado a una o varias especies productoras de alimentos, tiene establecido un límite máximo de residuos incluidos en el anexo I, II o III del Reglamento (CEE) número 2377/1990 del Consejo, de 26 de junio de 1990. En el supuesto de no tener establecido un límite máximo de residuos, un certificado que acredite la presentación a la Agencia Europea del Medicamento, seis meses antes, de una solicitud válida para el establecimiento de límites máximos de residuos, en virtud de lo dispuesto en el citado reglamento.

No obstante, podrán autorizarse medicamentos veterinarios que contengan sustancias farmacológicamente activas no incluidas en los referidos anexos, siempre que estén destinados a animales específicos de la familia de los équidos que se hayan declarado no destinados al sacrificio para consumo humano, de conformidad con la Decisión 93/623/CEE de la Comisión, de 20 de octubre de 1993, por la que se establece el documento de identificación (pasaporte) que ha de acompañar a los équidos registrados, y con la Decisión 2000/68/CE de la Comisión, de 22 de diciembre de 1999, por la que se modifica la Decisión 93/623/CEE de la Comisión y se regula la identificación de los équidos de crianza y de renta. Dichos medicamentos veterinarios no contendrán las sustancias activas expresamente prohibidas en el anexo IV del Reglamento (CEE) número 2377/1990 del Consejo, de 26 de junio de 1990, ni se destinarán a su uso en el tratamiento de enfermedades respecto de las cuales se haya autorizado un medicamento veterinario destinado a animales de la familia de los équidos.

6. En el supuesto de medicamentos veterinarios que estén destinados exclusivamente a ser administrados a peces de acuario, pájaros de casas particulares, palomas mensajeras, animales de terrario, pequeños roedores, hurones y conejos, utilizados únicamente como

animales de compañía, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá establecer, para su puesta en el mercado en el territorio nacional, excepciones a lo dispuesto en este artículo, siempre y cuando dichos medicamentos no contengan sustancias cuya utilización exija un control veterinario y se hayan tomado todas las medidas para evitar una utilización no autorizada de dichos medicamentos en otros animales.

7. El solicitante o titular de la autorización de comercialización será el responsable de la exactitud de los documentos y datos presentados.

**Artículo 7.** *Requisitos específicos de la autorización de medicamentos veterinarios genéricos.*

1. Respecto a los medicamentos veterinarios genéricos definidos en el artículo 2.2.j), las diferentes sales, ésteres, éteres, isómeros, mezclas de isómeros, complejos o derivados de un principio activo se considerarán un mismo principio activo, a menos que tengan propiedades considerablemente diferentes en cuanto a seguridad y/o eficacia, en cuyo caso el solicitante deberá facilitar datos suplementarios para demostrar la seguridad y/o eficacia de la diversidad de sales, ésteres o derivados presentes en un mismo principio activo. Las diferentes formas farmacéuticas orales de liberación inmediata se considerarán una misma forma farmacéutica. El solicitante podrá estar exento de presentar los estudios de biodisponibilidad si puede demostrar que el medicamento genérico satisface los criterios pertinentes definidos en las correspondientes directrices detalladas.

2. Sin perjuicio del derecho relativo a la protección de la propiedad industrial y comercial, el solicitante no tendrá obligación de facilitar los resultados de las pruebas de inocuidad y de estudio de residuos ni de los ensayos preclínicos y clínicos si puede demostrar que el medicamento es genérico de un medicamento de referencia que está o ha sido autorizado desde hace ocho años, como mínimo, por un Estado miembro o en la Unión Europea, por procedimiento centralizado. A estos efectos, se entiende por medicamento de referencia aquel autorizado en base a un expediente completo.

3. Cuando el medicamento de referencia no esté autorizado en España, el solicitante deberá indicar en la solicitud el nombre del Estado miembro en que esté o haya sido autorizado y la fecha de autorización. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, solicitará a la autoridad competente del otro Estado miembro una confirmación, en el plazo de un mes, de que el medicamento de referencia está o ha sido autorizado, junto con la composición completa del medicamento de referencia y, en caso necesario, cualquier otra documentación que considere pertinente.

4. Los medicamentos genéricos autorizados con arreglo a este real decreto no se comercializarán hasta transcurridos 10 años desde la fecha de la autorización inicial del medicamento de referencia.

Este período de 10 años se ampliará a 13 años para los medicamentos veterinarios destinados a los peces, a las abejas o a otras especies designadas a tal efecto por la Comisión.

5. En el supuesto de los medicamentos veterinarios destinados a una o varias especies productoras de alimentos para consumo humano y que contengan un nuevo principio activo que a 30 de abril de 2004 no hubiera sido autorizado en la Unión Europea, el período de 10 años previsto en el apartado anterior se prorrogará un año por cada extensión de la autorización de comercialización a otra especie animal productora de alimentos, siempre que se autorice dentro de los cinco años siguientes a la concesión de la autorización inicial de comercialización.

No obstante, este período no podrá ser superior a 13 años en total para una autorización de comercialización.

La prórroga del período de 10 años a 11, 12 ó 13 años para un medicamento veterinario destinado a especies productoras de alimentos de consumo humano, sólo se concederá si el titular de la autorización de comercialización ha sido también el que ha solicitado la fijación de los límites máximos de residuos para las especies objeto de la autorización, hecho que deberá acreditar en la solicitud de ampliación de la autorización a la nueva especie de destino productora de alimentos de consumo humano.

6. No obstante lo dispuesto en este artículo, cuando el medicamento no se ajuste a la definición de medicamento genérico del apartado 1, cuando la bioequivalencia no pueda ser

demostrada por medio de estudios de biodisponibilidad o cuando haya diferencias en los principios activos, las indicaciones terapéuticas, la dosificación, la forma farmacéutica o la vía de administración con respecto a las del medicamento de referencia, deberán facilitarse los resultados de las pruebas de inocuidad y de estudio de residuos y de los ensayos preclínicos y/o clínicos adecuados.

**Artículo 8.** *Requisitos específicos de la autorización de medicamentos veterinarios biológicos similares a otro de referencia.*

1. Las solicitudes de autorización deberán incluir los resultados de los ensayos preclínicos y clínicos adecuados cuando un medicamento biológico que sea similar a un producto biológico de referencia no cumpla las condiciones de la definición de medicamentos genéricos, debido a diferencias relacionadas con las materias primas o diferencias en el proceso de fabricación del medicamento biológico y del medicamento biológico de referencia.

2. La documentación deberá ajustarse a los criterios establecidos en el anexo I, así como a lo dispuesto en las directrices detalladas específicas para cada materia. No será necesario facilitar los resultados de otras pruebas y ensayos del expediente correspondiente al medicamento de referencia.

**Artículo 9.** *Requisitos específicos de la autorización de medicamentos veterinarios basados en principios activos de uso bien establecido.*

1. El solicitante no tendrá obligación de facilitar los resultados de las pruebas de inocuidad y de estudios de residuos, ni los de ensayos preclínicos y clínicos propios si puede demostrar que el principio activo del medicamento veterinario ha tenido un uso veterinario bien establecido al menos durante 10 años dentro de la Unión Europea y presenta una eficacia reconocida, así como un nivel aceptable de seguridad en virtud de las condiciones previstas en el anexo I.

2. En este caso, los resultados de los ensayos se sustituirán por una documentación bibliográfico-científica que aporte evidencia científica adecuada.

3. Este artículo no será de aplicación a productos que cumplan las condiciones establecidas en los artículos 7 y 8.

4. El informe de evaluación publicado por la Agencia Europea del Medicamento, tras la evaluación de una solicitud de fijación de límites máximos de residuos en virtud del Reglamento (CEE) número 2377/1990 del Consejo, de 26 de junio de 1990, podrá utilizarse como documentación bibliográfico-científica, en particular por lo que respecta a las pruebas de inocuidad.

5. Si un solicitante recurre a una documentación bibliográfico-científica con el fin de obtener una autorización para una especie productora de alimentos de consumo humano, y presenta para el mismo medicamento veterinario, con el fin de obtener una autorización para otra especie productora de alimentos, nuevos estudios de residuos en virtud del Reglamento (CEE) número 2377/1990 del Consejo, de 26 de junio de 1990, así como los ensayos clínicos que avalen la eficacia del medicamento en la nueva especie de destino, ningún tercero podrá recurrir a dichos estudios y pruebas en el marco del artículo 7 durante un período de tres años tras la concesión de la autorización para esa nueva especie de destino.

**Artículo 10.** *Solicitudes de nuevas asociaciones de principios activos autorizados.*

Las solicitudes de medicamentos veterinarios que contengan asociación de principios activos presentes en la composición de medicamentos autorizados, pero que no hayan sido combinadas todavía con fines terapéuticos, deberán aportar los resultados de las pruebas de inocuidad y estudio de residuos, en caso necesario, y de los ensayos preclínicos o clínicos relativos a la nueva asociación, sin necesidad de facilitar la documentación relativa a cada principio activo individual.

**Artículo 11.** *Solicitudes de autorización de medicamentos con consentimiento expreso del titular de una autorización previa o de un expediente en trámite de registro.*

1. Tras la concesión de una autorización de comercialización, el titular de la misma podrá consentir que otro solicitante haga uso de la documentación farmacéutica, de inocuidad y de estudio de residuos, preclínica y clínica que obre en el expediente de su medicamento, para el estudio de una solicitud posterior de un medicamento que tenga la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica. Esta situación deberá certificarse por ambas partes en la documentación que acompañe a la segunda solicitud, significando la exactitud de ambos expedientes en todos los aspectos farmacéuticos, de inocuidad y estudio de residuos, preclínicos y clínicos, excepto en los aspectos de identificación y etiquetado del medicamento.

2. El solicitante de un expediente en trámite podrá, así mismo, consentir a otro la presentación de otra solicitud basada en idéntica documentación farmacéutica, de inocuidad y estudio de residuos, preclínica y clínica, acompañando en el segundo expediente certificación por ambos de esta autorización y de la exactitud de ambas documentaciones en todos los aspectos farmacéuticos, de inocuidad y estudio de residuos, preclínicos y clínicos, excepto en los aspectos de identificación y etiquetado del medicamento.

**Artículo 12.** *Solicitudes excepcionales de medicamentos inmunológicos veterinarios.*

En el caso de medicamentos inmunológicos veterinarios y en circunstancias excepcionales, el solicitante no estará obligado a realizar ni a facilitar los resultados de determinadas pruebas de campo realizadas en la especie de destino, si existen razones que justifiquen la no realización de las mismas, y en particular cuando así lo disponga la normativa comunitaria.

### **Sección 2.<sup>a</sup> Procedimiento de autorización**

**Artículo 13.** *Objetivos del procedimiento de autorización.*

1. El procedimiento de autorización tiene por objeto comprobar que el medicamento veterinario:

- a) Alcanza los requisitos de calidad establecidos.
- b) Es seguro, no produciendo en condiciones normales de utilización efectos tóxicos o indeseables a los animales, a los consumidores de productos de origen animal y al medio ambiente, desproporcionados al beneficio que procura al animal.
- c) Es eficaz en las indicaciones terapéuticas aprobadas.
- d) Está correctamente identificado y va acompañado de la información precisa para su utilización.

2. La evaluación de los efectos terapéuticos del medicamento se apreciará en relación con cualquier riesgo relacionado con la calidad, la seguridad y la eficacia del medicamento para la salud pública, la sanidad animal y el medio ambiente, entendido como relación beneficio/riesgo.

3. Lo establecido en este artículo será asimismo de aplicación a las modificaciones que se produzcan en la autorización y seguirá siendo aplicable, en tanto el producto esté en el mercado, de acuerdo a las nuevas evidencias que con respecto a su seguridad y efectividad se vayan obteniendo.

4. En cualquier momento la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá revisar los requisitos del apartado 1.

**Artículo 14.** *Garantías de confidencialidad.*

La documentación de la solicitud de autorización y los informes de experto tendrán carácter confidencial.

**Artículo 15.** *Admisión a trámite y validación de la solicitud.*

1. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, en el plazo de 10 días desde la presentación de la solicitud, verificará que ésta reúne los requisitos previstos, y



notificará al solicitante su admisión a trámite con indicación del procedimiento aplicable, así como del plazo para la notificación de la resolución.

2. En el caso de que la solicitud no reúna los requisitos establecidos, se requerirá al solicitante que subsane las deficiencias en el plazo máximo de 10 días, con indicación de que si así no lo hiciera se archivará su solicitud, previa resolución que se dictará en los términos establecidos en el artículo 42 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre.

3. El plazo máximo para la notificación de la resolución del procedimiento de autorización del medicamento será de 210 días naturales, que comenzarán a computarse a partir del día siguiente a la fecha de presentación de una solicitud válida.

4. En caso de que el medicamento objeto de la solicitud haya sido previamente autorizado en otro Estado miembro no podrá presentarse solicitud ante la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, ni será admitida a trámite, salvo si la solicitud se presenta de acuerdo con el procedimiento de reconocimiento mutuo.

5. En caso de que el medicamento objeto de la solicitud esté siendo evaluado en otro Estado miembro deberá ser comunicado por el solicitante a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios inadmitirá a trámite la solicitud e informará al interesado que deberá tramitar su solicitud por procedimiento de reconocimiento mutuo o bien por procedimiento descentralizado.

**Artículo 16.** *Evaluación de la documentación farmacéutica, de inocuidad y estudio de residuos, preclínica y clínica y emisión del correspondiente informe.*

1. Admitida a trámite la solicitud, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios realizará la evaluación del expediente y emitirá informe de evaluación. A tal efecto, podrá requerir documentación complementaria o aclaraciones al solicitante sobre cualquier extremo objeto de la solicitud, estableciendo un plazo de tres meses, que excepcionalmente podrá ampliarse a seis, para la presentación de dicha documentación. Cuando la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios haga uso de esta facultad, los plazos previstos en el artículo anterior quedarán suspendidos hasta que se proporcionen los datos complementarios requeridos o concluya el plazo otorgado.

2. El informe de evaluación será motivado y contemplará los aspectos farmacéuticos, de inocuidad y estudio de residuos, preclínicos y clínicos del medicamento.

3. En el proceso de evaluación, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá someter el medicamento, sus materias primas, productos intermedios y otros componentes a examen de sus laboratorios oficiales de control. Asimismo, podrá solicitar la colaboración de otro laboratorio nacional acreditado a tal efecto por la propia Agencia, a un laboratorio oficial de control comunitario o de un tercer país. En el caso de los medicamentos veterinarios inmunológicos, una vez autorizados, y sin perjuicio de lo previsto en el artículo 63 de la Ley 8/2003, de 24 de abril, de sanidad animal, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, podrá someter al medicamento a los controles necesarios para la liberación oficial de lotes, bien documental o analítico en los laboratorios oficiales de control.

4. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá comprobar a través del laboratorio nacional o comunitario de referencia, que el método analítico de detección de residuos presentado por el solicitante es satisfactorio.

**Artículo 17.** *Dictamen del Comité de Evaluación de Medicamentos de Uso Veterinario.*

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá solicitar al Comité de Evaluación de Medicamentos de Uso Veterinario su dictamen sobre las solicitudes de nuevas autorizaciones de medicamentos, y solicitudes de modificaciones mayores de autorizaciones de comercialización, para lo cual remitirá a dicho Comité el informe de evaluación y, en su caso, propuesta de la ficha técnica y el prospecto.

En todo caso, los dictámenes del Comité de Evaluación de Medicamentos de Uso Veterinario no tendrán carácter vinculante, salvo por razones de salud pública o sanidad animal, siendo preceptivo en este caso informe motivado, de acuerdo con el artículo 60 de la Ley 8/2003, de 24 de abril.

**Artículo 18.** *Causas de denegación y propuesta de resolución.*

1. La solicitud de autorización de un medicamento podrá ser denegada, de forma motivada, si concurren alguna de las siguientes circunstancias:

a) la relación beneficio-riesgo del medicamento veterinario no es favorable en las condiciones de empleo solicitadas; cuando la solicitud se refiera a medicamentos veterinarios de uso zootécnico se tendrán especialmente en cuenta los beneficios en materia de salud y bienestar de los animales, así como de inocuidad para el consumidor;

b) el medicamento veterinario no tenga efecto terapéutico o que éste esté insuficientemente justificado por el solicitante respecto de la especie animal que deba someterse al tratamiento;

c) que el medicamento veterinario no tenga la composición cualitativa o cuantitativa declarada;

d) que el tiempo de espera indicado por el solicitante sea insuficiente para que los productos alimenticios procedentes del animal tratado no contengan residuos que puedan presentar peligros para la salud del consumidor, o esté insuficientemente justificado;

e) que el medicamento veterinario se presente a la venta para una utilización no autorizada en virtud de otras disposiciones comunitarias. Sin embargo, cuando en el marco normativo comunitario esté aún en vías de adopción una decisión de estas características, la Agencia podrá denegar la autorización de un medicamento veterinario, si dicha medida fuese necesaria para garantizar la protección de la salud pública de los consumidores o de la sanidad animal.

f) Cuando los datos e informaciones contenidos en la documentación de la solicitud de autorización sean erróneos o incumplan la normativa de aplicación en la materia.

2. En caso de que el resultado de la evaluación sea desfavorable por alguna de las causas previstas en el apartado anterior, o el contenido de la ficha técnica conlleve cambios que se consideren sustanciales con respecto a la propuesta realizada por el solicitante, la Subdirección General de Medicamentos de Uso Veterinario de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios lo pondrá de manifiesto al interesado a fin de que, en un plazo de 15 días, pueda efectuar las alegaciones y presentar la documentación que considere oportuna.

3. Efectuadas alegaciones por parte del solicitante, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá modificar el informe de evaluación y, si procede, de acuerdo con el artículo anterior, será remitido al Comité de Evaluación de Medicamentos de uso Veterinario, a fin de la emisión del oportuno dictamen.

**Artículo 19.** *Resolución.*

1. Cuando los resultados de la evaluación sean favorables la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios emitirá resolución autorizando la comercialización.

2. La resolución de autorización de un medicamento contendrá las condiciones de autorización y formarán parte de la misma los datos administrativos, la ficha técnica, el etiquetado y el prospecto.

3. En el documento de autorización deberán figurar, al menos, los siguientes datos:

a) Nombre del medicamento.

b) Número de registro.

c) Grupo terapéutico.

d) Forma farmacéutica.

e) Vía de administración.

f) Especies de destino.

g) Tiempos de espera, si procede.

h) Formatos autorizados con sus respectivos Códigos Nacionales.

i) Condiciones de conservación y período de validez.

j) Condiciones de prescripción y dispensación.

k) Nombre y dirección del titular de la autorización.

l) Nombre y dirección del representante del titular de la autorización de comercialización, en su caso.

m) Nombre y dirección del fabricante, tanto del principio activo como del medicamento en caso de que difieran.

n) Composición cualitativa y cuantitativa completa.

4. La resolución por la que se acuerde la denegación de la solicitud de autorización de un medicamento será motivada y se adoptará previo informe del Comité de Evaluación de Medicamentos de Uso Veterinario, y en ella se expresará los recursos que procedan contra la misma, de acuerdo con lo previsto en la normativa vigente.

5. Las autorizaciones de comercialización podrán estar sometidas a determinadas obligaciones en aspectos esenciales para la seguridad o protección de la salud, incluidas las precauciones particulares de empleo y otras advertencias que resulten de las pruebas clínicas y farmacológicas, o que tras la comercialización, se deriven de la experiencia adquirida en el empleo del medicamento veterinario, que el titular deberá reflejar de acuerdo con lo dispuesto en el anexo III, parte segunda, apartado 9.

#### **Artículo 20.** *Inscripción en el Registro de medicamentos.*

1. La autorización del medicamento se inscribirá en el Registro de medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

2. Cada número de registro se referirá únicamente a una composición, una forma farmacéutica, una dosis por unidad de administración incluyendo todos los formatos para la venta. Cada uno de los formatos será identificado por su correspondiente Código Nacional.

En el caso de un medicamento que deba administrarse con un dispositivo aplicador exclusivo que permita ser utilizado repetidas veces, podrá admitirse en el mismo registro una presentación con un dispositivo aplicador y otra sin él, asignando un Código Nacional a cada una de las presentaciones.

3. En el caso de los medicamentos relacionados en el anexo I del Reglamento (CE) número 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, la puesta en el mercado deberá ser comunicada a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios a efectos de su inclusión de oficio en el Registro de medicamentos.

#### **Artículo 21.** *Transparencia y publicidad.*

1. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios asegurará el acceso público a sus decisiones sobre la autorización de comercialización de un medicamento, sus modificaciones, suspensiones y revocaciones, cuando todas ellas sean firmes en vía administrativa, así como la ficha técnica serán de acceso público, de conformidad con lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

2. Será, asimismo, de acceso público el informe de evaluación motivado, previa supresión de cualquier información comercial de carácter confidencial, de acuerdo con las directrices que se adopten por la Comisión Europea.

#### **Artículo 22.** *Responsabilidad del titular y del fabricante.*

1. El titular de la autorización de comercialización de cada medicamento será el responsable del cumplimiento de las obligaciones derivadas de la autorización y deberá contar con los medios materiales y personales necesarios para cumplir las obligaciones derivadas de la misma.

2. La autorización de un medicamento se concederá sin perjuicio de la responsabilidad civil o penal del fabricante o fabricantes, y así mismo, del fabricante o fabricantes implicados en el proceso de fabricación del producto o de su materia prima, y en su caso del titular de la autorización de comercialización.

#### **Artículo 23.** *Condiciones de prescripción y dispensación de los medicamentos veterinarios.*

1. Le corresponde a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios establecer las condiciones de prescripción y dispensación de los medicamentos veterinarios de acuerdo con la evaluación científica de las solicitudes de autorización de comercialización y los criterios establecidos en este artículo.

2. Las condiciones de dispensación formarán parte de la condiciones de autorización del medicamento y se reflejarán en el material de acondicionamiento del medicamento de acuerdo con los símbolos, siglas y leyendas establecidos en el anexo III.

Estas condiciones de dispensación de los medicamentos veterinarios se pueden clasificar en dos grupos, según los medicamentos estén:

a) sujetos a prescripción veterinaria, con las siguientes subcategorías:

- 1.º Medicamentos administrados exclusivamente por el veterinario.
- 2.º Medicamentos administrados bajo el control o supervisión del veterinario.
- 3.º Medicamentos sólo sujetos a prescripción.

b) no sujetos a prescripción veterinaria, incluidos los previstos en el artículo 6.6.

**Artículo 24.** *Medicamentos veterinarios sujetos a prescripción.*

Sin perjuicio de normas comunitarias o nacionales más estrictas relativas a la dispensación de medicamentos veterinarios y para proteger la salud humana y la sanidad animal, se exigirá prescripción veterinaria para la dispensación de todos aquellos medicamentos veterinarios sometidos a tal exigencia en su autorización de comercialización y en todo caso, de los siguientes medicamentos veterinarios:

a) Los medicamentos cuyo suministro o utilización están sujetos a restricciones oficiales, como:

- 1.º Las restricciones derivadas de la aplicación de los pertinentes convenios de las Naciones Unidas contra el tráfico ilícito de sustancias estupefacientes y psicotrópicas.
- 2.º Las restricciones derivadas de la legislación comunitaria o nacional.

b) Los medicamentos veterinarios destinados a animales productores de alimentos. No obstante, se podrá eximir de esta exigencia a los medicamentos veterinarios que cumplan todos los criterios siguientes:

1.º La administración del medicamento veterinario se limita a formulaciones que no exigen ningún conocimiento o habilidad para su uso.

2.º El medicamento veterinario no entraña ningún riesgo directo o indirecto, incluso si se administra incorrectamente, para los animales tratados, las personas que lo administran o el medio ambiente.

3.º El resumen de características o ficha técnica del medicamento veterinario no contiene ninguna advertencia de posibles efectos secundarios graves derivados de un uso correcto del medicamento.

4.º Ni el medicamento veterinario ni otro producto que contenga la misma sustancia activa ha sido previamente objeto de notificación frecuente de una reacción adversa grave.

5.º El resumen de características o ficha técnica del medicamento no hace referencia a contraindicaciones relacionadas con otros tipos de medicamentos veterinarios utilizados comúnmente sin prescripción.

6.º El medicamento veterinario no deberá estar sujeto a condiciones de almacenamiento particulares.

7.º No existe riesgo alguno para la seguridad de los consumidores por lo que respecta a los residuos en alimentos obtenidos a partir de animales tratados, incluso en caso de uso incorrecto de los medicamentos veterinarios.

8.º No existe riesgo alguno para la salud humana o animal por lo que respecta al desarrollo de resistencias a las sustancias antimicrobianas o antihelmínticas, incluso si se utilizan incorrectamente los medicamentos veterinarios que contengan esas sustancias.

c) Los medicamentos respecto de los cuales los veterinarios deban adoptar precauciones especiales con objeto de evitar riesgos innecesarios, incluidos los eutanásicos o anestésicos, para:

- 1.º Las especies a que se destinan.
- 2.º La persona que administre dichos medicamentos a los animales.
- 3.º El medio ambiente.

d) Los destinados a tratamientos o procesos patológicos que requieran un diagnóstico preciso previo a la administración del medicamento, o de cuyo uso puedan derivarse consecuencias que dificulten o interfieran las acciones diagnósticas o terapéuticas posteriores.

e) Los medicamentos inmunológicos veterinarios.

f) Los gases medicinales.

Asimismo, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios establecerá, en las autorizaciones de comercialización correspondientes, la obligatoriedad de prescripción para todos aquellos medicamentos veterinarios nuevos que contengan una sustancia activa cuya utilización en los medicamentos veterinarios lleve menos de cinco años autorizada.

**Artículo 25.** *Autorizaciones sometidas a condiciones especiales.*

1. En circunstancias excepcionales, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá conceder una autorización de comercialización supeditada al requisito de que el solicitante presente procedimientos específicos, en particular con respecto a la seguridad del medicamento veterinario, a la notificación a las autoridades competentes de cualquier incidente relacionado con su uso y a las medidas que deban adoptarse. Estas autorizaciones solo podrán concederse cuando existan razones objetivas y verificables para ello.

2. En estas circunstancias, la autorización concedida por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios será condicionada, revisable anualmente y supeditada a la obligación por parte del solicitante de cumplir las condiciones establecidas.

**Artículo 26.** *Plazo de validez y renovación de la autorización.*

1. La autorización de un medicamento tendrá una validez de cinco años. Ésta podrá renovarse transcurrido dicho plazo previa reevaluación de la relación beneficio/riesgo. Una vez renovada la autorización, tendrá carácter indefinido, salvo que razones de farmacovigilancia justifiquen su sometimiento a un nuevo procedimiento de renovación.

2. El procedimiento de renovación se iniciará a solicitud del titular de la autorización del medicamento. La solicitud se presentará ante la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, al menos seis meses antes de que expire su validez, y contendrá una lista consolidada de todos los documentos presentados por lo que respecta a la calidad, seguridad y eficacia, que incluirá todas las variaciones introducidas desde que se concedió la autorización de comercialización. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá pedir en cualquier momento al solicitante que presente los documentos recogidos en la lista.

3. La solicitud de renovación se presentará en cualquiera de los lugares previstos en el artículo 38.4 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de acuerdo con el formato de solicitud publicado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

4. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios notificará la resolución antes de la expiración de la validez de la autorización. En caso de que la resolución sea negativa se seguirá lo dispuesto en el artículo 52.

5. La autorización quedará extinguida, si no se presenta solicitud de renovación de la autorización en el plazo establecido, salvo que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios mantenga la vigencia de la autorización.

**Artículo 27.** *Comercialización efectiva.*

1. El titular de la autorización comunicará de forma expresa a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios la fecha de comercialización efectiva de cada medicamento. Dicha comunicación se realizará por cada una de las autorizaciones otorgadas al medicamento, como mínimo 15 días antes de efectuarse esa comercialización.

2. El titular de la autorización efectuará anualmente una declaración de intención de comercialización del medicamento de forma expresa. Esta comunicación se efectuará ante la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios durante el mes de octubre del año anterior, acompañando justificación del pago de la tasa correspondiente de las previstas en el artículo 111 de la Ley 29/2006, de 26 de julio. En el caso de no presentar esta

declaración, se entenderá que se solicita la suspensión de la autorización de comercialización, de acuerdo con el artículo 53, iniciándose el correspondiente procedimiento.

3. Cada autorización de comercialización de un medicamento perderá su validez si, en un plazo de tres años, el titular no procede a la comercialización efectiva del mismo. El período de los tres años empezará a contarse a partir del día siguiente de la fecha de la notificación de la resolución de autorización emitida por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

4. La autorización de comercialización de un medicamento perderá también su validez, si una vez autorizado y comercializado deja de encontrarse de forma efectiva en el mercado durante tres años consecutivos.

5. Cuando concurren razones de salud o de interés sanitario u otras circunstancias excepcionales que sean consideradas como tales por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, o se pueda originar vacío terapéutico, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios mantendrá la validez de la autorización y exigirá la comercialización efectiva del medicamento.

6. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios procederá a anotar las anteriores circunstancias en el Registro de medicamentos.

**Artículo 28.** *Autorizaciones excepcionales de comercialización de medicamentos veterinarios.*

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá autorizar provisionalmente la administración y uso de medicamentos veterinarios autorizados en otro Estado miembro, bajo responsabilidad del titular de la autorización, previo informe emitido por el Ministerio de Medio Ambiente, y Medio Rural y Marino, cuando lo exija la situación sanitaria y en las condiciones que se determinen.

**Artículo 29.** *Autorización de utilización de medicamentos inmunológicos en situación epizootica grave.*

1. En caso de epizootias graves, y no existiendo un medicamento adecuado y autorizado en España, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá autorizar provisionalmente, previa importación en su caso, la utilización de medicamentos inmunológicos veterinarios sin autorización de comercialización, previo informe preceptivo y requerimiento del Ministerio de Medio Ambiente, y Medio Rural y Marino, tras haber informado a la Comisión Europea acerca de las condiciones detalladas de utilización.

2. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá autorizar, previo informe del Ministerio de Medio Ambiente, y Medio Rural y Marino, la importación y utilización de un medicamento veterinario inmunológico que no disponga de autorización de comercialización en España, pero que esté autorizado en un tercer país, para un animal que se importe o se exporte desde o hacia un tercer país, y esté por ello sujeto a disposiciones sanitarias específicas obligatorias.

En este caso, el Ministerio de Medio Ambiente, y Medio Rural y Marino, podrá permitir que se administre dicho medicamento y adoptará todas las medidas adecuadas que estime oportunas, en relación con el control del referido medicamento, recogidas en la autorización.

## CAPÍTULO III

### Etiquetado y prospecto

#### **Sección 1.<sup>a</sup> Disposiciones generales del etiquetado y del prospecto**

**Artículo 30.** *Objetivos del etiquetado y del prospecto: Garantías de identificación e información para el uso racional del medicamento.*

1. El etiquetado y el prospecto del medicamento habrán de ser conformes a la información de su ficha técnica.

2. El etiquetado y el prospecto garantizarán la inequívoca identificación del medicamento veterinario, proporcionando la información necesaria para su correcta administración y uso

por los usuarios y, en su caso, por los profesionales sanitarios. Esta garantía de identificación e información debe observarse en el caso de que el formato autorizado del medicamento veterinario permita su dispensación de forma fraccionada, esto es, que no exista en ningún caso manipulación del acondicionamiento primario del medicamento.

Para la correcta utilización de las premezclas medicamentosas, deberán figurar en el etiquetado y en el prospecto las condiciones de elaboración del pienso medicamentoso y la estabilidad de la premezcla medicamentosa en el pienso.

3. El etiquetado y el prospecto, en su diseño y contenido, facilitarán la adecuada comprensión y conocimiento del medicamento. El prospecto deberá ser legible y claro, asegurando su comprensión y reduciendo al mínimo los términos de naturaleza técnica.

**Artículo 31.** *Autorización de la información contenida en el etiquetado y prospecto.*

1. Los textos y demás características del etiquetado y del prospecto forman parte de la solicitud de autorización del medicamento y cuando proceda su modificación, esta se realizará de acuerdo con el procedimiento establecido para cada tipo de modificación.

2. Los textos se presentarán, al menos, en castellano. Además, también se podrán redactar en otros idiomas.

**Sección 2.<sup>a</sup> Garantías de identificación del medicamento: etiquetado**

**Artículo 32.** *Requisitos generales.*

1. El etiquetado del medicamento deberá incluir la información detallada en el anexo III.

2. Los datos que han de mencionarse obligatoriamente en el etiquetado de los medicamentos estarán expresados en caracteres fácilmente legibles, claramente comprensibles e indelebles. Estos datos no inducirán a error sobre la naturaleza del producto ni sobre las propiedades terapéuticas del mismo, para garantizar su correcto uso o administración.

**Artículo 33.** *Garantías de autenticidad y trazabilidad del etiquetado.*

El embalaje exterior o, en su defecto, el acondicionamiento primario, incorporará los elementos que permitan la autenticación del producto verificable por medios automatizados, así como la información necesaria para determinar la trazabilidad del medicamento desde su fabricación hasta su administración, incluyendo para ello la identificación del medicamento, el lote de fabricación, y su fecha de caducidad, conforme a lo establecido en el anexo III.

**Artículo 34.** *Incorporación de símbolos y motivos gráficos.*

1. Será obligatorio incluir en el etiquetado los símbolos recogidos en el anexo III.

2. Se podrá autorizar la inclusión de otros motivos gráficos que, siendo conformes a la ficha técnica y no teniendo carácter publicitario, sean adecuados para facilitar la interpretación por los usuarios de determinadas menciones del anexo III.

**Artículo 35.** *Obligación de declarar determinados excipientes.*

1. En el etiquetado, en la declaración de la composición del medicamento, se incluirán los excipientes de declaración obligatoria cuyo conocimiento resulte necesario para una correcta administración y uso del medicamento.

2. Los excipientes de declaración obligatoria se irán actualizando conforme a los avances científicos y técnicos, y de acuerdo con lo que se establezca en la Unión Europea.

**Artículo 36.** *Garantía de correcta identificación: Nombre del medicamento.*

1. El nombre con el que se comercialice el medicamento habrá de reunir los requisitos establecidos legalmente y en ningún caso podrá inducir a error sobre las propiedades terapéuticas o la naturaleza del medicamento.

La denominación del medicamento veterinario podrá consistir en un nombre de fantasía que no pueda confundirse con la denominación común, o la denominación común o científica

acompañada de una marca comercial o del nombre del titular de la autorización de comercialización.

2. Se evitarán aquellas denominaciones que puedan inducir a error en la prescripción o dispensación a causa de denominaciones ya existentes en el mercado farmacéutico, y el empleo de otras denominaciones anteriores o de los hábitos de prescripción.

3. En general, y de acuerdo con lo establecido en los dos apartados anteriores, no serán admisibles las denominaciones de medicamentos cuando:

a) Su prescripción o dispensación pueda dar lugar a confusión fonética u ortográfica con el de otro medicamento o con productos zoonosanitarios, productos para la higiene y manejo, aditivos alimentarios para alimentación animal, piensos, o con productos sanitarios, cosméticos o alimentarios.

b) Haya sido utilizada en un medicamento cuya autorización haya sido revocada y no hubieran transcurrido cinco años desde su revocación, excepto que tengan la misma composición en principios activos.

c) Tenga parecido ortográfico con una Denominación Oficial Española (DOE), con una Denominación Común Internacional (DCI) recomendada o propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS), o con una denominación común usual o científica.

d) Se trate de medicamento sujeto a prescripción o medicamento no sujeto a prescripción, cuya denominación no podrá ser igual o inducir a confusión con el de otro medicamento que no tenga esa condición.

### **Sección 3.ª Garantías de información del medicamento: prospecto**

#### **Artículo 37. Requisitos generales del prospecto.**

1. El prospecto es la información escrita que acompaña al medicamento, dirigida al usuario. En él se identifica al titular de la autorización y al responsable de la fabricación del medicamento, y, en su caso, el nombre del representante del titular de la autorización de comercialización, se declara su composición y se dan instrucciones para su administración, empleo y conservación, así como sus reacciones adversas, interacciones, contraindicaciones y demás datos que se determinan en el anexo III, con el fin de proponer su más correcto uso y la observancia del tratamiento prescrito, así como las medidas a adoptar en caso de intoxicación.

2. El prospecto deberá estar redactado y concebido en términos claros y comprensibles para permitir que los usuarios actúen de forma adecuada, cuando sea necesario con ayuda de los profesionales sanitarios.

3. Como norma general, el prospecto sólo contendrá la información concerniente al medicamento al que se refiera. No obstante, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá autorizar, en determinadas circunstancias, que se incluya información relativa a distintas dosis y formas farmacéuticas disponibles de un mismo medicamento.

4. Es obligatoria la inserción del prospecto en todos los medicamentos, salvo si toda la información exigida se incluye en el embalaje exterior o, en su defecto, en el acondicionamiento primario.

5. El titular de la autorización de comercialización garantizará que, previa solicitud de las asociaciones de afectados, y en el caso de animales de compañía, el prospecto estará disponible en formatos apropiados para las personas invidentes o con visión parcial.

6. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá decidir que ciertas indicaciones terapéuticas no figuren en el prospecto o en la ficha técnica, en particular cuando el solicitante de un medicamento genérico veterinario comunique que estas indicaciones estuvieran cubiertas por el derecho de patentes o de protección de datos en el momento en que el medicamento genérico se autorice.

#### **Artículo 38. Motivos gráficos.**

Se podrá autorizar la inclusión en el prospecto de dibujos y otros motivos gráficos que complementen la información escrita del prospecto, así como otras informaciones, siempre que, siendo conformes con la ficha técnica, se justifiquen por razones de educación sanitaria



o favorezcan una mayor comprensión para el usuario al que se dirijan, y no respondan a criterios de promoción o publicidad del medicamento.

#### CAPITULO IV

### Disposiciones particulares para determinadas clases de medicamentos

#### *Sección 1.ª Medicamentos homeopáticos*

**Artículo 39.** *Clases de medicamentos homeopáticos veterinarios.*

Los medicamentos homeopáticos veterinarios podrán ser:

a) Con indicación terapéutica aprobada, cuyo procedimiento de autorización y registro seguirá el establecido en el capítulo II, teniendo en cuenta su naturaleza homeopática.

b) Sin indicaciones terapéuticas aprobadas, cuyo procedimiento de autorización y registro será el simplificado especial de medicamentos homeopáticos, creado a tal efecto por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

**Artículo 40.** *Criterios que han de cumplir los medicamentos homeopáticos para registrarse por el procedimiento simplificado especial.*

Para obtener el registro simplificado de un medicamento homeopático veterinario, sin perjuicio de las condiciones establecidas para las sustancias farmacológicamente activas en el Reglamento 2377/1990 del Consejo, de 26 de junio de 1990, se tendrán que cumplir las siguientes condiciones:

a) Vía de administración descrita en la Real Farmacopea Española, en la Farmacopea Europea o, en su defecto, en una farmacopea utilizada de forma oficial en un Estado miembro de la Unión Europea.

b) Ausencia de indicación terapéutica especial en la etiqueta o en cualquier información relativa al medicamento veterinario.

c) Grado de dilución que garantice la inocuidad del medicamento, en particular, el medicamento no deberá contener más de una parte por 10.000 de tintura madre.

**Artículo 41.** *Procedimiento de registro simplificado especial para los medicamentos homeopáticos.*

1. La solicitud de registro, que podrá abarcar toda la serie de medicamentos obtenidos a partir de la misma cepa o cepas homeopáticas, irá acompañada de los datos y documentos siguientes:

a) Denominación científica de las cepas homeopáticas, u otra denominación que figure en una farmacopea, con mención de las distintas vías de administración, formas farmacéuticas y grados de dilución que vayan a registrarse.

b) Informe en el que se describa la obtención y el control de la cepa o cepas y se justifique su carácter homeopático, basándose en una bibliografía homeopática apropiada; en el caso de medicamentos homeopáticos veterinarios que contengan sustancias biológicas, una descripción de las medidas adoptadas para garantizar la eliminación de cualquier agente patógeno.

c) Informe sobre la fabricación y el control de cada una de las formas farmacéuticas, acompañado de una descripción de los métodos de dilución y de dinamización utilizados.

d) Autorización para fabricar los medicamentos de que se trate.

e) Copia de los registros o autorizaciones obtenidos, en su caso, para esos mismos medicamentos en otros Estados miembros.

f) Una o varias muestras o maquetas del modelo de venta al público, de los medicamentos que vayan a registrarse.

g) Información sobre la estabilidad del medicamento.

h) Tiempo de espera propuesto debidamente justificado.

2. En caso de que se solicite el registro simplificado de un medicamento homeopático que haya sido registrado como tal en otro Estado miembro se aplicará el procedimiento de

reconocimiento mutuo, cuya solicitud deberá observar lo establecido en el artículo 15.4. No será de aplicación el procedimiento europeo de arbitraje.

3. El plazo máximo para la notificación de la resolución del procedimiento será de 210 días naturales desde el día siguiente a la fecha de la presentación de una solicitud válida. En caso contrario, se entenderá desestimada la solicitud, pudiéndose interponer los recursos administrativos y contencioso-administrativos que resulten procedentes.

4. Los criterios y normas de procedimiento previsto en el capítulo II serán de aplicación por analogía al procedimiento de registro simplificado especial de los medicamentos homeopáticos veterinarios, en lo no regulado en dicho procedimiento, con excepción de la prueba del efecto terapéutico.

#### **Artículo 42.** *Etiquetado de los medicamentos homeopáticos.*

1. El etiquetado y, en su caso, el prospecto de los medicamentos homeopáticos con indicación terapéutica, se ajustarán a las disposiciones generales relativas al etiquetado y prospecto contemplados en este real decreto, y deberán identificarse con la leyenda «Medicamento homeopático para uso veterinario».

2. El etiquetado y, en su caso, el prospecto de los medicamentos homeopáticos sin indicación terapéutica aprobada, deben incluir, única y obligatoriamente, los siguientes datos:

a) La denominación científica de la cepa o cepas, seguida del grado de dilución, utilizando los símbolos de la farmacopea utilizada.

b) El nombre y la dirección del responsable de la comercialización y, en su caso, del fabricante.

c) El modo de administración y, si fuere necesario, la vía de administración.

d) La fecha de caducidad en forma clara (mes y año). Además, los medicamentos con una estabilidad reducida después de su reconstitución, dilución o su apertura, indicarán el tiempo de validez de la preparación reconstituida, diluida o tras su apertura, e incluirán un recuadro para su consignación por los usuarios.

e) La forma farmacéutica.

f) El contenido del modelo de venta.

g) Las precauciones especiales de conservación, cuando proceda.

h) Las especies a las que va destinado el medicamento.

i) Tiempo de espera, en su caso.

j) Advertencias especiales si el medicamento así lo exige.

k) El número de lote de fabricación.

l) El número de registro.

m) La leyenda «Medicamento homeopático veterinario sin indicaciones terapéuticas aprobadas».

#### **Sección 2.<sup>a</sup> Gases medicinales**

#### **Artículo 43.** *Autorización de comercialización de los gases medicinales.*

Los gases medicinales se autorizan conforme a lo dispuesto en este real decreto, teniendo en cuenta las siguientes especificidades:

1. Deberán cumplir con las características técnicas de calidad exigidas en la Real Farmacopea Española, en la Farmacopea Europea o, en su defecto, en otras farmacopeas oficiales de los Estados miembros de la Unión Europea o de otro país, al que el Ministerio de Sanidad y Consumo reconozca unas exigencias de calidad equivalentes a las referidas farmacopeas.

2. Los gases medicinales que contengan el mismo componente con calidades ajustadas a farmacopeas diferentes, serán considerados productos distintos a efectos de su autorización de comercialización.

3. Cualquier otro gas medicinal que se pretenda utilizar con finalidad terapéutica, antes de estar reconocido por alguna farmacopea de las previstas en el apartado 1, será sometido a efectos de la autorización de comercialización, a la evaluación de su calidad, seguridad y eficacia.

**Artículo 44.** *Envase y etiquetado.*

1. Los envases y conducciones utilizados para la fabricación, distribución y comercialización de gases medicinales serán adecuados al fin al que se destinan y no afectarán a la calidad y/o estabilidad del contenido.

2. En el etiquetado de los gases medicinales, deberán constar los siguientes datos:

- a) Logotipo o símbolo identificador de los gases medicinales.
- b) Denominación.
- c) Contenido en volumen.
- d) Composición cualitativa y cuantitativa.
- e) Especificaciones técnicas que deben cumplir.
- f) Nombre y dirección del titular de la autorización de comercialización y, en su caso, nombre y dirección del representante del titular de la autorización de comercialización.
- g) Número de lote.
- h) Fecha de caducidad: mes y año.
- i) Condiciones de conservación.
- j) Especies de destino.
- k) Condiciones de prescripción y dispensación.
- l) Precauciones de suministro y transporte.
- m) Los gases medicinales de uso veterinario deberán incluir, asimismo, el código nacional.
- n) El número de autorización de puesta en el mercado, la mención «para uso veterinario» y, cuando el gas medicinal deba administrarse a animales productores de alimentos destinados al consumo humano, el tiempo de espera aunque este sea nulo.
- ñ) En casos puntuales, si se considera oportuno por la Administración sanitaria, podrá exigirse, acompañando al producto, la inclusión de una información complementaria, conforme a lo dispuesto en este real decreto.

CAPÍTULO V

**Obligaciones del titular del medicamento**

**Artículo 45.** *Obligaciones del titular de la autorización.*

El titular de la autorización de un medicamento está obligado a respetar las normas sobre farmacovigilancia veterinaria y, durante la vigencia de la autorización de comercialización, a:

1. Observar las condiciones en las que se concedió la autorización de comercialización, además de las obligaciones generales que señala la legislación vigente, así como las de cualquier modificación de las condiciones de la autorización establecidas en el capítulo siguiente, incluidas las de los procedimientos de fabricación y de control.

2. Respetar la continuidad en el servicio. El titular de la autorización de comercialización tiene obligación de tener abastecido el mercado de los medicamentos autorizados.

3. Mantener permanentemente actualizado el expediente. El titular de la autorización deberá presentar los informes periódicos de seguridad establecidos reglamentariamente, con el fin de mantener actualizado el expediente en materia de seguridad y en particular la información dirigida a los profesionales incluida en la ficha técnica del medicamento y la información del prospecto garantizando la adecuada comprensión del mismo, así como las recogidas en el artículo 66.

4. Contribuir al adecuado conocimiento del medicamento y promover su uso racional. El titular de la autorización está obligado a poner a disposición pública, en particular de los profesionales sanitarios, la información actualizada de la ficha técnica del medicamento con la información legalmente establecida.

5. Colaborar en los programas de control, garantizar la adecuación de los productos en el mercado e informar de cualquier posible retirada de lotes del mercado. El titular de la autorización de un medicamento deberá comunicar a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, a las comunidades autónomas y a las autoridades de todos los

países donde se haya distribuido, con la rapidez adecuada a cada caso y exponiendo los motivos, toda acción emprendida para retirar un lote del mercado.

6. Obligación de aportar el volumen de ventas y prescripciones. A solicitud de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, en particular en el marco de la farmacovigilancia y de la comercialización efectiva, el titular de la autorización de comercialización facilitará todos los datos relativos al volumen de ventas del medicamento veterinario, así como cualquier dato de que disponga en relación con el volumen de las prescripciones.

7. Entregar, a petición de las autoridades competentes, las sustancias en las cantidades necesarias para proceder a los controles destinados a detectar la presencia de residuos de los medicamentos veterinarios en los animales productores de alimentos.

8. Cualquier otra obligación legal o reglamentariamente establecida.

## CAPÍTULO VI

### Modificaciones de las condiciones de autorización de medicamentos

**Artículo 46.** *Modificaciones de las condiciones de autorización del medicamento.*

1. Las modificaciones de las condiciones de autorización serán en su caso notificadas, o solicitadas a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para su posterior resolución de acuerdo con el procedimiento establecido para cada una de ellas.

2. Son modificaciones de las condiciones de una autorización de comercialización los cambios en el contenido de los detalles y documentos contenidos en el capítulo II sección I en sus artículos 6, 7, 8, 9, 10 y 11 de este real decreto. Se considerarán:

a) Modificaciones de importancia menor de tipo IA, aquellas que tengan solamente un impacto mínimo, o ninguno, en la calidad, seguridad o eficacia del medicamento en cuestión, y estén contempladas dentro del anexo II, apartado 1 del Reglamento (CE) n.º 1234/2008 de la Comisión, de 24 de noviembre de 2008.

b) Modificaciones de importancia mayor tipo II, aquellas que, sin ser una extensión de línea, puedan tener repercusiones en la calidad, seguridad o eficacia del medicamento en cuestión y estén contempladas dentro del anexo II, apartado 2 del Reglamento (CE) n.º 1234/2008 de la Comisión, de 24 de noviembre de 2008, así como las transmisiones de titularidad de las autorizaciones de comercialización.

c) Extensión de línea, extensión de una autorización de comercialización, o extensión, aquella modificación indicada en el anexo I, apartados 1 y 2 del Reglamento (CE) n.º 1234/2008 de la Comisión, de 24 de noviembre de 2008.

d) Modificaciones de importancia menor tipo IB, aquellas que no sean una modificación de importancia menor tipo IA, ni una modificación de importancia mayor tipo II, ni una extensión de línea.

3. No se admitirán modificaciones durante la tramitación de las solicitudes de autorización de comercialización, excepto las impuestas de oficio por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y/o por la Comisión Europea.

**Artículo 46 bis.** *Agrupación de modificaciones.*

1. Cuando se notifiquen o soliciten varias modificaciones, para cada una de ellas se presentará una notificación o solicitud independiente.

2. No obstante lo anterior, se podrán agrupar modificaciones en un solo formato de notificación o solicitud, siempre y cuando todas se presenten al mismo tiempo y por el mismo titular, de acuerdo con los siguientes criterios generales:

a) Modificaciones de importancia menor tipo IA de una o varias autorizaciones de comercialización.

b) Modificaciones de la misma autorización de comercialización, siempre y cuando la agrupación de las mismas se encuentre dentro de los casos recogidos en el anexo III del Reglamento (CE) n.º 1234/2008 de la Comisión, de 24 de noviembre de 2008.

c) Siempre que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios previamente haya aceptado la propuesta de presentar una agrupación de modificaciones

que no esté contemplada en el anexo III del Reglamento (CE) n.º 1234/2008 de la Comisión, de 24 de noviembre de 2008.

**Artículo 47.** *Procedimiento de notificación para las modificaciones de importancia menor tipo IA y tipo IB.*

1. El procedimiento para las modificaciones de importancia menor se regirá, por lo establecido en este real decreto y por las instrucciones sobre la materia que apruebe la Comisión Europea y/o la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

2. Para las modificaciones de importancia menor tipo IA, el titular presentará en cualquier momento dentro de los 12 meses siguientes a la aplicación de la modificación una notificación a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios con la información enumerada en el anexo IV del Reglamento (CE) n.º 1234/2008 de la Comisión, de 24 de noviembre de 2008, y en las instrucciones que la Comisión Europea y/o la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios elaboren al respecto.

No obstante lo anterior, la notificación se presentará inmediatamente tras la aplicación de la modificación, en el caso de modificaciones de importancia menor que requieran notificación inmediata (tipo IAin) para la supervisión continua del medicamento en cuestión.

3. En un plazo de 30 días naturales tras la recepción de una notificación válida de una modificación tipo IA, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios comunicará al titular la aceptación o no de la modificación, realizando al mismo tiempo, de oficio, la actualización de las autorizaciones de comercialización, si procede. De no producirse dicha comunicación, podrá considerarse aceptada la modificación.

Las modificaciones tipo IA no necesitan la aprobación previa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para su aplicación.

Si una modificación tipo IA es rechazada, el titular deberá cesar inmediatamente en la aplicación de la misma, una vez recibida la comunicación motivada de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

4. Para las modificaciones de importancia menor tipo IB, el titular presentará una notificación a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios con la información enumerada en el anexo IV del Reglamento (CE) n.º 1234/2008 de la Comisión, de 24 de noviembre de 2008, y en las instrucciones que la Comisión Europea y/o la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios elaboren al respecto.

En un plazo de 30 días naturales tras la recepción de una notificación válida de una modificación tipo IB, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios comunicará al titular la aceptación o no de la modificación propuesta. De no producirse dicha comunicación, se presumirá que la modificación propuesta ha sido aceptada.

5. En caso de no ser aceptada la modificación tipo IB propuesta, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios comunicará al solicitante los motivos de la no aceptación y le otorgará un plazo de 30 días naturales para la subsanación de las deficiencias.

Recibidas las aclaraciones presentadas por el titular, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios dispondrá de un nuevo plazo de 30 días naturales para finalizar el procedimiento.

La no presentación de las aclaraciones o la presentación de las mismas fuera del plazo establecido para ello, dará lugar a la no aceptación de la modificación propuesta.

6. Cuando la modificación tipo IB no haya sido aceptada, se comunicará al titular los motivos del rechazo.

7. Cuando la aceptación de la modificación tipo IB conlleve la modificación de la autorización de comercialización, ésta se realizará de oficio en un plazo no superior a 6 meses.

**Artículo 48.** *Procedimiento para las modificaciones de importancia mayor tipo II.*

1. El procedimiento para las modificaciones de importancia mayor tipo II se regirá, por lo establecido en este real decreto y por las instrucciones sobre la materia que apruebe la Comisión Europea y/o la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

2. El titular presentará a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios una solicitud de modificación con la información enumerada en el anexo IV del Reglamento

(CE) n.º 1234/2008 de la Comisión, de 24 de noviembre de 2008, y en las instrucciones que la Comisión Europea y/o la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios elaboren al respecto.

3. Tras la recepción de una solicitud válida, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en un plazo de 60 días naturales elaborará un informe de evaluación y comunicará al titular el resultado de la evaluación.

4. En caso de que el resultado de la evaluación fuera desfavorable, y en todo caso, antes de la finalización del plazo establecido en el párrafo anterior, se podrá requerir al titular la presentación de aclaraciones, lo que dará lugar a la suspensión del procedimiento por un plazo máximo de 60 días naturales.

La no presentación de las aclaraciones o la presentación de las mismas fuera del plazo establecido para ello, dará lugar a la no aceptación de la modificación propuesta.

Recibidas las aclaraciones presentadas por el titular, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios dispondrá de un plazo de 60 días naturales para emitir una propuesta de resolución positiva o negativa que comunicará al titular.

5. En el caso de propuesta de resolución positiva que conlleve la modificación de la autorización de comercialización, se abrirá un periodo de 30 días naturales para que el titular remita los textos definitivos objeto de la modificación y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios acepte dichos textos. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios dispondrá de un plazo no superior a dos meses para emitir el documento de resolución.

La no presentación de los textos definitivos o su presentación fuera del plazo establecido, o, en su caso, la no aceptación de los textos presentados por el titular, dará lugar a la emisión de una resolución negativa motivada, por la que se denegará la modificación de la autorización de comercialización solicitada.

6. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios notificará al titular la resolución definitiva, con indicación de los recursos que contra la misma procedan.

Transcurrido el plazo máximo para la resolución del procedimiento, sin haberse notificado la resolución, el solicitante podrá entender desestimada su solicitud.

7. El periodo de 60 días naturales para la elaboración del informe de evaluación se podrá ampliar hasta 90 días naturales para el caso de las modificaciones contempladas en el anexo V, parte I y será de 90 días naturales para las modificaciones contempladas en la parte II de dicho anexo del Reglamento (CE) n.º 1234/2008 de la Comisión, de 24 de noviembre de 2008. Asimismo, se podrá reducir a 30 días naturales en las modificaciones de carácter urgente o que resulten de las decisiones del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Veterinario.

#### **Artículo 49. Modificaciones especiales.**

Tendrán la consideración de modificaciones especiales las siguientes:

1. Modificaciones urgentes por razones de seguridad.

a) Cuando se tenga conocimiento de una nueva información que indique un riesgo importante para la salud pública asociada al uso del medicamento o tenga un impacto relevante en la seguridad del mismo, se podrá realizar un cambio provisional y urgente de la información del medicamento que afectará especialmente a algunos de los siguientes datos de la ficha técnica: indicaciones, posología, tiempos de espera, impacto medio ambiental, contraindicaciones o advertencias, precauciones especiales de empleo y reacciones adversas.

b) En el caso de que por motivos de seguridad se haga necesaria la modificación urgente de las condiciones de autorización de un medicamento, el titular solicitará dicha modificación a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, acompañando la siguiente documentación:

1.º Informe sobre los riesgos detectados que hacen necesaria la modificación.

2.º Propuesta de modificación de la ficha técnica y prospecto.

3.º Propuesta de información a los profesionales sanitarios.

4.º Propuesta de actuaciones complementarias, así como cualquier otra información que se considere necesaria para la aplicación efectiva de la modificación.

Si la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios no formula objeción alguna dentro del siguiente día hábil a la recepción de la información, las modificaciones urgentes por razones de seguridad se considerarán aceptadas de forma provisional. El titular de la autorización de comercialización solicitará la modificación de la ficha técnica en un plazo no superior a los 15 días naturales siguientes a partir de la fecha de aceptación.

c) En el caso de que la modificación urgente por razones de seguridad venga impuesta por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, el titular estará obligado a presentar una solicitud de modificación de forma inmediata y en un plazo no superior a los 15 días naturales siguientes a la recepción de la notificación de la Agencia.

d) En los dos supuestos anteriores, el plazo y los términos de la información a los profesionales sanitarios, así como la aplicación efectiva de la modificación por parte del titular, incluyendo los cambios en el material de acondicionamiento, se acordarán con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

e) Cuando se trate de productos autorizados por el procedimiento de reconocimiento mutuo o descentralizado, se tendrán en cuenta los mecanismos de armonización que se establezcan a tal efecto en la Unión Europea a través de las directrices correspondientes.

f) La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios comunicará las modificaciones urgentes por razones de seguridad a las autoridades sanitarias de las comunidades autónomas, a los profesionales sanitarios y, en su caso, a los ciudadanos, siguiendo los procedimientos que se establecen en la normativa sobre farmacovigilancia.

#### 2. Modificación de la autorización por razones de interés general.

a) La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios por razones de interés público, defensa de la salud pública o de la sanidad animal, podrá modificar las condiciones de dispensación y/o prescripción de un medicamento.

b) Este procedimiento se tramitará con audiencia al interesado y el plazo máximo para la notificación de la resolución será de 90 días naturales. Asimismo será preceptivo el dictamen del Comité de Evaluación de Medicamentos de Uso Veterinario.

c) En caso de que el procedimiento se base en motivos de seguridad del medicamento, el procedimiento se tramitará de acuerdo con lo establecido en la normativa específica sobre farmacovigilancia.

#### **Artículo 49 bis.** *Extensión de la autorización de comercialización.*

La extensión de la autorización de comercialización se evaluará siguiendo el procedimiento seguido por la autorización de comercialización inicial a la que hace referencia.

A la extensión de línea se le otorgará una nueva autorización de comercialización, o bien se incluirá en dicha autorización de comercialización.

#### **Artículo 50.** *Cambio de titular del medicamento.*

1. El cambio de titular de la autorización de comercialización del medicamento está sometido a autorización por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

2. Las modificaciones de la autorización del medicamento que sean consecuencia del cambio de titular, se registrarán por el procedimiento establecido para las modificaciones.

### CAPÍTULO VII

#### **Procedimientos para la suspensión y revocación de la autorización**

#### **Artículo 51.** *Causas de suspensión, revocación y retirada del mercado.*

1. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá acordar la suspensión o revocación de la autorización de un medicamento veterinario cuando:

a) la evaluación beneficio-riesgo del medicamento veterinario en las condiciones de empleo autorizadas no sea favorable, teniendo especialmente en cuenta los beneficios en materia de sanidad animal y bienestar de los animales, así como la seguridad de los

consumidores, cuando la autorización se refiera a medicamentos veterinarios de uso zootécnico;

b) el efecto terapéutico del medicamento veterinario falte en la especie animal sometida al tratamiento;

c) el medicamento veterinario no tenga la composición cualitativa y cuantitativa declarada, o cuando se incumplan las garantías de calidad o cuando no se ejecuten los controles de calidad exigidos;

d) el tiempo de espera indicado sea insuficiente para que los productos alimenticios procedentes del animal tratado no contengan residuos que puedan presentar peligros para la salud del consumidor;

e) el medicamento veterinario sea presentado para una utilización prohibida en virtud de otras disposiciones comunitarias;

f) la información que figure en el expediente sea incorrecta o incumpla la normativa de aplicación en la materia;

g) los controles practicados al medicamento veterinario y/o sus componentes o a los productos intermedios de la fabricación no hayan sido efectuados según los métodos que establezca la autorización de comercialización;

h) hubiese una modificación de los anexos del Reglamento (CEE) número 2377/1990 del Consejo, de 26 de junio de 1990, y el titular de la autorización de comercialización no adoptara las medidas necesarias para modificar la autorización de comercialización, en un plazo máximo de 60 días a partir de la publicación de dicha modificación en el Diario Oficial de la Unión Europea;

i) por incumplimiento de las normas relativas al etiquetado y prospecto;

j) por cualquier otra causa que suponga un riesgo previsible para la salud o seguridad de las personas, animales o para el medio ambiente.

2. Sin perjuicio de lo establecido en el artículo 99 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá suspender cautelarmente y retirar del mercado los medicamentos que corresponda, cuando concurren las causas previstas en las letras a), b), c), d) y g), del apartado anterior.

3. No obstante, cuando un marco normativo comunitario se halle aún en vías de adopción, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá denegar la autorización de un medicamento veterinario, si dicha medida fuese necesaria para garantizar la protección de la salud pública, de los consumidores o de la sanidad animal.

#### **Artículo 52.** *Procedimiento de suspensión y revocación de oficio.*

1. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá suspender o revocar la autorización de un medicamento, por las causas previstas en el artículo anterior, previo informe del comité competente. En el supuesto de la suspensión de la autorización de comercialización, esta no interrumpirá el plazo previsto en los apartados 3 y 4 del artículo 27.

2. El procedimiento se incoará mediante acuerdo de iniciación y audiencia al interesado, y se dictará resolución que se notificará al interesado en el plazo máximo de seis meses, indicando los recursos procedentes.

3. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios notificará a la Agencia Europea de Medicamentos las resoluciones de suspensión, revocación y modificación de las condiciones de la autorización que se consideren relevantes.

#### **Artículo 53.** *Procedimiento de suspensión y revocación a instancia de parte.*

1. Cuando el titular de una autorización de un medicamento pretenda suspender o cesar la comercialización del mismo, deberá notificarlo a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, al menos dos meses antes de la fecha en la que tenga previsto retirar el medicamento del mercado, motivando esa solicitud. En el supuesto de la suspensión de la autorización de comercialización, ésta no interrumpirá el plazo previsto en los apartados 3 y 4 del artículo 27.

2. No obstante lo anterior, cuando concurren razones de salud o de interés sanitario, o se pueda originar vacío terapéutico, la Agencia Española de Medicamentos y Productos



Sanitarios mantendrá la validez de la autorización y exigirá la comercialización efectiva del medicamento.

## CAPÍTULO VIII

### Procedimientos comunitarios

**Artículo 54.** *Definiciones y requisitos generales de los procedimientos comunitarios.*

1. Se entiende por reconocimiento mutuo, el procedimiento comunitario establecido para la concesión de una autorización de comercialización de un medicamento en más de un Estado miembro, cuando el medicamento ya ha sido evaluado y autorizado en alguno de los Estados miembros.

2. Se entiende por descentralizado, el procedimiento comunitario establecido para la concesión de una autorización de comercialización de un medicamento en más de un Estado miembro cuando el medicamento no disponga de una autorización en ningún Estado miembro de la Unión Europea en el momento de la solicitud.

3. Ambos procedimientos exigen al solicitante presentar una solicitud basada en un expediente idéntico en todos los Estados miembros implicados en el procedimiento. El expediente incluirá la información y documentos referidos en la sección primera del capítulo II.

Los documentos presentados incluirán una lista de los Estados miembros afectados por la solicitud.

**Artículo 55.** *Procedimiento de reconocimiento mutuo.*

1. Cuando el titular de un medicamento ya autorizado en España pretenda solicitar la autorización del mismo en otro u otros Estados miembros, España podrá actuar como Estado miembro de referencia en el procedimiento.

2. En el caso de que España actúe como Estado miembro de referencia, el titular de la autorización de comercialización solicitará a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios que elabore un informe de evaluación del medicamento o que actualice el informe de evaluación existente para ese medicamento.

3. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios elaborará o actualizará dicho informe en el plazo de 90 días naturales a partir de la recepción de una solicitud válida.

4. El informe de evaluación, así como la ficha técnica del medicamento autorizado, el etiquetado y el prospecto, se enviarán a los Estados miembros afectados y al solicitante.

5. En un plazo de 90 días, a partir de la recepción de los documentos a que se refiere el apartado anterior, los Estados miembros concernidos aprobarán los documentos remitidos por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, informándola de su aceptación. La Agencia procurará lograr el acuerdo general y finalizará el procedimiento e informará de ello al solicitante. En el plazo de 30 días, todos los Estados miembros implicados deberán resolver de conformidad con el acuerdo general.

6. Cuando se presente ante la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios una solicitud de autorización de comercialización de un medicamento autorizado en otro Estado miembro, se le aplicará el procedimiento de reconocimiento mutuo, entendiéndose que España es Estado miembro concernido en el procedimiento. En este caso se aplicará el procedimiento descrito anteriormente, a partir de la documentación remitida por el Estado miembro que actúe como Estado miembro de referencia, de acuerdo con lo dispuesto en el apartado anterior.

**Artículo 56.** *Procedimiento descentralizado.*

1. Cuando se pretenda conseguir una autorización de comercialización de un medicamento en más de un Estado miembro, el solicitante deberá pedir a uno de ellos que actúe como Estado miembro de referencia.

2. Cuando España actúe como Estado miembro de referencia, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios preparará un proyecto de informe de evaluación, un proyecto de ficha técnica y un proyecto de etiquetado y prospecto, en un plazo de 120 días

naturales a partir de la recepción de una solicitud válida, y los enviará al resto de los Estados miembros afectados y al solicitante.

3. En un plazo de 90 días, a partir de la recepción de los documentos a que se refiere el apartado anterior, los Estados miembros concernidos aprobarán los documentos remitidos por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, informándola de su aceptación. La Agencia procurará lograr el acuerdo general y finalizará el procedimiento e informará de ello al solicitante. En el plazo de 30 días todos los Estados miembros implicados deberán resolver de conformidad con el acuerdo general.

4. Cuando en un procedimiento descentralizado sea otro Estado el que actúe como Estado miembro de referencia, estando España implicada como Estado concernido, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios aplicará el procedimiento descrito anteriormente, a partir de la documentación remitida por el Estado miembro de referencia, de acuerdo con lo dispuesto en el apartado anterior.

**Artículo 57.** *Discrepancia en las decisiones y procedimiento de arbitraje.*

1. Cuando en un procedimiento comunitario España, como Estado miembro concernido, no pueda aprobar en el plazo de 90 días naturales previsto en los artículos 55.5 y 56.3 el informe de evaluación, el resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto por considerar que existe un riesgo potencial grave para la salud pública, motivará su decisión de forma detallada y comunicará sus razones al Estado miembro de referencia y a los demás estados miembros concernidos.

2. En el caso de que España sea Estado miembro de referencia y reciba una comunicación de desacuerdo de otro Estado miembro, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios comunicará el desacuerdo a los demás Estados miembros concernidos y al solicitante.

Así mismo, comunicará inmediatamente los motivos de desacuerdo al Grupo de coordinación, para examinar las cuestiones relacionadas con la autorización de comercialización de medicamentos en dos o más Estados miembros.

3. Todos los Estados miembros implicados en el procedimiento procurarán ponerse de acuerdo en el marco del Grupo de coordinación, sobre las medidas que deban adoptarse. Ofrecerán al solicitante la posibilidad de emitir consideraciones oralmente o por escrito.

Si en el plazo de 60 días a partir de la comunicación al Grupo de coordinación, los Estados miembros llegan a un acuerdo, el Estado miembro de referencia, en su caso la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, procurará lograr el acuerdo general y finalizará el procedimiento e informará de ello al solicitante.

4. Si en el plazo establecido en el apartado anterior los Estados miembros no llegan a un acuerdo, el Estado miembro de referencia, en su caso la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, informará a la Agencia Europea de Medicamentos con el fin de iniciar el procedimiento de arbitraje, remitiendo una descripción pormenorizada de las cuestiones sobre las que los Estados miembros no han podido alcanzar un acuerdo y los motivos de su desacuerdo. Se enviará al solicitante una copia de esta información, el cual deberá remitir sin demora una copia del expediente a la Agencia Europea de Medicamentos.

5. No obstante lo anterior, en el caso de que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios haya aprobado el informe de evaluación, la ficha técnica, el etiquetado y el prospecto, podrá, a petición del solicitante, autorizar la comercialización del medicamento previa a la decisión de la Comisión Europea. En este caso la autorización se concederá a reserva del resultado del referido procedimiento de arbitraje.

**Artículo 58.** *Armonización de las autorizaciones comunitarias.*

1. Cuando un mismo medicamento haya sido objeto de diferentes solicitudes de autorización y los Estados miembros hayan adoptado decisiones discrepantes en relación con la autorización, suspensión o revocación, España, cualquier Estado miembro, la Comisión, el solicitante o el titular de la autorización podrá dirigirse al Comité de Medicamentos Veterinarios de la Agencia Europea de Medicamentos a fin de que se aplique el procedimiento de arbitraje.

2. A fin de fomentar la armonización de los medicamentos autorizados en la Unión Europea, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios remitirá anualmente al Grupo de coordinación una lista de los medicamentos para los cuales considere que deben elaborarse fichas técnicas armonizadas. Este Grupo de coordinación tendrá en cuenta las diferentes propuestas presentadas por todos los Estados miembros y remitirá una lista a la Comisión Europea para su armonización.

**Artículo 59.** *Decisiones de interés comunitario.*

1. En casos específicos en los que estén en juego los intereses de la Unión Europea, cualquier Estado miembro, en su caso la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, la Comisión, el solicitante o el titular de la autorización recurrirán al Comité de Medicamentos Veterinarios de la Agencia Europea de Medicamentos, para que aplique el procedimiento de arbitraje, antes de que se adopte una decisión sobre una solicitud de autorización, sobre una suspensión o revocación de una autorización o de cualquier otra modificación, especialmente para los casos relativos a nueva información de seguridad basada en la farmacovigilancia del medicamento. A dicha petición deberá acompañarse toda la información disponible.

De lo anterior, se informará al solicitante o al titular de la autorización, cuando la Comisión o cualquier Estado miembro recurran al Comité de Medicamentos Veterinarios de la Agencia Europea de Medicamentos.

2. Cuando el recurso al Comité de Medicamentos Veterinarios de la Agencia Europea de Medicamentos se refiera a una serie de medicamentos o una categoría terapéutica, la Agencia Europea de Medicamentos podrá limitar el procedimiento a una parte específica de la autorización.

3. Cuando la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios considere que la modificación de los términos de una autorización de comercialización concedida según lo dispuesto en este capítulo, o su suspensión o retirada, son necesarias para proteger la salud pública, someterá sin demora el asunto a la Agencia Europea de Medicamentos para que se adopte una decisión comunitaria.

4. En casos excepcionales, cuando sea indispensable una acción urgente para proteger la salud pública, y hasta que se tome una decisión definitiva, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá suspender la comercialización y la utilización en España del medicamento de que se trate. Esta medida será comunicada al día siguiente a la Comisión y a los demás Estados miembros.

## CAPÍTULO IX

### Farmacovigilancia veterinaria

**Artículo 60.** *Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos veterinarios.*

1. El Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos veterinarios, reunirá la información pertinente para la supervisión de los medicamentos veterinarios y cualquier sospecha de reacción adversa en los animales y las personas, y efectuará la evaluación científica de dicha información.

2. Esta información se examinará teniendo en cuenta los datos disponibles relativos a la venta y prescripción de los medicamentos veterinarios.

3. El Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos veterinarios tendrá en cuenta cualquier información disponible sobre la falta de la eficacia esperada, el uso no contemplado, las investigaciones sobre la validez del tiempo de espera y los posibles problemas ambientales derivados del uso del medicamento veterinario, interpretados conforme a las orientaciones que se establezcan en el ámbito de la Unión Europea que puedan repercutir en la evaluación de sus beneficios y riesgos. Para armonizar la recogida y la gestión de la información la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá:

a) Establecer requisitos específicos a los veterinarios y a otros profesionales sanitarios, especialmente en relación con la notificación de presuntas reacciones adversas graves o inesperadas en animales y de presuntas reacciones adversas en personas.

b) Elaborar orientaciones específicas dirigidas a los titulares de las autorizaciones de comercialización sobre la recogida de datos, su verificación y la presentación de informes.

**Artículo 61.** *Fuentes de información en farmacovigilancia veterinaria.*

La información sobre los riesgos asociados a los medicamentos veterinarios puede proceder de las siguientes fuentes:

- a) Notificación de presuntas reacciones adversas por parte de veterinarios, médicos, farmacéuticos y demás profesionales sanitarios.
- b) Notificación de presuntas reacciones adversas por parte de los titulares de las autorizaciones de comercialización.
- c) Notificación de presuntas reacciones adversas por parte de propietarios de animales o de ganaderos.
- d) Informes periódicos de seguridad.
- e) Estudios de supervisión posteriores a la autorización de comercialización.
- f) Bases de datos sanitarias.
- g) Informes pre-clínicos de experimentación animal e informes de los ensayos clínicos de un medicamento veterinario o de una sustancia activa.
- h) Informaciones relacionadas con la fabricación, conservación, distribución, prescripción, dispensación, venta, administración y hábitos de utilización en los animales de un medicamento veterinario o sustancia activa.
- i) Publicaciones de la literatura científica.
- j) Otras fuentes de información, tales como las relativas al uso incorrecto y abuso de los medicamentos, que pueda repercutir sobre la evaluación de los beneficios y riesgos de los medicamentos veterinarios.
- k) El Ministerio de Medio Ambiente, y Medio Rural y Marino, así como, otras autoridades y organismos nacionales e internacionales.

**Artículo 62.** *Agentes del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos veterinarios.*

1. El Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos veterinarios está integrado por:

- a) La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
- b) Las comunidades autónomas.
- c) Los profesionales sanitarios.

2. El Comité Técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos veterinarios, como órgano colegiado integrado por representantes de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, del Ministerio de Medio Ambiente, y Medio Rural y Marino y de las comunidades autónomas, unificará los criterios de funcionamiento y evaluará las señales detectadas por el Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos veterinarios.

Mediante orden ministerial se desarrollará la composición, funciones y funcionamiento de dicho comité de acuerdo con lo dispuesto para los órganos colegiados en la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común.

**Artículo 63.** *Funciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.*

Son funciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios:

- a) Planificar, coordinar, evaluar y desarrollar el Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos veterinarios, así como las tareas de su Comité Técnico, conforme a las «Buenas Prácticas de Farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos veterinarios» que elabore dicho Comité Técnico y publique la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
- b) Participar, junto con la Agencia Europea de Medicamentos, la Comisión Europea y el resto de Estados miembros, en el establecimiento de una red informática para intercambiar información sobre farmacovigilancia de los medicamentos veterinarios.

c) Adoptar las medidas adecuadas para alentar la notificación de cualquier presunta reacción adversa a un medicamento veterinario.

d) Desarrollar y gestionar la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos veterinarios, que posibilite el acceso de forma electrónica a la información recogida por dicho Sistema, asegurando en todo momento su disponibilidad y actualización, vigilando su seguridad y garantizando la confidencialidad de los datos y su integridad durante los procesos de transferencias de datos.

e) Actuar como interlocutor del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos veterinarios con los titulares de autorizaciones de comercialización de medicamentos, profesionales sanitarios y, en su caso, con los propietarios de los animales y los ganaderos.

f) Poner a disposición del titular de la autorización de comercialización inmediatamente, y en un plazo no superior a los 15 días naturales siguientes a su notificación, los informes sobre las presuntas reacciones adversas graves en animales y reacciones adversas en personas que se hayan producido en España. Cualquier otra información de farmacovigilancia veterinaria no contemplada en el párrafo anterior, tendrá que solicitarse expresamente por el interesado.

g) Transmitir a la Agencia Europea de Medicamentos y a los Estados miembros inmediatamente, y en cualquier caso dentro de los quince días naturales siguientes a su recepción, las notificaciones sobre sospechas de reacciones adversas graves en animales y personas, que se hayan producido en España. Dicha comunicación se efectuará a través de la red de proceso de datos que la Agencia Europea de Medicamentos establecerá en colaboración con los Estados miembros y la Comisión.

h) Instruir los procedimientos derivados de las infracciones relacionadas con la farmacovigilancia de los medicamentos cuando corresponda a la Administración General del Estado.

i) Realizar estudios farmacoepizootiológicos y otras investigaciones para evaluar los perfiles de eficacia y seguridad de los medicamentos veterinarios.

j) Poner en marcha las estrategias necesarias para prevenir, en lo posible, los riesgos asociados a la utilización de medicamentos veterinarios ya comercializados.

k) Gestionar los fondos destinados a las actividades de farmacovigilancia veterinaria, al funcionamiento de las redes de comunicación y a la supervisión del mercado que sea de su competencia, que estarán bajo su control permanente con el fin de garantizar su independencia.

l) Establecer los instrumentos necesarios para informar a los facultativos de los riesgos relevantes asociados al uso de los medicamentos veterinarios.

m) Las previstas en esta materia por el Real Decreto 520/1999, de 26 de marzo, por el que se aprueba el Estatuto de la Agencia Española del Medicamento.

n) Cualquier otra función que pueda resultar necesaria en el ámbito de la farmacovigilancia veterinaria y que deba ser ejercida por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

**Artículo 64.** *Participación de las comunidades autónomas en el Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos veterinarios.*

1. A los órganos competentes de las comunidades autónomas, les corresponde colaborar con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en la promoción en su ámbito territorial de los programas de notificación de presuntas reacciones adversas, de acuerdo con los criterios que se establezcan por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

2. Asimismo, deberán registrar en la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos veterinarios, en el plazo máximo de 20 días naturales desde su recepción, las notificaciones de presuntas reacciones adversas de las que hubieran tenido conocimiento, excepto en el caso de las presuntas reacciones adversas graves y las reacciones en las personas, que deberán registrarse en el plazo máximo de 10 días naturales desde su recepción.

3. Colaborar en las actividades relativas a farmacovigilancia veterinaria que se requieran.

**Artículo 65.** *Obligaciones de los profesionales sanitarios.*

Los veterinarios, médicos, farmacéuticos y demás profesionales sanitarios tienen la obligación de:

- a) Colaborar en el Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos veterinarios, especialmente cuando se trate de reacciones adversas graves o inesperadas o cuando tal comunicación sea una condición que figure en la autorización de comercialización.
- b) Notificar toda sospecha de reacción adversa de la que tengan conocimiento durante su práctica habitual y enviarla lo más rápidamente posible a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios o al titular de la autorización de comercialización del producto, mediante el formulario que se estableció.
- c) Conservar la documentación clínica de las presuntas reacciones adversas a medicamentos, con el fin de completar o realizar el seguimiento, en caso necesario.
- d) Cooperar con los técnicos del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos veterinarios, proporcionando la información necesaria que éstos les soliciten para ampliar o completar la información sobre la presunta reacción adversa.
- e) Mantenerse informados sobre los datos de eficacia y seguridad de los medicamentos que habitualmente prescriban, dispensen o administren, según los casos.
- f) Colaborar con los responsables de farmacovigilancia de los titulares de autorizaciones de comercialización, aportándoles la información que le soliciten, para su posterior notificación al Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos veterinarios.
- g) Colaborar con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, en calidad de expertos, en la evaluación de los problemas de eficacia y seguridad de los medicamentos.

**Artículo 66.** *Obligaciones de los titulares de las autorizaciones de comercialización.*

El titular de la autorización de comercialización de un medicamento veterinario:

- a) Conservará registros detallados de todas las presuntas reacciones adversas que se produzcan dentro de Unión Europea o en un tercer país. Salvo imposibilidad técnica, estas reacciones se comunicarán en forma de notificación por vía electrónica y de conformidad con las orientaciones que se establezcan.
- b) Tendrá a su disposición, de manera permanente y continua, a una persona adecuadamente cualificada responsable en materia de farmacovigilancia veterinaria, que deberá residir en la Unión Europea.
- c) Registrará y notificará electrónicamente a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios rápidamente, y en un plazo no superior a los 15 días siguientes a la recepción de la información, cualquier presunta reacción adversa grave en animales y cualquier presunta reacción adversa en personas ocurrida en España que se le haya comunicado en relación con el uso del medicamento veterinario.  
Asimismo, registrará y notificará electrónicamente a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios rápidamente, y a más tardar dentro de los 15 días siguientes a la recepción de la información, cualquier otra presunta reacción adversa grave en animales y cualquier presunta reacción adversa en personas ocurrida en España relacionada con el uso del medicamento veterinario, de las que pueda presumirse razonablemente que tenga conocimiento.
- d) Utilizará una terminología médica veterinaria internacionalmente aceptada para la transmisión de los informes sobre las presuntas reacciones adversas, de acuerdo con las orientaciones establecidas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
- e) Garantizará que todas las presuntas reacciones adversas graves e inesperadas en animales, reacciones adversas en personas y sospechas de transmisiones de un agente infeccioso mediante un medicamento veterinario que se produzcan en el territorio de un tercer país, sean notificadas rápidamente y, a más tardar dentro de los 15 días siguientes a la recepción de la información, de manera electrónica a la Agencia Española de medicamentos y Productos Sanitarios. En el caso que se comunicara en el formato electrónico estándar europeo a la Agencia Europea de Medicamentos se considerará como notificada a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

f) Garantizar, en el caso de los medicamentos cuyo Estado miembro de referencia sea España, que se hayan autorizado por el procedimiento de reconocimiento mutuo, o descentralizado, o que hayan sido objeto de decisión comunitaria, que todas las sospechas de reacciones adversas graves en animales y reacciones adversas en personas que se produzcan fuera de España, pero en el territorio de la Unión Europea se comuniquen en formato y a los intervalos que indique la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, para su análisis y seguimiento de estas reacciones adversas para toda la Unión Europea. Cuando las notificaciones contempladas en este apartado se realicen en el formato electrónico, se considerará notificada a España toda reacción adversa que sea enviada a la base de datos de la Agencia Europea de Medicamentos o a la autoridad competente del Estado miembro correspondiente, si ocurre dentro de la Unión Europea, no siendo necesaria la notificación específica a España.

g) Salvo que se hayan establecido otros requisitos como condición para la concesión de la autorización de comercialización, o se establezcan con posterioridad, las notificaciones de todas las reacciones adversas deberán presentarse a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en forma de informe periódico de seguridad, inmediatamente cuando ésta lo solicite, o, como mínimo, cada seis meses a partir de la autorización de comercialización y hasta su comercialización. Los informes periódicos de seguridad también deberán presentarse con carácter inmediato cuando se soliciten o, como mínimo, cada seis meses durante los dos primeros años posteriores a la comercialización inicial y anualmente durante los dos años siguientes. A partir de ese momento, los informes se presentarán cada tres años, o con carácter inmediato cuando se soliciten. Los informes periódicos de seguridad irán acompañados de una evaluación científica de la relación beneficio/riesgo del medicamento veterinario. Los informes periódicos de seguridad se presentarán de acuerdo con las directrices del Volumen 9 de las Normas sobre medicamentos en la Unión Europea.

h) Tras la concesión de una autorización de comercialización, el titular podrá solicitar la modificación de los períodos considerados en la letra g) de este artículo, conforme al procedimiento establecido en la reglamentación comunitaria relativa a las modificaciones de las condiciones de autorización de un medicamento.

i) No podrá comunicar al público datos sobre cuestiones de farmacovigilancia relativos a su medicamento veterinario sin comunicarlo antes o simultáneamente a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. En cualquier caso, el titular de la autorización de comercialización se cerciorará de que la información se presente de manera objetiva y no sea engañosa.

j) Realizar un seguimiento de la bibliografía científica mundial, con el fin de identificar los casos publicados de reacciones adversas en los que existan sospechas razonables de que el causante es un principio activo de un medicamento de cuya autorización de comercialización en España sea titular. Estos casos se comunicarán de conformidad con los criterios especificados en este artículo.

k) Realizar, cuando se precise, estudios de supervisión posterior a la concesión de la autorización para confirmar, cuantificar o caracterizar riesgos potenciales, o bien aportar información científica nueva sobre la relación beneficio/riesgo de los medicamentos veterinarios autorizados en España.

l) Realizar una evaluación continua de la relación beneficio/riesgo de los medicamentos veterinarios que tenga autorizados en España y comunicar inmediatamente a la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios toda aquella nueva información que pueda influir en la evaluación global de la relación beneficio/riesgo o bien pueda requerir la modificación de la ficha técnica, prospecto o ambos.

m) Informar a los profesionales sanitarios de nuevos datos relativos a aspectos de eficacia o seguridad de un medicamento, cuando a criterio de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios se considere necesario. Se deberá acordar previamente el texto con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, indicando la naturaleza de la información que contiene.

**Artículo 67.** *Persona responsable de farmacovigilancia veterinaria del titular de la autorización de comercialización.*

Esta persona cualificada, prevista en el artículo 66.b), será responsable de:

a) Crear y mantener un sistema para recopilar y tratar la información sobre las presuntas reacciones adversas señaladas al personal de la empresa, incluidos sus representantes, con el fin de que sea accesible al menos en un lugar en la Unión europea.

b) Preparar para las autoridades competentes los informes que le sean requeridos.

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

d) Facilitar a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios cualquier otra información de interés para la evaluación de los beneficios y riesgos asociados a un medicamento veterinario, incluida la información adecuada sobre estudios de supervisión posteriores a la autorización de comercialización.

**Artículo 68.** *Modificaciones de las condiciones de autorización de oficio.*

1. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, podrá modificar y restringir las condiciones de autorización de un medicamento veterinario relativas a su composición, indicaciones, tiempos de espera o información sobre reacciones adversas o establecer alguna reserva en las condiciones de autorización, cuando sea necesario por razones de interés público o defensa de la salud o la seguridad de las personas o los animales.

2. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, como actuaciones previas a la iniciación del procedimiento para la modificación de las condiciones de la autorización de comercialización, solicitará dictamen al Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Veterinario.

Asimismo, solicitará al titular de la autorización de comercialización los informes, documentos o datos, referidos a algunos aspectos relativos a las condiciones de autorización del medicamento veterinario.

3. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, a la vista del informe del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Veterinario y de la documentación presentada por el titular, iniciará de oficio el procedimiento correspondiente con audiencia al interesado, dictará resolución indicando los recursos procedentes y la notificará al interesado. El plazo de duración del procedimiento será de seis meses.

4. El titular de la autorización de comercialización, deberá solicitar a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, las modificaciones establecidas en la resolución.

**Artículo 69.** *Comunicación al Ministerio de Medio Ambiente, y Medio Rural y Marino, a las comunidades autónomas, profesionales sanitarios y ciudadanos.*

1. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios informará al Ministerio de Medio Ambiente, y Medio Rural y Marino, a las comunidades autónomas y a otros organismos y organizaciones responsables de carácter público o privado, de la adopción de las medidas que, por su relevancia, deban darse a conocer a los profesionales sanitarios.

Las comunidades autónomas difundirán dicha información entre los profesionales sanitarios que, tanto en el sector público como en el privado, ejercen su actividad en su ámbito territorial.

2. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y las comunidades autónomas harán llegar a los ciudadanos, en forma apropiada, información sobre los riesgos de los medicamentos que puedan tener implicaciones relevantes para su salud.

**Artículo 70.** *Estudios posautorización.*

1. Los estudios posautorización deberán tener como finalidad complementar la información obtenida durante el desarrollo clínico de los medicamentos veterinarios previo a su autorización de comercialización. No se planificarán, realizarán o financiarán estudios postautorización con la finalidad de promover la prescripción de los medicamentos veterinarios.



2. Los estudios posautorización se llevarán a cabo de acuerdo con las condiciones que establezca la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

3. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios mantendrá un registro de los estudios postautorización. A tal efecto, el promotor del estudio deberá remitir a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios una copia del protocolo del estudio, comunicar el inicio efectivo del estudio y remitir los informes de seguimiento y el informe final.

**Disposición adicional primera.** *Exención del requisito de la prescripción veterinaria para medicamentos destinados a animales productores de alimentos.*

Todos los medicamentos veterinarios destinados a animales productores de alimentos de consumo humano, estarán sometidos a prescripción veterinaria desde la entrada en vigor de este real decreto. Para los medicamentos veterinarios que cumplan las condiciones de exención de esta obligación, prevista en el artículo 24, deberán solicitar la correspondiente solicitud de modificación de las condiciones autorización en la que justifique que el medicamento cumple con dichas condiciones.

**Disposición adicional segunda.** *Acceso del Ministerio de Medio Ambiente, y Medio Rural y Marino a las bases de datos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.*

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios facilitará el acceso al Ministerio de Medio Ambiente, y Medio Rural y Marino a sus bases de datos relacionadas con los procedimientos de autorización de medicamentos veterinarios.

**Disposición adicional tercera.** *Disponibilidad de medicamentos.*

El Ministerio de Medio Ambiente, y Medio Rural y Marino y el Ministerio de Sanidad y Consumo, en el ámbito de sus respectivas competencias, promoverán la disponibilidad de medicamentos veterinarios para todas las especies ganaderas de producción de alimentos, en especial mediante acciones tendentes a favorecer, impulsar y apoyar la investigación, experimentación, desarrollo, registro y comercialización de los mismos.

A tal efecto se crea el Comité de disponibilidad de medicamentos veterinarios, como órgano colegiado, adscrito a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, para la valoración, revisión y asesoramiento en materia de disponibilidad de medicamentos veterinarios.

Mediante orden ministerial se desarrollará la composición, funciones y funcionamiento de dicho comité de acuerdo con lo dispuesto para los órganos colegiados en la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común.

**Disposición adicional cuarta.** *Código Nacional y trazabilidad de los medicamentos veterinarios.*

En un plazo de un año desde la entrada en vigor de este real decreto se deberá otorgar a todos los medicamentos que se autoricen el correspondiente Código Nacional. Respecto a los medicamentos ya autorizados se otorgarán de oficio de acuerdo con el calendario que establezca la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

El sistema de codificación que permita recuperar por medios electrónicos la información recogida en el artículo 33, será operativo una vez se dicten las normas correspondientes, que determinen el sistema que vaya a ser aplicado.

**Disposición transitoria primera.** *Adecuación de las renovaciones de las autorizaciones de comercialización.*

Los medicamentos veterinarios autorizados con anterioridad a la fecha de entrada en vigor de este real decreto, para otorgarles la autorización indefinida y que les sea de aplicación el sistema de renovación de las autorizaciones de comercialización previsto en este real decreto, deberán renovar dicha autorización, de acuerdo con las instrucciones de

ordenación del proceso que dicte la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

**Disposición transitoria segunda.** *Adecuación de la ficha técnica y el material de acondicionamiento.*

1. La ficha técnica y el material de acondicionamiento de los medicamentos veterinarios autorizados con anterioridad a la entrada en vigor de este real decreto se adaptarán a las informaciones y estructuras en él previstas, de acuerdo con el calendario estipulado para la renovación de la autorización de comercialización.

2. Las solicitudes de autorización de comercialización y las solicitudes de modificación de las condiciones de autorización que afecten a la información de la ficha técnica y al material de acondicionamiento, que se encuentren en trámite en el momento de la entrada en vigor de este real decreto, deberán adaptarse a las informaciones y estructuras en él previstas, antes de la concesión de la autorización de comercialización.

**Disposición transitoria tercera.** *Adecuación del material de acondicionamiento en los medicamentos veterinarios destinados a animales productores de alimentos de consumo humano.*

Los titulares de autorizaciones de comercialización de medicamentos veterinarios destinados a animales productores de alimentos de consumo humano, deberán, en el plazo de un año desde la entrada en vigor de este real decreto, incorporar en el material de acondicionamiento la leyenda «de uso veterinario-medicamento sujeto a prescripción veterinaria».

**Disposición derogatoria única.** *Derogación normativa.*

Quedan derogadas las disposiciones siguientes:

a) Del Real Decreto 109/1995, de 27 de enero, sobre medicamentos veterinarios, el artículo 5 del título I; el artículo 8 del capítulo I del título II, con excepción de las definiciones 10, 11, 12, 14, 16, 17 y 18; los capítulos III, IV, la sección 4.<sup>a</sup> del capítulo VI y el capítulo VIII del título II; los artículos 72 y 73 del capítulo I del título VI; el artículo 105 del capítulo I y el capítulo III del título VII, así como el anexo I.

b) El Real Decreto 110/1995, de 27 de enero, por el que se establece normas sobre medicamentos homeopáticos veterinarios.

c) El Real Decreto 1800/2003, de 26 de diciembre, por el que se regulan los gases medicinales, con excepción de los apartados 2 y 3 del artículo 4, y del capítulo III en lo que no contravenga a este real decreto.

**Disposición final primera.** *Legislación sobre productos farmacéuticos.*

Este real decreto se dicta al amparo del artículo 149.1.16.<sup>a</sup> de la Constitución Española, que atribuye al Estado la competencia exclusiva en materia de legislación sobre productos farmacéuticos.

**Disposición final segunda.** *Incorporación de derecho de la Unión Europea.*

1. Mediante este real decreto se incorpora al derecho español la Directiva 2001/82/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos veterinarios, modificada por la Directiva 2004/28/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, con excepción de los títulos IV, VI y parcialmente los títulos VIII y X.

2. Asimismo, se transpone la Directiva 2006/130/CE de la Comisión, de 11 de diciembre de 2006, por la que se aplica la Directiva 2001/82/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, en cuanto al establecimiento de criterios de excepción respecto al requisito de prescripción veterinaria para determinados medicamentos veterinarios destinados a animales productores de alimentos.

**Disposición final tercera.** *Desarrollo normativo.*

1. Se faculta a los Ministros de Sanidad y Consumo y de Medio Ambiente, y Medio Rural y Marino, para dictar las disposiciones necesarias para la aplicación y el desarrollo de este real decreto, así como a actualizar sus anexos conforme al avance de los conocimientos científicos y técnicos, de acuerdo con las orientaciones y directrices de la Unión Europea.

2. Se faculta a los Ministros de Sanidad y Consumo y de Medio Ambiente, y Medio Rural y Marino, para dictar las disposiciones necesarias para el desarrollo del artículo 6.6 de este real decreto en lo relativo a los requisitos de las solicitudes de medicamentos destinados a peces de acuario, pájaros de casas particulares, palomas mensajeras, animales de terrario, pequeños roedores, hurones y conejos utilizados únicamente como animales de compañía y no sometidos a prescripción veterinaria así como de los requerimientos específicos en el material de acondicionamiento para estos medicamentos.

**Disposición final cuarta.** *Entrada en vigor.*

El presente real decreto entrará en vigor el día siguiente al de su publicación en el «Boletín Oficial del Estado».

Dado en Madrid, el 18 de julio de 2008.

JUAN CARLOS R.

La Vicepresidenta Primera del Gobierno y Ministra de la Presidencia,  
MARÍA TERESA FERNÁNDEZ DE LA VEGA SANZ

**ANEXO I**

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

INTRODUCCIÓN Y PRINCIPIOS GENERALES

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

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

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

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

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

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

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

(8) A efectos del seguimiento de la evaluación de la relación beneficio-riesgo, deberá presentarse a la autoridad competente toda nueva información que no figure en la solicitud original y todos los datos sobre farmacovigilancia. Después de que se haya concedido la autorización de comercialización, cualquier cambio del contenido del expediente se presentará a las autoridades competentes de conformidad con los Reglamentos (CE) n.º 1084/2003 de la Comisión según establece el Capítulo VI del Real Decreto 1246/2008, de 18 de julio.

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

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

El presente anexo está dividido en cuatro títulos:

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

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

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

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

## TITULO I

### **Requisitos relativos a los medicamentos veterinarios no inmunológicos**

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

PARTE 1: RESUMEN DEL EXPEDIENTE

**A. Datos administrativos**

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

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

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

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

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

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

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

**C. Resúmenes exhaustivos y críticos**

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

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

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

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

Cuando se trate de un principio activo de un medicamento para uso humano autorizado de conformidad con lo establecido en el anexo I del Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente, el resumen

global de la calidad al que hace referencia el módulo 2, punto 2.3, de dicho anexo podrá reemplazar al resumen de la documentación relacionada con el principio activo o el producto, según proceda.

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

**Principios y requisitos básicos**

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

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

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

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

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

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

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

**A. Composición cualitativa y cuantitativa**

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

sus principios activos,

los excipientes, independientemente de su naturaleza o cantidad, incluidos colorantes, conservantes, adyuvantes, estabilizantes, espesantes, emulgentes, correctores del sabor y agentes aromáticos,

los componentes de la cobertura exterior de los medicamentos (cápsulas, cápsulas de gelatina, etc.) que vayan a ser ingeridos o administrados a los animales de otra forma.

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

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

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

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

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

### 3. Composición cuantitativa.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4. Desarrollo farmacéutico. Se explicará la elección de la composición, los componentes, el envase primario, otros envases en su caso, el envase externo si procede, la función de los excipientes en el producto terminado y el método de fabricación de este último. Esta explicación se justificará con datos científicos sobre el desarrollo farmacéutico. Deberá indicarse y justificarse la posible sobredosificación. Las características microbiológicas

(pureza microbiológica y actividad antimicrobiana) y las instrucciones de uso tendrán que ser adecuadas al uso previsto del medicamento veterinario según lo especificado en el expediente de solicitud de autorización de comercialización.

### **B. Descripción del método de fabricación**

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

La descripción del método de fabricación que, conforme a lo establecido en el artículo 6, apartado 5, letra d) del Real Decreto 1246/2008, de 18 de julio, debe acompañar a la solicitud de autorización de comercialización se redactará de forma que ofrezca una idea clara del carácter de las operaciones efectuadas. Con este fin, dicha descripción deberá incluir, como mínimo:

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

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

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

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

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

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

### **C. Control de los materiales de partida**

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Cuando un principio activo no esté descrito en la “Farmacopea Europea” ni en la farmacopea de un Estado miembro, es admisible que se siga la farmacopea de un tercer país, si queda demostrado que es adecuada; en estos casos, el solicitante presentará un ejemplar de la monografía acompañada, cuando sea necesario, de una traducción. Se presentarán los datos probatorios de que la monografía permite controlar adecuadamente la calidad del principio activo.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

el tamaño de las partículas, la esterilidad o los disolventes residuales. Cuando no exista una monografía de una farmacopea, se propondrá y justificará una especificación.

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

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

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

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

### 1.3 Envases-Sistemas de cierre.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### ***E. Pruebas de control del producto terminado***

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

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

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

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

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

1. Características generales del producto terminado. Entre los controles de un producto terminado figurarán siempre determinados controles de las características generales del mismo. Estas pruebas de control se referirán, siempre que sea procedente, a la determinación de las masas medias y las desviaciones máximas, los estudios mecánicos, físicos o microbiológicos, los caracteres organolépticos y las características físicas como la

densidad, el pH, el índice de refracción, etc. El solicitante deberá definir, en cada caso particular, las normas y los límites de tolerancia de cada una de estas características.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4. Pruebas de seguridad.–Independientemente de las pruebas toxicofarmacológicas presentadas con la solicitud de autorización de comercialización, deberán figurar en el expediente analítico los pormenores de las pruebas de seguridad como las de esterilidad y

de endotoxinas bacterianas, cuando deban efectuarse sistemáticamente para comprobar la calidad del producto.

#### **F. Estudios de estabilidad**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### **G. Otra información**

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

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

### PARTE 3: ESTUDIOS DE SEGURIDAD Y DE RESIDUOS

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

#### A. ESTUDIOS DE SEGURIDAD

##### Capítulo I: Realización de las pruebas

La documentación relativa a la seguridad deberá poner de manifiesto:

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

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

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

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

##### 1. Identificación exacta del medicamento y su principio activo.

denominación común internacional (DCI),  
nombre de la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (UIQPA),  
número CAS (Chemical Abstract Service),  
clasificación terapéutica, farmacológica y química,  
sinónimos y abreviaturas,  
fórmula estructural,  
fórmula molecular,  
peso molecular,  
grado de impurezas,  
composición cualitativa y cuantitativa de las impurezas,  
descripción de las propiedades físicas,  
punto de fusión,  
punto de ebullición,  
presión de vapor,  
solubilidad en el agua y en los solventes orgánicos expresada en g/l, con indicación de la temperatura,  
densidad,  
espectros de refracción, rotación, etc.,  
formulación del producto.

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

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

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

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

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

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

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

1) las pruebas básicas necesarias para todo nuevo medicamento veterinario que vaya a administrarse a animales destinados a la producción de alimentos, con vistas a evaluar la seguridad de cualquier residuo presente en alimentos para el consumo humano;

2) pruebas adicionales que puedan necesitarse, en función de cuestiones toxicológicas específicas como las relacionadas con la estructura, la clase y el mecanismo de acción de los principios activos;

3) pruebas especiales que puedan contribuir a interpretar los datos obtenidos en las pruebas básicas o en las adicionales.

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Cuando se trate de principios farmacológicamente activos o de medicamentos veterinarios que vayan a administrarse únicamente a animales no destinados a la producción de alimentos, se realizará un estudio de la teratogenicidad como mínimo en una especie,

que podrá ser la especie de destino si el producto va a utilizarse con hembras que puedan destinarse a la cría. Sin embargo, cuando el uso del medicamento veterinario dé lugar a una exposición significativa del usuario, se realizarán los estudios estándar de teratogenicidad.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### 4. Otros requisitos.

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

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

#### 4.2 Propiedades microbiológicas de los residuos.

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

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

4.3 Observaciones sobre el uso terapéutico en personas. Se facilitará la información que demuestre si los principios farmacológicamente activos del medicamento veterinario tienen un uso terapéutico humano o no. En caso afirmativo, se recopilarán todos los efectos observados en las personas (incluidas las reacciones adversas) y sus causas, en la medida

en que puedan resultar importantes para valorar la seguridad del medicamento veterinario, y, cuando proceda, se aportarán los resultados de estudios publicados. Si los componentes del medicamento veterinario no tienen o han dejado de tener un uso terapéutico humano, se harán constar los motivos.

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

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

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

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

6. Evaluación del riesgo medioambiental.

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

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

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

la posibilidad de que el medicamento, sus principios activos o sus metabolitos pasen de los animales tratados al medio ambiente y su persistencia en las excretas,

la eliminación de medicamentos veterinarios no utilizados u otros residuos.

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

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

### **Capítulo II: Presentación de los datos y documentos**

El expediente de las pruebas de seguridad deberá contener:

un índice de todos los estudios que contenga,  
una declaración de la inclusión de todos los datos, favorables o desfavorables, conocidos por el solicitante al presentar el expediente,

la justificación de la omisión de cualquier tipo de estudio,

una explicación de la inclusión de un tipo alternativo de estudio,

una explicación de lo que puede aportar a la evaluación global del riesgo cualquier estudio precedente a los realizados conforme a las buenas prácticas de laboratorio según el Real Decreto 822/1993, de 28 de mayo.

Cada informe de estudio incluirá:

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

## B. ESTUDIO DE LOS RESIDUOS

### Capítulo I: Realización de las pruebas

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

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

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

1) en qué medida y durante cuánto tiempo sigue habiendo residuos del medicamento veterinario o sus metabolitos en los tejidos comestibles del animal tratado o en su leche, huevos o miel;

2) que es posible, para prevenir riesgos para la salud de los consumidores de productos alimenticios procedentes de animales tratados, o los inconvenientes de su transformación industrial, establecer un tiempo de espera razonable que pueda respetarse en condiciones prácticas de explotación;

3) que los métodos analíticos utilizados en el estudio de eliminación de los residuos están lo suficientemente validados como para tener la certeza de que los datos presentados sobre los residuos son adecuados para establecer el tiempo de espera.

### 2. Metabolismo y cinética de los residuos.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Se describirán las siguientes características:

especificidad,  
exactitud,  
precisión,  
límite de detección,  
límite de cuantificación,  
practicabilidad y aplicabilidad en condiciones normales de laboratorio,  
sensibilidad a las interferencias,  
estabilidad de los residuos encontrados.

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

El método analítico se presentará en un formato internacionalmente aceptado.

### **Capítulo II: Presentación de los datos y documentos**

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

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

El expediente del estudio de los residuos contendrá:

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

Cada informe de estudio incluirá:

una copia del plan de estudio (protocolo),  
una declaración de que se cumplen las buenas prácticas de laboratorio, en su caso,  
una descripción de los métodos, instrumentos y materiales utilizados,

una descripción de los resultados obtenidos, lo suficientemente detallada para que puedan evaluarse críticamente con independencia de la interpretación del autor, en su caso, un análisis estadístico de los resultados, un comentario sobre los resultados, una presentación objetiva de los resultados obtenidos, y las propuestas de tiempos de espera necesarias para garantizar que en los productos alimenticios procedentes de animales tratados no quedan residuos que puedan poner en peligro a los consumidores.

#### PARTE 4: ESTUDIOS PRECLÍNICOS Y CLÍNICOS

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

#### **Capítulo I: Estudios preclínicos**

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

#### **A. Farmacología**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### ***B. Tolerancia en la especie animal de destino***

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

### **Capítulo II: Estudios clínicos**

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

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

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

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

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

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

4) al estado de salud general de la especie animal de destino.

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

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

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

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

### **Capítulo III: Datos y documentos**

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

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

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

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

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

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

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

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

Los datos se facilitarán de la siguiente manera:

- a) nombre, dirección, función y cualificación del investigador responsable;
- b) lugar y fecha del tratamiento; nombre y dirección del propietario de los animales;
- c) pormenores del protocolo de ensayo clínico que describan los métodos empleados, incluidos los de aleatorización y enmascaramiento, la vía y la pauta de administración, la posología, la identificación de los animales de experimentación, su especie, raza o linaje, edad, peso, sexo y estado fisiológico;
- d) método de cría y alimentación de los animales, con indicación de la composición de los piensos y de la naturaleza y cantidad de cualquier aditivo que contengan;



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

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

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

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

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

Por último, el investigador sacará conclusiones generales sobre la eficacia y la seguridad del medicamento veterinario en las condiciones de uso propuestas y, en particular, toda información relativa a las indicaciones y contraindicaciones, la posología y la duración media del tratamiento y, en su caso, las interacciones observadas con otros medicamentos

veterinarios o aditivos de los piensos, así como las precauciones particulares que deban tomarse durante el tratamiento, y los signos clínicos de sobredosificación, cuando los haya.

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

## TÍTULO II

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

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

#### PARTE 1: RESUMEN DEL EXPEDIENTE

##### ***A. Datos administrativos***

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **C. Resúmenes exhaustivos y críticos**

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

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

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

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

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

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

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

### **A. Composición cualitativa y cuantitativa**

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

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

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

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

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

para los restantes componentes, la denominación común internacional (DCI) recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y su equivalente con la

denominación oficial española DOE, que podrá ir acompañada por otra denominación común o, en su defecto, la denominación científica exacta; los componentes que carezcan de DCI o de denominación científica exacta se designarán mediante referencia a su origen y modo de obtención, completándose estos datos con cualquier otra observación de utilidad, en caso necesario,

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

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

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

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

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

### ***B. Descripción del método de fabricación***

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

Con este fin, dicha descripción deberá incluir como mínimo:

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

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

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

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

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

### ***C. Producción y control de los materiales de partida***

A los efectos de la presente sección, se entenderá por “materiales de partida” todos los componentes utilizados en la producción del medicamento veterinario inmunológico. Los medios de cultivo que tengan varios componentes utilizados para producir el principio activo se considerarán un solo material de partida. No obstante, se presentará la composición cualitativa y cuantitativa de cualquier medio de cultivo siempre que las autoridades consideren que esta información es pertinente para la calidad del producto terminado y para cualquier riesgo que pudiera surgir. Si se utilizan materiales de origen animal para preparar estos medios de cultivo, se indicará la especie animal y el tejido utilizados.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2. Materiales de partida no descritos en una farmacopea.

Materiales de partida de origen biológico. La descripción se presentará en forma de monografía. Siempre que sea posible, la producción de vacunas se basará en un sistema de lotes de siembra y en líneas celulares bien establecidas. Para la producción de medicamentos veterinarios inmunológicos consistentes en sueros, se indicarán el origen, el estado de salud general y la situación inmunitaria de los animales donantes y se indicará la procedencia del conjunto de sueros utilizados.

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

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

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

Esta información incluirá:

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

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

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

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

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

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

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

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

#### ***D. Pruebas de control efectuadas durante la producción***

1. El expediente incluirá detalles de las pruebas de control realizadas en productos intermedios para verificar la constancia del proceso de fabricación y del producto terminado.

2. Para las vacunas inactivadas o detoxificadas, se comprobarán durante cada ciclo de producción la inactivación o detoxificación lo antes posible una vez finalizadas y, en su caso, tras la neutralización, pero siempre antes de la siguiente fase de producción.

#### ***E. Pruebas de control del producto terminado***

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

El expediente contendrá datos de las pruebas de control del producto terminado. Cuando haya monografías adecuadas, si se utilizan métodos de control y límites distintos de los mencionados en las monografías de la "Farmacopea Europea" o, en su defecto, de la farmacopea de un Estado miembro, deberá demostrarse que el producto terminado, si se sometiera a control con arreglo a estas monografías, cumpliría los requisitos de calidad establecidos en dicha farmacopea para la forma farmacéutica correspondiente. La solicitud

de autorización de comercialización presentará una relación de estas pruebas, que se realizarán con muestras representativas de cada lote del producto terminado. Se indicará la frecuencia de las pruebas que no se realicen con cada lote. Se indicarán también las especificaciones a la liberación del lote.

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

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

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

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

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

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

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

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

7. Pruebas de esterilidad y pureza. Deberán realizarse pruebas adecuadas para demostrar la ausencia de contaminación por agentes extraños u otras sustancias, según la naturaleza del medicamento veterinario inmunológico, el método y las condiciones de fabricación. Si con cada lote se realiza sistemáticamente un número menor de pruebas que las requeridas por la correspondiente monografía de la "Farmacopea Europea", las pruebas que se lleven a cabo serán vitales para determinar el cumplimiento de los requisitos.

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

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

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

#### ***F. Constancia entre lotes***

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

#### ***G. Estudios de estabilidad***

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

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

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

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

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

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

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

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

Deberá demostrarse la eficacia del sistema de conservación utilizado.

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

#### **H. Otra información**

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

### PARTE 3: ESTUDIOS DE SEGURIDAD

#### **A. Introducción y requisitos generales**

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

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

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

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

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

#### **B. Estudios de laboratorio**

1. Seguridad de la administración de una sola dosis. El medicamento veterinario inmunológico se administrará a la dosis recomendada y por todas las vías de administración recomendadas a animales de cada especie y categoría en las que se prevea utilizarlo,



incluyendo animales de la edad mínima de administración. Los animales se observarán y examinarán para detectar signos de reacciones generalizadas y locales. Cuando corresponda, estos estudios incluirán exámenes detallados microscópicos y macroscópicos del lugar de la inyección, realizados tras la muerte del animal. Se registrarán otros criterios objetivos, como la temperatura rectal y mediciones de la producción.

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

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

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

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

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

3. Seguridad de la administración repetida de una sola dosis. En el caso de los medicamentos veterinarios inmunológicos que deben administrarse más de una vez, como parte del sistema básico de vacunación, será preciso administrar repetidamente una sola dosis para poner de manifiesto los posibles efectos adversos inducidos por dicha administración. Estas pruebas se llevarán a cabo en las categorías más sensibles de las especies de destino (como determinadas razas o categorías de edad), utilizando cada vía de administración recomendada.

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

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

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

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

6. Requisitos especiales para las vacunas atenuadas.

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

6.2 Distribución en el animal vacunado. Se investigará la presencia del microorganismo en las heces, orina, leche, huevos y secreciones orales, nasales y de otro tipo, según proceda. Además, podrá ser necesario realizar estudios sobre la distribución de la cepa

vacunal en el cuerpo, prestando especial atención a los lugares favoritos de replicación del microorganismo. En el caso de las vacunas atenuadas contra zoonosis, en el sentido del Real Decreto 1940/2004, de 27 de septiembre, sobre la vigilancia de las zoonosis y agentes zoonóticos destinadas a animales productores de alimentos, dichos estudios tendrán particularmente en cuenta la persistencia del microorganismo en el lugar de inyección.

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

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

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

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

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

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

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

### ***C. Estudios de campo***

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

### ***D. Evaluación del riesgo medioambiental***

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

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

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

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

Cuando las conclusiones de la primera fase apunten a una posible exposición medioambiental al medicamento, el solicitante pasará a la segunda fase e investigará el riesgo que el medicamento veterinario podría constituir para el medio ambiente.

Cuando sea necesario, se realizarán estudios complementarios sobre las repercusiones del medicamento (en el suelo, las aguas, el aire, los sistemas acuáticos o los organismos no de destino).

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

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

### PARTE 4: ESTUDIOS DE EFICACIA

#### **Capítulo I**

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

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

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

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

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

#### **Capítulo II**

##### **A. Requisitos generales**

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

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

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

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

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

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

4. Deberá demostrarse la eficacia de cada uno de los componentes de los medicamentos veterinarios inmunológicos multivalentes o asociados. Si se recomienda administrar el medicamento en asociación con otro medicamento veterinario o al mismo tiempo, será necesario demostrar su compatibilidad.

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

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

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

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

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

### ***B. Estudios de laboratorio***

1. En principio, la demostración de la eficacia deberá realizarse en condiciones de laboratorio perfectamente controladas mediante una prueba de desafío tras la administración del medicamento veterinario inmunológico al animal de destino en las condiciones de uso recomendadas. Siempre que sea posible, las condiciones en que se realiza la prueba de desafío reproducirán las condiciones naturales de la infección. Se dará información detallada de la cepa utilizada en el desafío y su relevancia.

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

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

### **C. Estudios de campo**

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

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

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

## PARTE 5: DATOS Y DOCUMENTOS

### **A. Introducción**

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

### **B. Estudios de laboratorio**

En cada estudio se hará constar lo siguiente:

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

### **C. Estudios de campo**

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

- 1) un resumen;
- 2) nombre, dirección, función y cualificación del investigador encargado;

- 3) lugar y fecha de administración, código de identificación que pueda relacionarse con el nombre y dirección del propietario de los animales;
- 4) datos del protocolo de ensayo, con una descripción de los métodos, instrumentos y materiales utilizados, con aspectos como la vía de administración, el programa de administración, la dosis, las categorías de animales, la duración de la observación, la respuesta serológica y otros estudios realizados con los animales tras la administración;
- 5) en caso de animales testigo, si han recibido un placebo o no han recibido tratamiento;
- 6) identificación de los animales tratados y de los animales testigo (colectiva o individual, según proceda), como especie, raza o linaje, edad, peso, sexo y estado fisiológico;
- 7) breve descripción del método de cría y alimentación, especificando la naturaleza y cantidad de cualquier aditivo de los piensos;
- 8) todos los datos relativos a las observaciones, producción de los animales y resultados (con medias y desviaciones estándar); se indicarán los datos individuales cuando los estudios y mediciones se hayan realizado individualmente;
- 9) todas las observaciones y resultados de los estudios, tanto si han sido favorables como desfavorables, con una declaración completa de las observaciones y resultados de los estudios objetivos de actividad requeridas para evaluar el medicamento; habrá que especificar las técnicas utilizadas y explicar la significación de cualquier variación en los resultados;
- 10) efectos en la producción de los animales;
- 11) el número de animales retirados de los estudios antes de la terminación de estos y la causa de dicha retirada;
- 12) la naturaleza, frecuencia y duración de las reacciones adversas observadas;
- 13) aparición y curso de cualquier enfermedad intercurrente;
- 14) todos los datos sobre otros medicamentos veterinarios (distintos del producto en estudio) que se hayan administrado bien previamente o bien simultáneamente al producto en estudio, o durante el período de observación; datos de las posibles interacciones observadas;
- 15) una presentación objetiva de los resultados obtenidos que lleve a una conclusión sobre la seguridad y la eficacia del medicamento.

#### PARTE 6: BIBLIOGRAFÍA

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

#### TÍTULO III

##### **Requisitos relativos a solicitudes específicas de autorización de comercialización**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pueden ser necesarios lapsos de tiempo diferentes para declarar un uso veterinario bien establecido de diversas sustancias. De todos modos, el lapso necesario para declarar que

un componente de un medicamento tiene un uso veterinario bien establecido no podrá ser inferior a diez años, contados a partir de su primera utilización sistemática y documentada como medicamento veterinario en la Comunidad.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

7. Solicitudes mixtas de autorización de comercialización. Las solicitudes mixtas de autorización de comercialización son aquellas en las cuales las partes 3 ó 4 del expediente constan de estudios de seguridad y eficacia realizados por el solicitante junto con referencias bibliográficas. Las demás partes se ajustan a la estructura descrita en la parte 1 del título I



del presente anexo. La autoridad competente decidirá si acepta el formato propuesto por el solicitante considerando individualmente cada caso.

#### TÍTULO IV

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

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

#### **1. MEDICAMENTOS VETERINARIOS INMUNOLÓGICOS**

##### A. Archivo de referencia de antígenos vacunales

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

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

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

##### B. Expediente multicepas

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

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

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

#### **2. MEDICAMENTOS VETERINARIOS HOMEOPÁTICOS**

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

##### Parte 2

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

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

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

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

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

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

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

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

### Parte 3

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

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

## ANEXO II

### Ficha técnica o resumen de las características del producto

La ficha técnica o resumen de características del producto contendrá los siguientes datos, en el orden que se indica a continuación:

1. denominación del medicamento veterinario seguido de la dosificación/concentración y de la forma farmacéutica;
2. composición cualitativa y cuantitativa, en términos de sustancias activas y componentes del excipiente, cuyo conocimiento sea necesario para una correcta

administración del medicamento; se emplearán las denominaciones oficiales españolas o las denominaciones comunes internacionales o las denominaciones químicas;

3. forma farmacéutica;

4. datos clínicos:

4.1 especie de destino,

4.2 indicaciones de uso, para cada una de las especies de destino,

4.3 contraindicaciones,

4.4 advertencias especiales para cada especie de destino,

4.5 precauciones especiales de uso, incluidas las precauciones específicas que deberá tomar la persona que administre el medicamento a los animales,

4.6 reacciones adversas (frecuencia y gravedad),

4.7 uso durante la gestación, lactancia o puesta,

4.8 interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción,

4.9 posología y vía de administración,

4.10 sobredosificación (síntomas, medidas de urgencia, antídotos), en caso necesario,

4.11 tiempo de espera para los diferentes alimentos, incluidos aquellos para los que el tiempo de espera sea de cero días,

5. propiedades farmacológicas/inmunológicas:

5.1 propiedades farmacodinámicas, cuando proceda,

5.2 propiedades farmacocinéticas, cuando proceda,

6. datos farmacéuticos:

6.1 lista de excipientes,

6.2 principales incompatibilidades,

6.3 período de validez del medicamento, en caso necesario tras la reconstitución del medicamento o cuando se abra por primera vez el acondicionamiento primario,

6.4 precauciones especiales de conservación,

6.5 naturaleza y composición del acondicionamiento primario,

6.6 precauciones especiales que deban observarse para eliminar el medicamento veterinario no utilizado o, en su caso, los residuos derivados de su utilización;

7. titular de la autorización de comercialización;

8. número o números de la autorización de comercialización;

9. fecha de la primera autorización o fecha de la renovación de la autorización;

10. fecha de la revisión del texto.

### ANEXO III

#### Etiquetado y prospecto

##### ***Parte primera. Información que debe incluirse en el embalaje/etiquetas***

1. La denominación del medicamento veterinario, seguida de su dosificación/concentración y forma farmacéutica. En caso de que el medicamento contenga sólo una sustancia activa y su denominación sea un nombre de fantasía, se indicará la denominación oficial española o la denominación común de dicha sustancia activa, a continuación del nombre de fantasía y entre paréntesis. La denominación oficial española o la denominación común, al no formar parte de la denominación del medicamento, se puede también incluir en la línea siguiente a la del medicamento.

2. La composición cualitativa y cuantitativa de las sustancias activas y otras sustancias por dosis o por el modo de administración, para un determinado volumen o peso, identificándolas con sus denominaciones oficiales españolas respectivas o, en su defecto, con las denominaciones comunes internacionales o en su defecto por su denominación científica.

3. El número del/los lote/s de fabricación.

4. El número de la autorización de comercialización.

5. El nombre o la razón social y el domicilio o la sede social del titular de la autorización de comercialización, el fabricante (liberador del lote en el espacio económico europeo para fabricantes de terceros países) si difiere del titular y, en su caso, el representante del titular de la autorización de comercialización.

6. Las especies animales a las que esté destinado el medicamento veterinario, posología en función de dichas especies, modo y en aquellos casos que sean necesario la vía de administración. Indicaciones para una administración correcta, si existiesen motivos. Se deberá prever un espacio libre para indicar la posología prescrita.

7. El tiempo de espera para los medicamentos veterinarios que deban administrarse a animales productores de alimentos, para todas las especies afectadas y para los diferentes alimentos de que se trate (carne, huevos, leche, miel), incluidos aquellos cuyo tiempo de espera sea de cero.

8. La fecha de caducidad, en lenguaje comprensible; se establecerá indicando con dígitos el mes y el año.

9. las precauciones especiales de conservación, si procede en este caso en el espacio reservado a los requerimientos específicos nacionales deberá aparecer el símbolo del frío, cuando proceda.

10. Las informaciones impuestas en relación con la prescripción y dispensación, si hubiera lugar.

11. Se deberá consignar la indicación «de uso veterinario». Con respecto a los medicamentos sujetos a prescripción, la indicación que deberá consignarse será «de uso veterinario -medicamento sujeto a prescripción veterinaria».

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

13. En la medida en que afecten a la composición cualitativa y cuantitativa en principios activos de los medicamentos veterinarios, las disposiciones de la sección A de la parte II del anexo I serán aplicables a las indicaciones previstas en el apartado 2 de la primera parte del anexo III.

14. Las informaciones estipuladas en el apartado 1 deberán ser redactadas en la caja y en el envase de los medicamentos al menos en castellano.

15. Respecto de los medicamentos autorizados de conformidad con lo dispuesto en el Reglamento (CE) número 726/2004, la Agencia autorizará, en el embalaje exterior, que figure información suplementaria relativa a la distribución, la posesión, la venta o las posibles medidas de precaución de acuerdo con las disposiciones en materia de material de acondicionamiento de este real decreto.

16. A falta de embalaje exterior, todos los datos que se establecen en este anexo, deberán indicarse en el acondicionamiento primario.

17. Cuando se trate de ampollas, los datos considerados en la parte primera de este anexo III, deberán indicarse en el embalaje exterior, en los envases o etiquetas sólo serán necesarios los datos siguientes:

- a) la denominación del medicamento veterinario,
- b) la cantidad de los principios activos,
- c) la vía de administración,
- d) el número del lote de fabricación,
- e) la fecha de caducidad,
- f) la mención «de uso veterinario».

18. Cuando los acondicionamientos primarios de pequeño tamaño que no sean ampollas y que contengan una sola dosis, y sobre los cuales sea imposible indicar los datos previstos en este anexo III, los requisitos de los apartados serán aplicables únicamente al embalaje exterior.

***Parte segunda. Información mínima que debe incluirse en el prospecto del medicamento veterinario***

1. Nombre o razón social y domicilio o sede social del titular de la autorización de comercialización y del fabricante (para medicamentos fabricados en terceros países figurará

el liberador del lote en el espacio económico europeo) y, si procede, del representante del titular de la autorización de comercialización.

2. Denominación del medicamento veterinario seguida de su dosificación/concentración y forma farmacéutica. En caso de que el medicamento contenga sólo un principio activo y su denominación sea un nombre de fantasía, se indicará la denominación oficial española o la denominación común. Cuando el medicamento se autorice, en virtud del procedimiento previsto del capítulo VIII del título I, con diferentes denominaciones en diferentes Estados miembros afectados, se facilitará una lista de las denominaciones autorizadas en cada Estado miembro.

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

3. Composición cualitativa y cuantitativa en términos de principios activos y otras sustancias.

4. Indicaciones de uso.

5. Contraindicaciones y reacciones adversas, número de registro personal en la medida en que dichas informaciones sean necesarias para la utilización del medicamento veterinario.

6. Especies de destino, posología en función de dichas especies, modo y vía de administración, indicaciones para una administración correcta, si existiesen motivos.

7. Los tiempos de espera aun cuando fueran de cero días, para los medicamentos veterinarios que deban administrarse a los animales productores de alimentos de consumo humano.

8. Precauciones especiales de conservación, si existiesen motivos;

9. Indicaciones impuestas si existiesen motivos, en la autorización de comercialización para el titular de la misma, de mencionar en el acondicionamiento primario, en el embalaje exterior, o en ambos, y en el prospecto, cuando éste último sea exigido, otras indicaciones esenciales para la seguridad o para la protección de la salud, incluidas las precauciones particulares de empleo y otras advertencias que resulten de las pruebas clínicas y farmacológicas.

10. Precauciones especiales que deban observarse para eliminar el medicamento veterinario no utilizado o, en su caso, los residuos derivados de su utilización, cuando proceda.

### **Parte tercera. Símbolos, siglas y leyendas**

En el embalaje de los medicamentos veterinarios deberán figurar los siguientes símbolos y requerimientos en el ángulo superior derecho, según proceda:

Dispensación con receta veterinaria ○

Dispensación con receta de estupefacientes ●

Dispensación de psicótropos ● anexo II del RD 2829/1977.

Dispensación de psicótropos ⊕ anexo I del RD 2829/1977.

Conservación en el frigorífico \*

Conservación en congelación \*\*

Igualmente deberán figurar las siguientes siglas según el caso:

AV, cuando el medicamento tenga que ser administrado exclusivamente por el veterinario

En los dos primeros casos, además de las siglas deberán figurar las siguientes leyendas:

«Administración exclusiva por el veterinario»

En todos los casos, deberá figurar la leyenda:

«USO VETERINARIO».

En el caso particular de las premezclas medicamentosas deberá figurar la leyenda:

«Premezclas medicamentosas para piensos».

Este texto consolidado no tiene valor jurídico.