

I. DISPOSICIÓN XERAIS

MINISTERIO DA PRESIDENCIA

16838 Orde PRE/2833/2009, do 19 de outubro, pola que se modifica o anexo I do Real decreto 1246/2008, do 18 de xullo, polo que se regula o procedemento de autorización, rexistro e farmacovixilancia dos medicamentos veterinarios fabricados industrialmente.

Mediante a Lei 29/2006, do 26 de xullo, de garantías e uso racional dos medicamentos e produtos sanitarios e o Real decreto 1246/2008, do 18 de xullo, polo que se regula o procedemento de autorización, rexistro e farmacovixilancia dos medicamentos veterinarios fabricados industrialmente, incorporáronse ao ordenamento xurídico nacional as disposicións da Directiva 2001/82/CE, do 6 de novembro de 2001, pola que se establece un código comunitario sobre medicamentos veterinarios, modificada pola Directiva 2004/28/CE, do 31 de marzo de 2004.

O anexo I da dita directiva establece a estrutura e os requisitos científicos e técnicos que deben conter os expedientes para a avaliación das autorizacións de comercialización de medicamentos veterinarios, co fin de avaliar a calidade, a seguranza e a eficacia destes, que foi incorporado ao ordenamento xurídico nacional no anexo I do Real decreto 1246/2008, do 18 de xullo.

A Directiva 2009/9/CE da Comisión, do 10 de febreiro de 2009, que modifica a Directiva 2001/82/CE, adapta o seu anexo I ao progreso científico e técnico, mellorando con iso a presentación e o contido dos expedientes co obxecto de facilitar a avaliación en xeral e, en particular, simplificar o actual procedemento de avaliación das vacinas veterinarias.

Como consecuencia da precedente adaptación, esta orde ministerial actualiza o anexo I do Real decreto 1246/2008, do 18 de xullo, traspoñendo ao ordenamento xurídico nacional a Directiva 2009/9/CE, da Comisión, do 10 de febreiro de 2009.

Na elaboración desta orde emitiu informe preceptivo a Axencia Española de Protección de Datos e foron oídos os sectores afectados e consultadas as comunidades autónomas.

Esta orde dítase ao abeiro do establecido na disposición derradeira terceira do Real decreto 1246/2008, do 18 de xullo.

Na súa virtude e por proposta da ministra de Sanidade e Política Social e da ministra de Medio Ambiente, e Medio Rural e Mariño, coa aprobación previa do Ministerio da Presidencia, dispoño:

Artigo único. *Modificación do anexo I do Real decreto 1246/2008, do 18 de xullo.*

Substitúese o contido do anexo I do Real decreto 1246/2008, do 18 de xullo, polo que se regula o procedemento de autorización, rexistro e farmacovixilancia dos medicamentos veterinarios fabricados industrialmente, pola redacción dada a este no anexo desta orde.

Disposición derradeira única. *Entrada en vigor.*

Esta orde entrará en vigor o día seguinte ao da súa publicación no «Boletín Oficial del Estado».

Madrid, 19 de outubro de 2009.–A vicepresidenta primeira do Goberno e ministra da Presidencia, María Teresa Fernández de la Vega Sanz.

ANEXO

«ANEXO I

Normas químicas, farmacéuticas e analíticas, estudos de seguranza e de residuos, estudos preclínicos e clínicos relacionados coas análises de medicamentos veterinarios

INTRODUCCIÓN E PRINCIPIOS XERAIS

(1) Os datos e os documentos que acompañen unha solicitude de autorización de comercialización de conformidade cos artigos 6 a 12 do Real decreto 1246/2008, do 18 de xullo, presentaranse de conformidade co establecido neste anexo e terán en conta a orientación publicada pola Comisión nas Normas aplicables aos medicamentos na Unión Europea, volume 6 B, Nota aos solicitantes, medicamentos veterinarios, presentación e contido do expediente.

(2) Á hora de elaborar o expediente dunha solicitude de autorización de comercialización, os solicitantes deberán ter así mesmo en conta o estado actual dos coñecementos veterinarios e as directrices científicas sobre a calidade, a seguranza e a eficacia dos medicamentos veterinarios publicadas pola Axencia Europea de Medicamentos e demais directrices farmacéuticas comunitarias publicadas pola Comisión nos distintos volumes das Normas aplicables aos medicamentos na Unión Europea.

(3) Aos medicamentos veterinarios non inmunolóxicos, en canto á parte de calidade (farmacéutica: análises fisicoquímicas, biolóxicas e microbiolóxicas) do expediente, seranlles de aplicación todas as monografías pertinentes, incluídas as monografías xerais e os capítulos xerais da Farmacopea Europea. Aos medicamentos veterinarios inmunolóxicos, en canto á parte do expediente relativa á calidade, seguranza e eficacia, aplicaráselles todas as monografías pertinentes, incluídas as monografías xerais e os capítulos xerais da Farmacopea Europea.

(4) O proceso de fabricación deberá cumprir os requisitos previstos no Real decreto 109/1995, do 27 de xaneiro, sobre medicamentos veterinarios, no que se refire aos principios e directrices das prácticas correctas de fabricación dos medicamentos veterinarios, e os principios e directrices relativos ás prácticas correctas de fabricación publicados pola Comisión no volume 4 das Normas aplicables aos medicamentos na Unión Europea.

(5) Na solicitude deberase incluír toda a información útil para a avaliación do medicamento en cuestión, tanto se lle resulta favorable como se non. En particular, proporcionarase todos os datos correspondentes sobre todo estudo ou ensaio incompleto ou abandonado en relación co medicamento.

(6) Levaranse a cabo estudos farmacolóxicos, toxicolóxicos, de residuos e de seguranza de conformidade coas disposicións sobre boas prácticas de laboratorio establecidas no Real decreto 822/1993, do 28 de maio, polo que se establecen os principios de boas prácticas de laboratorio e a súa aplicación na realización de estudos non clínicos sobre substancias e produtos químicos, sobre inspección e verificación de boas prácticas de laboratorio.

(7) Todos os experimentos con animais deberanse levar a cabo de conformidade co Real decreto 1201/2005, do 10 de outubro, sobre protección dos animais utilizados para experimentación e outros fins científicos.

(8) Para os efectos do seguimento da avaliación da relación beneficio-risco, deberase presentar á autoridade competente toda nova información que non figure na solicitude orixinal e todos os datos sobre farmacovixilancia. Despois de que se concedese a autorización de comercialización, calquera cambio do contido do expediente presentarase ás autoridades competentes de conformidade co Regulamento (CE) n.º 1084/2003 da Comisión, segundo establece o capítulo VI do Real decreto 1246/2008, do 18 de xullo.

(9) O expediente incluirá a avaliación do risco ambiental relacionado coa aprobación de medicamentos veterinarios que conteñan ou consistan en organismos modificados xeneticamente no sentido do Real decreto 178/2004, do 30 de xaneiro, polo que se aproba o Regulamento xeral para o desenvolvemento e execución da Lei 9/2003, do 25 de abril, pola que se establece o réxime xurídico da utilización confinada, liberación voluntaria e comercialización de organismos modificados xeneticamente. A información presentárase de conformidade coas disposicións do Real decreto 178/2004, do 30 de xaneiro, polo que se aproba o Regulamento xeral para o desenvolvemento e execución da Lei 9/2003, do 25 de abril, pola que se establece o réxime xurídico da utilización confinada, liberación voluntaria e comercialización de organismos modificados xeneticamente e do Regulamento (CE) n.º 726/2004 do Parlamento Europeo e do Consello, tendo en conta os documentos de orientación publicados pola Comisión.

(10) Poderase aplicar unha formulación máis flexible ás solicitudes de autorización de comercialización de medicamentos veterinarios que estean destinados a determinadas especies animais ou teñan indicacións que representan sectores máis pequenos do mercado. Nestes casos, teranse en conta as directrices ou os asesoramentos científicos correspondentes.

Este anexo está dividido en catro títulos:

No título I preséntanse os requisitos estándar para solicitudes relativas a medicamentos veterinarios non inmunolóxicos.

No título II preséntanse os requisitos estándar para solicitudes relativas a medicamentos veterinarios inmunolóxicos.

No título III preséntanse tipos específicos de expedientes de autorización de comercialización e os seus requisitos.

No título IV preséntanse os requisitos para os expedientes de determinados tipos de medicamentos veterinarios.

TÍTULO I

Requisitos relativos aos medicamentos veterinarios non inmunolóxicos

Os seguintes requisitos aplicaranse aos medicamentos veterinarios non inmunolóxicos, salvo indicación contraria no título III.

PARTE 1: RESUMO DO EXPEDIENTE

A. *Datos administrativos*

O medicamento veterinario obxecto da solicitude identificarase polo seu nome e polo nome dos seus principios activos, xunto coa súa concentración, forma farmacéutica, vía e modo de administración de acordo co establecido no número 5 do artigo 6 do Real decreto 1246/2008, do 18 de xullo, e cunha descrición da presentación final do produto, incluídos o envase, a etiquetaxe e o prospecto de acordo co previsto no número 5 letra I) do artigo 6 do Real decreto 1246/2008, do 18 de xullo.

Farase constar o nome e o domicilio do solicitante, xunto co nome e o enderezo dos fabricantes e as instalacións que interveñen nas distintas fases de produción, control e liberación (incluídos o fabricante do produto rematado e o fabricante dos principios activos) e, de ser o caso, do importador.

O solicitante comunicará o número e o título dos volumes de documentación que envía en apoio da solicitude ou rexerá pola guía para a presentación de expedientes en soporte electrónico publicada pola Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios e indicará, se é o caso, as mostras que xunta se así llo solicita a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios.

Xuntaranse aos datos administrativos: un documento que acredite que o fabricante está autorizado para fabricar o medicamento veterinario en cuestión, a lista dos países en que se concedese a autorización, exemplares de todos os resumos das características do produto que se aprobasen nos Estados membros, e a lista dos países onde se presentase ou denegase a solicitude.

B. Ficha técnica (resumo de características do produto), etiquetaxe e prospecto

O solicitante propoñerá unha ficha técnica (resumo das características do produto) de conformidade co anexo II do Real decreto 1246/2008, do 18 de xullo.

Presentarase o texto proposto para a etiquetaxe do envase primario e do envase externo de conformidade co anexo III do Real decreto 1246/2008, do 18 de xullo, así como para o prospecto. Ademais, o solicitante presentará unha ou varias mostras ou modelos a escala do medicamento veterinario na súa presentación para a venda, polo menos en castelán. As maquetas poderán ser en branco e negro e presentarse en formato electrónico.

C. Resumos exhaustivos e críticos

De conformidade co artigo 6, número 5, letra j) do Real decreto 1246/2008, do 18 de xullo, presentarase resumos exhaustivos e críticos dos resultados das probas farmacéuticas, fisicoquímicas, biolóxicas ou microbiolóxicas, os estudos de seguranza e de residuos, os estudos preclínicos e clínicos e os destinados a avaliar os riscos que presenta o medicamento veterinario para o ambiente.

Cada resumo exhaustivo e crítico elaborárase tendo en conta o estado do coñecemento científico no momento da presentación da solicitude. Conterá unha avaliación dos diversos ensaios e probas que constitúen o expediente de solicitude de autorización de comercialización, e abordará todos os puntos necesarios para avaliar a calidade, a seguranza e a eficacia do medicamento veterinario. Dará resultados detallados das probas e dos ensaios realizados e referencias bibliográficas exactas.

Todos os datos importantes se resumirán nun apéndice, sempre que sexa posible en forma de cadros ou gráficos. Estes resumos exhaustivos e críticos e os seus apéndices remitirán con precisión á información contida no documento principal.

Os resumos exhaustivos e críticos irán asinados e datados, e conterán información sobre a educación, a formación académica e a experiencia profesional do seu autor. Farase constar a relación profesional do autor co solicitante.

Cando se trate dun principio activo dun medicamento para uso humano autorizado de conformidade co establecido no anexo I do Real decreto 1345/2007, do 11 de outubro, polo que se regula o procedemento de autorización, rexistro e condicións de dispensación dos medicamentos de uso humano fabricados industrialmente, o resumo global da calidade a que fai referencia o módulo 2, punto 2.3, do dito anexo poderá substituír o resumo da documentación relacionada co principio activo ou o produto, segundo proceda.

PARTE 2: INFORMACIÓN FARMACÉUTICA, FISICOQUÍMICA, BIOLÓXICA
OU MICROBIOLÓXICA (CALIDADE)

Principios e requisitos básicos

Os datos e documentos que deben acompañar a solicitude de autorización de comercialización de conformidade co artigo 6, número 5, letra j), do Real decreto 1246/2008, do 18 de xullo, presentarase segundo o establecido a continuación.

Figurarán como información farmacéutica (fisicoquímica, biolóxica ou microbiolóxica) do principio activo e do medicamento veterinario datos do proceso de fabricación, a caracterización e as propiedades, os procedementos e requisitos de control de calidade, a estabilidade, así como tamén unha descrición da composición, o desenvolvemento e a presentación do medicamento veterinario.

Aplicaranse todas as monografías pertinentes, incluídas as monografías xerais e os capítulos xerais da Farmacopea Europea ou, no seu defecto, a dun Estado membro.

Todos os procedementos de proba cumprirán os criterios de análise e control de calidade dos materiais de partida e do produto rematado e terán en conta as directrices e os requisitos establecidos. Proporcionaranse os resultados dos estudos de validación.

Todos os procedementos analíticos se deberán describir de forma detallada, co obxecto de que se poidan reproducir nas probas de control que se efectúen por solicitude da Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios; deberá así mesmo describirse co necesario detalle todo aparello ou equipamento especial que se poida utilizar, descrición que irá acompañada de esquemas, cando sexa posible. A composición dos reactivos de laboratorio deberase completar, se é o caso, co método de preparación. No caso de procedementos analíticos incluídos na Farmacopea Europea ou na farmacopea dun Estado membro, esta descrición poderase substituír por unha referencia precisa á farmacopea en cuestión.

Cando proceda, utilizarase material de referencia químico e biolóxico da Farmacopea Europea. Se se utilizan outras preparacións e normas de referencia, identificaranse e describiranse detalladamente.

Cando se trate dun principio activo xa utilizado nun medicamento para uso humano autorizado de conformidade co establecido no anexo I do Real decreto 1345/2007, do 11 de outubro, polo que se regula o procedemento de autorización, rexistro e condicións de dispensación dos medicamentos de uso humano fabricados industrialmente, a información farmacéutica, fisicoquímica e biolóxica ou microbiolóxica prevista no seu módulo 3 da documentación técnica común poderá substituír a documentación relacionada co principio activo ou o produto rematado, segundo proceda.

A. *Composición cualitativa e cuantitativa*

1. *Composición cualitativa.*—Entenderase por «composición cualitativa» a designación ou descrición de todos os compoñentes do medicamento, isto é:

- os seus principios activos,
- os excipientes, independentemente da súa natureza ou cantidade, incluídos corantes, conservantes, adxuvantes, estabilizantes, espesantes, emulxentes, correctores do sabor e axentes aromáticos,
- os compoñentes da cobertura exterior dos medicamentos (cápsulas, cápsulas de xelatina etc.) que vaian ser inxeridos ou administrados aos animais doutra forma.

Estas indicacións deberanse complementar con toda información útil sobre o envase primario e, se procede, sobre o envase exterior e, de ser o caso, o tipo de peche, e deberán tamén describirse detalladamente os dispositivos que se empreguen para utilizar ou administrar o medicamento e que se subministren xunto con el.

2. *Terminoloxía usual.*—Sen prexuízo do disposto no artigo 6, número 5, letra c) do Real decreto 1246/2008, do 18 de xullo, entenderase por «terminoloxía usual» para a designación dos compoñentes dos medicamentos veterinarios:

cando se trate de compoñentes que figuren na Farmacopea Europea ou, no seu defecto, na duns Estados membros, a denominación principal recollida no encabezamento da correspondente monografía, con referencia á farmacopea de que se trate, e o seu equivalente coa denominación oficial española (DOE),

para os restantes compoñentes, a denominación común internacional (DCI) recomendada pola Organización Mundial da Saúde (OMS) e o seu equivalente coa denominación oficial española (DOE), que poderá ir acompañada por outra denominación común ou, no seu defecto, a denominación científica exacta; os compoñentes que carezan de DCI ou de denominación científica exacta designaranse mediante referencia á súa orixe e modo de obtención, completándose estes datos con calquera outra observación de utilidade, en caso necesario,

para as materias corantes, a designación polo indicativo «E» que lles atribúe a Directiva 94/36/CE, do Parlamento Europeo e do Consello, do 30 de xuño de 1994, relativa aos corantes utilizados en produtos alimenticios.

3. Composición cuantitativa.

3.1 Para proporcionar a «composición cuantitativa» de todos os principios activos do medicamento será preciso, segundo a forma farmacéutica, especificar a masa ou o número de unidades de actividade biolóxica, ben sexa por dose ou por unidade de masa ou de volume, de cada principio activo.

As unidades de actividade biolóxica empregaranse nas substancias que non se poden definir en termos químicos.

Cando a Organización Mundial da Saúde defina unha unidade internacional de actividade biolóxica, é esta a que se deberá usar. Nos casos en que non se definise unha unidade internacional, as unidades de actividade biolóxica expresaranse de forma que proporcionen información inequívoca sobre a actividade da substancia, utilizando, cando proceda, as unidades da Farmacopea Europea.

Sempre que sexa posible, indicárase a actividade biolóxica por unidade de masa ou volume. Expresarase tamén, como información adicional:

no caso de monodoses, a masa ou as unidades de actividade biolóxica de cada principio activo contido no envase unitario, tendo en conta, se é o caso, o volume utilizable do produto tras a reconstitución,

no caso de medicamentos veterinarios que se administren en forma de gotas, a masa ou as unidades de actividade biolóxica de cada principio activo contidas por gota ou no número de gotas que corresponda a 1 ml ou a 1 g de preparado,

cando se trate de xaropes, emulsións, granulados ou calquera outra forma farmacéutica que se administre en cantidades medidas, a masa ou as unidades de actividade biolóxica de cada principio activo por cantidade medida.

3.2 Os principios activos presentes en forma de compostos ou derivados designaranse cuantitativamente pola súa masa total e, se é necesario ou procedente, pola masa das fraccións activas da molécula.

3.3 No caso dos medicamentos veterinarios que conteñan un principio activo cuxa autorización se solicítase por primeira vez na Unión Europea, a declaración cuantitativa dun principio activo que sexa un sal ou un hidrato expresarase sistematicamente en termos de masa das fraccións activas da molécula. A composición cuantitativa expresarase do mesmo xeito para o mesmo principio activo en todas as autorizacións posteriores de medicamentos veterinarios que se concedan nos Estados membros.

4. Desenvolvemento farmacéutico.—Explicarase a elección da composición, os compoñentes, o envase primario, outros envases de ser o caso, o envase externo se procede, a función dos excipientes no produto rematado e o método de fabricación deste último. Esta explicación xustificárase con datos científicos sobre o desenvolvemento farmacéutico. Deberase indicar e xustificar a posible sobredosificación. As características microbiolóxicas (pureza microbiolóxica e actividade antimicrobiana) e as instrucións de uso terán que ser adecuadas ao uso previsto do medicamento veterinario segundo o especificado no expediente de solicitude de autorización de comercialización.

B. *Descrición do método de fabricación*

Farase constar o nome, o enderezo e a responsabilidade de cada fabricante, xunto con cada lugar de produción ou instalación que intervéñ na fabricación e os estudos.

A descrición do método de fabricación que, conforme o establecido no artigo 6, número 5, letra d) do Real decreto 1246/2008, do 18 de xullo, debe acompañar a solicitude de autorización de comercialización redactarase de forma que ofrezca unha idea clara do

carácter das operacións efectuadas. Con este fin, a dita descrición deberá incluír, como mínimo:

unha referencia ás diferentes fases do proceso de fabricación que permita apreciar se os procedementos utilizados para producir a forma farmacéutica puideron provocar unha alteración dos compoñentes,

en caso de fabricación continua, información completa sobre as precaucións tomadas para garantir a homoxeneidade do produto rematado,

a fórmula real de fabricación, con indicación cuantitativa de todas as substancias utilizadas, podendo, non obstante, indicar as cantidades do excipiente de forma aproximada, na medida en que a forma farmacéutica o exixa; farase mención das substancias que poidan desaparecer no transcurso do proceso de fabricación; deberase indicar e xustificar toda sobredosificación,

a indicación das fases da fabricación en que se efectúen tomas de mostras co obxecto de levar a cabo análises de control durante o proceso, xunto cos límites aplicados, cando doutros datos que aparezan nos documentos adxuntos á solicitude se desprenda que as ditas análises son necesarias para o control de calidade do produto rematado,

estudos experimentais que validen o proceso de fabricación e, de ser o caso, un sistema de validación de proceso para lotes de escala de produción,

para os produtos esterilizados en condicións que non respondan ao estándar da farmacopea, detalles dos procesos de esterilización ou asépticos utilizados.

C. Control dos materiais de partida

1. Requisitos xerais.—Para os efectos desta sección, entenderanse por «materiais de partida» todos os compoñentes do medicamento veterinario e, se é necesario, do envase, incluído o seu peche, tal e como se establece na sección A, punto 1 deste anexo.

No expediente figurará información técnica detallada sobre as probas que se levarán a cabo para o control de calidade de todos os lotes de materiais de partida.

As probas sistemáticas que se realicen en cada lote de materiais de partida deberanse levar a cabo tal e como estean descritas na solicitude de autorización de comercialización. A utilización de probas que non figuran nunha farmacopea xustificárase demostrando que os materiais de partida cumpren os requisitos de calidade desa farmacopea.

Cando a Dirección Europea de Calidade do Medicamento e Asistencia Sanitaria emita un certificado de conformidade dun material de partida, un principio activo ou un excipiente, ese certificado constitúe a referencia á correspondente monografía da Farmacopea Europea.

Cando se faga referencia a un certificado de conformidade, o fabricante dará por escrito ao solicitante garantías de que o proceso de fabricación non se modificou desde a emisión do certificado de conformidade pola Dirección Europea de Calidade do Medicamento e Asistencia Sanitaria.

Presentaranse certificados de análises dos materiais de partida para demostrar o cumprimento das características técnicas definidas.

1.1 Principios activos.—Farase constar o nome, o enderezo e a responsabilidade de cada fabricante, xunto con cada lugar de fabricación proposto ou instalación que intervéñen na fabricación e as probas dun principio activo.

O fabricante dun principio activo ben definido ou o solicitante poden concertar a presentación directa polo fabricante ás autoridades competentes, nun documento á parte, da seguinte información como arquivo de referencia (ASMF) do principio activo:

- a) a descrición detallada do proceso de fabricación;
- b) unha descrición do control de calidade durante a fabricación;
- c) unha descrición da validación do proceso.

Neste caso, non obstante, o fabricante deberá proporcionar ao solicitante todos os datos necesarios para que este último poida asumir a responsabilidade do medicamento

veterinario. O fabricante confirmará por escrito ao solicitante que garantirá a homoxeneidade dos lotes e que non modificará o proceso de fabricación ou as características técnicas sen informal. Os documentos e os datos que xustifican a solicitude de tal modificación presentaranse ás autoridades competentes e tamén ao solicitante cando teñan que ver coa parte do solicitante do arquivo de referencia (ASMF) do principio activo.

Tamén se presentará información sobre o método de fabricación, o control de calidade e as impurezas, así como estudos da estrutura molecular cando non exista certificado de conformidade do principio activo:

1. A información sobre o proceso de fabricación incluírá unha descrición do proceso de fabricación do principio activo que represente o compromiso do solicitante con respecto á fabricación do principio activo. Presentarase unha relación de todos os materiais necesarios para fabricar os principios activos, identificando en que parte do proceso se utiliza cada material. Facilitarase información sobre a calidade e o control dos ditos materiais. Tamén se ofrecerá información para demostrar que os materiais cumpren as normas pertinentes para a súa utilización prevista.

2. Na información sobre o control de calidade figurarán as probas (incluídos os criterios de aceptación) realizadas en cada paso crítico, información sobre a calidade e o control dos pasos intermedios e estudos de validación ou avaliación de procesos, segundo o caso. Tamén figurarán datos de validación dos métodos analíticos aplicados ao principio activo, cando proceda.

3. Na información sobre impurezas indícaranse as impurezas previsibles e a composición cuantitativa e cualitativa das impurezas observadas. Tamén se indicará, se é o caso, a inocuidade das ditas impurezas.

4. No caso dos medicamentos veterinarios biotecnolóxicos, entre os datos probatorios da estrutura molecular figurará a secuencia esquemática dos aminoácidos e a masa molecular relativa.

1.1.1 Principios activos descritos nas farmacopeas.—As monografías xerais e específicas da Farmacopea Europea serán aplicables a todos os principios activos que figuren nela.

Para os efectos do cumprimento do disposto no artigo 6, número 5, letra i), do Real decreto 1246/2008, do 18 de xullo, será suficiente a conformidade dos compoñentes respecto ás prescricións da Farmacopea Europea ou da farmacopea dun dos Estados membros.

Neste caso, a descrición dos métodos e procesos analíticos será substituída en cada sección pertinente pola correspondente referencia á farmacopea en cuestión.

Cando a especificación dunha monografía da Farmacopea Europea ou da farmacopea dun Estado membro non sexa suficiente para garantir a calidade do principio activo, a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios poderá exixir especificacións máis apropiadas ao solicitante, incluídos límites de impurezas específicas con procedementos de control validados.

A Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios informará diso ás autoridades responsables da farmacopea de que se trate. O titular da autorización de comercialización comunicará ás autoridades responsables da dita farmacopea os pormenores da pretendida insuficiencia e as especificacións adicionais que se achegasen.

Cando un principio activo non estea descrito nunha monografía da Farmacopea Europea e si o estea nunha da farmacopea dun Estado membro, é admisible que se siga esta última.

Cando un principio activo non estea descrito na Farmacopea Europea nin na farmacopea dun Estado membro, é admisible que se siga a farmacopea dun país terceiro, se queda demostrado que é adecuada; nestes casos, o solicitante presentará un exemplar da monografía acompañada, cando sexa necesario, dunha tradución. Presentaranse os datos probatorios de que a monografía permite controlar adecuadamente a calidade do principio activo.

1.1.2 Principios activos non descritos nunha farmacopea.—Os compoñentes que non figuren en ningunha farmacopea serán obxecto dunha monografía que faga referencia a cada un dos puntos seguintes:

a) a denominación do compoñente, que cumprirá os requisitos da sección A, punto 2, completarse con sinónimos comerciais ou científicos;

b) a definición da substancia, redactada de forma similar á que se emprega na Farmacopea Europea, acompañarse de todas as explicacións necesarias, en particular polo que respecta á estrutura molecular; cando as substancias non se poidan definir máis que polo seu método de fabricación, este deberase detallar o suficiente como para caracterizar unha substancia constante en canto á súa composición e para os seus efectos;

c) os medios de identificación, que se poderán describir en forma das técnicas completas que se seguen para a obtención da substancia, e en forma dos controis que se deben efectuar sistematicamente;

d) os controis de pureza describíranse en función de cada unha das impurezas previsibles, especialmente das que poidan producir efectos nocivos e, de ser necesario, daquelas que, tendo en conta a asociación de substancias que sexan obxecto da solicitude, poidan influír negativamente na estabilidade do medicamento ou alterar os resultados analíticos;

e) describíranse os ensaios e os límites para controlar os parámetros pertinentes do produto rematado, tales como o tamaño das partículas e a esterilidade, e validaranse os métodos se procede;

f) no que atinxe ás substancias complexas de orixe vexetal ou animal, deberase distinguir o caso en que a multiplicidade de accións farmacolóxicas exixa un control químico, físico ou biolóxico dos principais compoñentes e aqueloutro caso de substancias que conteñan un ou varios grupos de principios de actividade análoga para os que se poida admitir un método global de dosificación.

Eses datos demostrarán que o conxunto proposto de procedementos de control é suficiente para verificar a calidade do principio activo da fonte definida.

1.1.3 Características fisicoquímicas que poden modificar a biodispoñibilidade. Deberanse proporcionar os datos que figuran a continuación, referentes aos principios activos descritos ou non nas farmacopeas, como elementos da descrición xeral dos principios activos, cando condicionen a biodispoñibilidade do medicamento:

forma cristalina e coeficientes de solubilidade,
tamaño de partículas, se é o caso tras pulverización,
estado de hidratación,
coeficiente de repartición aceite/auga,
valores de pK/pH.

Os tres primeiros guións non se aplicarán ás substancias que se utilicen unicamente en solución.

1.2 Excipientes.—As monografías xerais e específicas da Farmacopea Europea serán aplicables a todas as substancias que figuren nela.

Os excipientes cumprirán os requisitos da correspondente monografía da Farmacopea Europea. Cando non exista tal monografía, poderase facer referencia á farmacopea dun Estado membro ou, no seu defecto, á farmacopea dun país terceiro. Neste caso deberase demostrar que a monografía é adecuada. Se é o caso, os requisitos da monografía completaranse con probas adicionais para controlar parámetros tales como o tamaño das partículas, a esterilidade ou os disolventes residuais. Cando non exista unha monografía dunha farmacopea, propoñerase e xustificarase unha especificación.

Seguiranse os requisitos establecidos para os principios activos na sección 1.1.2, letras a) a e). Presentaranse os métodos propostos e os datos de validación en apoio destes.

Os corantes que vaian formar parte de medicamentos veterinarios satisfarán os requisitos da Directiva 94/36/CE, do Parlamento Europeo e do Consello, do 30 de xuño de 1994, salvo no caso de determinados produtos sanitarios veterinarios de uso tópico, como colares antiparasitarios e marcas auriculares, en que está xustificado o uso doutros corantes.

Os corantes cumprirán os criterios de pureza establecidos na Directiva 95/45/CE da Comisión, do 26 de xullo de 1995, pola que se establecen criterios específicos de pureza en relación cos corantes utilizados nos produtos alimenticios.

No caso de excipientes novos, é dicir, que se usan por primeira vez nun medicamento veterinario ou por unha nova vía de administración, daranse os detalles de fabricación, caracterización e controis, con referencias tanto clínicas como non clínicas en apoio dos datos de seguranza.

1.3 Envases-sistemas de peche.

1.3.1 Principio activo.—Darase información sobre o envase e o sistema de peche do principio activo. O grao de información requirido virá determinado polo estado físico (sólido ou líquido) do principio activo.

1.3.2 Produto rematado.—Darase información sobre o envase e o sistema de peche do produto rematado. O grao de información requirido virá determinado pola vía de administración do medicamento veterinario e o estado físico (sólido ou líquido) da presentación.

Os materiais de envasado cumprirán os requisitos da correspondente monografía da Farmacopea Europea. Cando non exista tal monografía, poderase facer referencia á farmacopea dun Estado membro ou, no seu defecto, á farmacopea dun país terceiro. Neste caso deberase demostrar que a monografía é adecuada.

Cando non exista unha monografía dunha farmacopea, propoñerase e xustificarse unha especificación do material de envasado.

Presentaranse datos científicos sobre a elección e conveniencia do material de envasado.

Presentarase información sobre a composición, fabricación e seguranza dos materiais de envasado novos en contacto co medicamento.

Presentaranse as características técnicas e, se procede, os datos de rendemento de todo dispositivo que se empregue para dosificar ou administrar o medicamento veterinario e que se subministre xunto con el.

1.4 Substancias de orixe biolóxica.—Cando na fabricación do medicamento veterinario se utilicen materiais básicos como microorganismos, tecidos de orixe vexetal ou animal, células ou líquidos (incluído o sangue) de orixe humana ou animal, así como construcións celulares biotecnolóxicas, describiranse e documentaranse a orixe e os antecedentes dos materiais de partida.

A descrición do material de partida comprenderá a estratexia de produción, os procedementos de purificación ou inactivación, xunto coa súa validación, e todos os procedementos de control durante o proceso cuxa finalidade sexa asegurar a calidade, seguranza e constancia dos lotes do produto rematado.

Cando se usen liñas celulares, deberase demostrar que as características das células se mantiveron inalteradas nas distintas fases de produción e posteriormente.

Os materiais de sementeira, as liñas celulares, o soro e, sempre que sexa posible, os materiais de partida dos cales se obtiveron, deberanse someter a estudos para comprobar que estean libres de axentes estraños.

Cando se utilicen materiais de partida de orixe animal ou humana, describiranse as medidas que tomaron para garantir a ausencia de axentes potencialmente patóxenos.

Cando sexa inevitable a presenza de axentes estraños potencialmente patóxenos, soamente se utilizará o material se o tratamento posterior garante a eliminación ou inactivación dos ditos axentes, extremo que se deberá validar.

Subministrárase documentación para demostrar que os materiais de sementeira, as liñas celulares, os lotes de soro e demais materiais procedentes de especies animais polas que se poidan transmitir as EET se axustan á Nota explicativa sobre como minimizar os riscos de transmisión dos axentes das encefalopatías esponxiformes animais a través dos medicamentos humanos e veterinarios, así como á correspondente monografía da Farmacopea Europea. Como xustificante de cumprimento poderanse utilizar os certificados de conformidade emitidos pola Dirección Europea de Calidade do Medicamento e Asistencia Sanitaria, con referencia á correspondente monografía da Farmacopea Europea.

D. Probas de control efectuadas nunha fase intermedia do proceso de fabricación

Xuntaranse ao expediente os datos e documentos relativos aos controis que se puidesen efectuar nunha fase intermedia do proceso de fabricación, co obxecto de garantir a constancia das características tecnolóxicas e do proceso de produción.

Tales probas serán indispensables para comprobar a adecuación do medicamento veterinario á fórmula nos casos excepcionais en que o solicitante propoña, para controlar o produto rematado, un método analítico que non inclúa a determinación da totalidade dos principios activos (ou de todos os excipientes sometidos ás mesmas exixencias que os principios activos).

O anterior será igualmente aplicable cando o control de calidade do produto rematado dependa das probas que se efectúen durante o proceso, especialmente no caso de que a substancia se defina principalmente polo seu método de fabricación.

Nos casos en que un produto intermedio se poida almacenar antes da súa transformación ulterior ou montaxe primaria, definirase un período de validez deste sobre a base dos resultados de estudos de estabilidade.

E. Probas de control do produto rematado

Para os efectos de control do produto rematado, entenderase por lote dun produto rematado o conxunto de unidades dunha forma farmacéutica que proveñan dunha mesma cantidade inicial de material e fosen sometidas á mesma serie de operacións de fabricación e esterilización ou, no caso dun proceso de produción continua, o conxunto de unidades fabricadas nun lapso de tempo determinado.

Na solicitude de autorización de comercialización figurará unha lista das probas que se realicen de forma sistemática con cada lote de produto rematado. Farase constar a frecuencia das probas que non se leven a cabo de forma sistemática. Indicaranse tamén os límites de aprobación.

Xuntaranse ao expediente datos das probas de control realizadas no produto rematado no momento da aprobación. Os ditos controis presentaranse conforme as seguintes prescricións.

As disposicións das correspondentes monografías e os capítulos xerais da Farmacopea Europea ou, no seu defecto, da farmacopea dun Estado membro, aplicaranse a todos os produtos definidos nelas.

Se se empregan métodos de control e límites distintos dos mencionados nas monografías correspondentes e os capítulos xerais da Farmacopea Europea ou, no seu defecto, da farmacopea dun Estado membro, deberase demostrar que, en caso de sometelo a proba conforme a estas monografías, o produto rematado cumpriría os requisitos cualitativos desa farmacopea aplicables á forma farmacéutica de que se trate.

1. Características xerais do produto rematado. Entre os controis dun produto rematado figurarán sempre determinados controis das características xerais deste. Estas probas de control referiranse, sempre que sexa procedente, á determinación das masas medias e as desviacións máximas, os estudos mecánicos, físicos ou microbiolóxicos, os caracteres organolépticos e as características físicas como a densidade, o pH, o índice de refracción etc. O solicitante deberá definir, en cada caso particular, as normas e os límites de tolerancia de cada unha destas características.

As condicións dos ensaios e, de ser o caso, o aparello ou equipamento utilizado e as normas describíranse con precisión cando non figuren na Farmacopea Europea ou as farmacopeas dos Estados membros, ou cando non sexan aplicables os métodos prescritos polas ditas farmacopeas.

Ademais, as formas farmacéuticas sólidas que deban ser administradas por vía oral serán sometidas a estudos in vitro da liberación e a velocidade de disolución dos principios activos, salvo que estas se poidan xustificar doutro modo; os ditos estudos efectuaranse igualmente en caso de administración por outra vía se as autoridades competentes do Estado membro en cuestión o consideran necesario.

2. Identificación e determinación dos principios activos.—A identificación e a determinación dos principios activos efectuaranse ben cunha mostra representativa do lote de fabricación, ben cun determinado número de doses analizadas illadamente.

Salvo debida xustificación, a desviación máxima tolerable do contido do principio activo no produto rematado non poderá ser superior a $\pm 5\%$ no momento da fabricación.

Baseándose nos estudos de estabilidade, o fabricante propoñerá e xustificará límites de desviación máxima tolerable do contido de principio activo no produto rematado, aplicables ata a data de caducidade proposta

En certos casos excepcionais de mesturas particularmente complexas, en que a determinación dos principios activos, moi numerosos ou presentes só en pequenas proporcións, requira investigacións complexas e dificilmente aplicables a cada lote de fabricación, poderase omitir a determinación dun ou varios principios activos no produto rematado, coa condición expresa de que estas determinacións se efectúen en fases intermedias do proceso de fabricación. Esta técnica simplificada non se poderá estender á caracterización dos principios activos afectados, e deberase completar cun método de avaliación cuantitativa que permita ás autoridades competentes verificar a conformidade do medicamento coas súas características técnicas, despois da súa comercialización.

Se os métodos fisicoquímicos non abundan para proporcionar suficiente información sobre a calidade do produto, será obrigatorio un ensaio biolóxico in vitro ou in vivo. Sempre que sexa posible, neste ensaio deberanse empregar materiais de referencia e unha análise estatística que permitan calcular os límites de confianza. Cando estes controis non se poidan realizar no produto rematado, será admisible que se leven a cabo nunha fase intermedia, o máis preto posible da fin do proceso de fabricación.

Cando se produza degradación durante a fabricación do produto rematado, indicaranse as taxas aceptables máximas de degradación de cada produto e as totais inmediatamente despois da fabricación.

Cando dos datos subministrados conforme o disposto na sección B se desprenda que na fabricación do medicamento se utiliza unha sobredosificación importante dun principio activo, ou cando os datos de estabilidade mostren que a determinación do principio activo diminúe en almacenamento, a descrición dos métodos de control do produto rematado incluírá, de ser o caso, o estudo químico e, se fose necesario, o estudo toxicofarmacolóxico da alteración sufrida por este principio activo, con caracterización ou determinación, se ten lugar, dos produtos de degradación.

3. Identificación e determinación dos excipientes.—Presentarase obrigatoriamente unha proba de identificación e unha proba de límite superior e inferior de cada conservante antimicrobiano e cada excipiente que poida afectar a biodispoñibilidade do principio activo, a menos que esta quede garantida por outras probas apropiadas. Establecerase obrigatoriamente no momento da aprobación unha proba de identificación e unha proba de límite superior de calquera antioxidante ou excipiente que poida afectar desfavorablemente as funcións fisiolóxicas, e tamén unha proba de límite inferior dos antioxidantes.

4. Probas de seguranza.—Independentemente das probas toxicofarmacolóxicas presentadas coa solicitude de autorización de comercialización, deberán figurar no expediente analítico os pormenores das probas de seguranza como as de esterilidade e de endotoxinas bacterianas, cando se deban efectuar sistematicamente para comprobar a calidade do produto.

F. *Estudos de estabilidade*

1. Principio activo.—Especificaranse as condicións de almacenamento e o período de reanálise do principio activo, agás cando sexa obxecto dunha monografía na Farmacopea Europea e o fabricante do produto rematado someta o principio activo a unha nova proba completa inmediatamente antes de usalo para a fabricación do produto rematado.

Presentaranse datos de estabilidade en apoio das condicións de almacenamento e o período de reanálise do principio activo que se especificase. Describírase o tipo de estudos de estabilidade realizados, os protocolos e procedementos analíticos utilizados e a súa validación, xunto cos seus resultados detallados. Co resumo do protocolo presentarase o compromiso de estabilidade.

Non obstante, cando exista un certificado de conformidade do principio activo da fonte proposta que especifique as súas condicións de almacenamento e o período de reanálise, non serán obrigatorios os datos de estabilidade do principio activo da dita fonte.

2. Produto rematado.—Deberanse describir as investigacións que permiten determinar o período de validez, as condicións de conservación que se recomentan e as especificacións ao final do período de validez que propón o solicitante.

Describírase o tipo de estudos de estabilidade realizados, os protocolos e procedementos analíticos utilizados e a súa validación, xunto cos seus resultados detallados.

Se un produto rematado ten que ser reconstituído ou diluído previamente á súa administración, especificaranse os pormenores relativos ao período de validez e ás especificacións que se propoñen para o medicamento reconstituído ou diluído, xunto cos datos pertinentes sobre a súa estabilidade.

Cando se trate de envases multidoses, presentarase os datos relativos á estabilidade para xustificar o período de validez do medicamento despois da súa primeira utilización, e definiranse as especificacións unha vez aberto.

Cando un produto rematado poida dar lugar a produtos de degradación, o solicitante declararaos, indicando os métodos de identificación e os procedementos analíticos.

As conclusións conterán os resultados das análises, xustificando o período de validez proposto e, de ser o caso, o período de validez unha vez aberto, nas condicións de almacenamento que se recomentan, e as especificacións do produto rematado ao expirar o seu período de validez e, de ser o caso, o seu período de validez unha vez aberto, nas condicións recomendadas de almacenamento.

Deberase indicar o nivel máximo aceptable, individual e total, dos produtos de degradación ao expirar o período de validez.

Presentarase un estudo sobre a interacción do medicamento e o recipiente nos casos en que a dita interacción sexa posible, especialmente cando se trate de preparados inxectables.

Co resumo do protocolo presentarase o compromiso de estabilidade.

G. *Outra información*

O expediente poderá conter información sobre a calidade do medicamento veterinario que non quedase cuberta nas seccións previas.

No caso de premesturas medicamentosas (que se incorporarán a pensos medicamentosos), darase información sobre taxas de incorporación, instrucións de incorporación, homoxeneidade e estabilidade no penso, compatibilidade ou adecuación dos pensos, e período de validez nestes. Así mesmo, indicaranse as especificacións dos pensos medicamentosos fabricados coas ditas premesturas de conformidade coas instrucións recomendadas para o seu uso.

PARTE 3: ESTUDOS DE SEGURANZA E DE RESIDUOS

Os datos e documentos que deben acompañar a solicitude de autorización de comercialización de conformidade co artigo 6, número 5, letra j), puntos segundo e cuarto, presentarase segundo o establecido a continuación.

A. ESTUDOS DE SEGURANZA

Capítulo I: realización das probas

A documentación relativa á seguranza deberá poñer de manifesto:

- a) a posible toxicidade do medicamento veterinario e os efectos perigosos ou non desexados que se puidesen producir no animal nas condicións de uso propostas; estes efectos valoraranse en función da gravidade do proceso patolóxico de que se trate;
- b) os posibles efectos nocivos para as persoas dos residuos do medicamento veterinario ou a substancia presentes en produtos alimenticios procedentes de animais tratados e os inconvenientes que poidan crear os ditos residuos na transformación industrial dos produtos alimenticios;
- c) os posibles riscos resultantes da exposición das persoas ao medicamento veterinario, por exemplo durante a súa administración ao animal;
- d) os posibles riscos ambientais debidos ao uso do medicamento veterinario.

Todos os resultados deberán ser fiables e de validez xeral. Cando proceda, utilizaranse procedementos matemáticos e estatísticos para a elaboración dos métodos experimentais e a valoración dos resultados. Ademais, darase información sobre o potencial terapéutico do medicamento e os riscos relacionados co seu uso.

Nalgúns casos poderá ser necesario someter a proba os metabolitos do composto orixinal, cando constitúan os residuos en cuestión.

Un excipiente que se utilice por primeira vez no ámbito farmacéutico deberase considerar como un principio activo.

1. Identificación exacta do medicamento e o seu principio activo.

denominación común internacional (DCI),
nome da Unión Internacional de Química Pura e Aplicada (UIQPA),
número CAS (Chemical Abstract Service),
clasificación terapéutica, farmacolóxica e química,
sinónimos e abreviaturas,
fórmula estrutural,
fórmula molecular,
peso molecular,
grao de impurezas,
composición cualitativa e cuantitativa das impurezas,
descrición das propiedades físicas,
punto de fusión,
punto de ebulición,
presión de vapor,
solubilidade na auga e nos solventes orgánicos expresada en g/l, con indicación da temperatura,
densidade,
espectros de refracción, rotación etc.,
formulación do produto.

2. Farmacoloxía.—Os estudos farmacolóxicos resultan fundamentais para poñer en evidencia os mecanismos de produción dos efectos terapéuticos do medicamento veterinario. Por conseguinte, os estudos farmacolóxicos realizados con especies animais de destino e de experimentación incluíranse na parte 4.

Non obstante, os estudos farmacolóxicos tamén poden ser de utilidade para a análise dos fenómenos toxicolóxicos.

Ademais, se un medicamento veterinario produce un efecto farmacolóxico exento de toxicidade ou ben o efecto se logra con doses inferiores ás tóxicas, haberá que ter en conta o dito efecto farmacolóxico ao avaliar a seguranza do medicamento.

Polo tanto, os pormenores dos estudos farmacolóxicos practicados con animais de laboratorio, así como a información pertinente relativa aos estudos clínicos realizados co animal de destino, deberán preceder sempre a documentación sobre a seguranza.

2.1 Farmacodinamia.—Darase información sobre o mecanismo de acción dos principios activos, e sobre os efectos farmacodinámicos primarios e secundarios, que axude a comprender calquera efecto nocivo que se produza nos estudos con animais.

2.2 Farmacocinética.—Proporcionaranse datos sobre o destino do principio activo e os seus metabolitos nas especies utilizadas nos estudos toxicolóxicos, entre os que figurarán a absorción, a distribución, o metabolismo e a excreción. Para determinar a exposición adecuada, os datos cotexaranse cos resultados da relación dose-efecto que figuran nos estudos farmacolóxicos e toxicolóxicos. A comparación cos datos farmacocinéticos obtidos nos estudos coas especies de destino (parte 4, capítulo I, sección A.2) incluírase na parte 4 co fin de determinar a pertinencia dos resultados dos estudos de toxicidade para as especies de destino.

3. Toxicoloxía.—A documentación toxicolóxica axustarase ás directrices publicadas pola Axencia Europea do Medicamento en canto á formulación xeral da proba e aos estudos particulares. Entre estas orientacións figuran:

- 1) as probas básicas necesarias para todo novo medicamento veterinario que se vaia administrar a animais destinados á produción de alimentos, con vistas a avaliar a seguranza de calquera residuo presente en alimentos para o consumo humano;
- 2) probas adicionais que se poidan necesitar, en función de cuestións toxicolóxicas específicas como as relacionadas coa estrutura, a clase e o mecanismo de acción dos principios activos;
- 3) probas especiais que poidan contribuír a interpretar os datos obtidos nas probas básicas ou nas adicionais.

Os estudos levaranse a cabo co principio activo, non co medicamento formulado. Máis adiante indícase en que casos se requiren estudos do medicamento formulado.

3.1 Toxicidade por dose única.—O estudo da toxicidade por dose única pode ser útil para prever:

os posibles efectos na especie animal de destino tras unha sobredose aguda,
os posibles efectos tras unha administración accidental a persoas,
as doses convenientes para o estudo da administración repetida.

O estudo da toxicidade por dose única deberá poñer en evidencia os efectos tóxicos agudos da substancia e o tempo que tardan en aparecer e remitir.

Os estudos que se deban levar a cabo seleccionaranse de maneira que dean información sobre a seguranza para o usuario; por exemplo, se se prevé unha exposición substancial do usuario do medicamento veterinario por inhalación ou contacto cutáneo, estudaranse estas vías de exposición.

3.2 Toxicidade por administración repetida.—Os estudos de toxicidade por administración repetida terán como obxecto revelar as alteracións fisiolóxicas ou patolóxicas subseguintes á administración repetida do principio activo ou da asociación de principios activos que se estean a estudar, e establecer a relación das ditas alteracións coa posoloxía.

Cando se trate de principios farmacoloxicamente activos ou de medicamentos veterinarios que se vaian administrar unicamente a animais non destinados á produción de alimentos, en principio será suficiente o estudo da toxicidade por administración repetida nunha especie animal de experimentación. Este estudo poderase substituír por un realizado na especie animal de destino. A frecuencia e a vía de administración, así como a duración do estudo, determinaranse tendo en conta as condicións previstas de uso clínico. O

investigador deberá xustificar a envergadura e a duración dos estudos, así como as doses escollidas.

Cando se trate de substancias ou medicamentos que se vaian administrar a animais destinados á produción de alimentos, a toxicidade por administración repetida (90 días) estudarase en dúas especies, das cales unha non pertencerá á orde dos roedores, para identificar órganos diana, establecer criterios toxicolóxicos de valoración e identificar as especies apropiadas e as doses que se deben utilizar en probas de toxicidade crónica, se procede.

O investigador xustificará a elección das especies, baseándose nos coñecementos adquiridos sobre o metabolismo do produto nos animais e nas persoas. A substancia obxecto do ensaio administrárase por vía oral. O investigador describirá con claridade e xustificará o método e a frecuencia da administración, así como a duración dos ensaios.

En principio, convirá elixir a dose máxima de maneira que faga aparecer os efectos nocivos. A dose mínima non deberá provocar ningún efecto tóxico.

A avaliación dos efectos tóxicos basearase na observación do comportamento e o crecemento, nas análises hematolóxicas e fisiolóxicas –particularmente dos órganos excretorios– e nos informes necrópsicos e histolóxicos.

A elección e extensión de cada grupo de estudos dependerá da especie animal que se utilice e do estado dos coñecementos científicos no momento.

Cando se trate de novas asociacións de substancias coñecidas que fosen estudadas conforme as disposicións deste anexo, o investigador poderá modificar, se o xustifica, de forma adecuada os estudos de administración repetida, agás no caso de que os estudos de toxicidade revelasen fenómenos de potenciación ou novos efectos tóxicos.

3.3 Tolerancia na especie animal de destino.–Presentarase un resumo dos signos de intolerancia que se observen durante os estudos realizados coa especie de destino –en xeral, co produto rematado– de conformidade cos requisitos da parte 4, capítulo I, sección B.

Indicarase o estudo, a especie e a raza de que se trate, así como a dose á que se manifesta a intolerancia. Detallarase tamén calquera alteración fisiolóxica imprevista. Os informes detallados destes estudos incluíranse na parte 4.

3.4 Efectos tóxicos na función reprodutora, incluída a teratoxenicidade.

3.4.1 Estudo dos efectos na reprodución.–A finalidade deste estudo é detectar posibles disfuncións reprodutoras do macho ou da femia, ou efectos nocivos para a prole tras a administración do medicamento ou substancia obxecto da investigación.

No caso de principios farmacoloxicamente activos ou de medicamentos veterinarios que se vaian administrar a animais destinados á produción de alimentos, o estudo dos efectos na reprodución será multixeración e estará deseñado para detectar calquera efecto na reprodución dos mamíferos. Inclúense aquí efectos na fertilidade do macho e da femia, o apareamento, a concepción, a implantación, a capacidade de que a preñez chegue a termo, o parto, a lactación, a supervivencia, o crecemento e o desenvolvemento da descendencia desde o nacemento ata a desteta, a madurez sexual e a subseguinte función reprodutora da prole como adultos. Utilizaranse, como mínimo, tres doses distintas. A dose máxima seleccionárase de maneira que faga aparecer os efectos nocivos. A dose mínima non deberá provocar ningún efecto tóxico.

3.4.2 Estudo da teratoxenicidade.–Cando se trate de principios farmacoloxicamente activos ou de medicamentos veterinarios que se vaian administrar a animais destinados á produción de alimentos, levaranse a cabo probas de teratoxenicidade. Estas probas estarán deseñadas para detectar calquera efecto nocivo na femia, o embrión ou o feto consecutivo á exposición da femia desde a implantación, durante toda a xestación, ata o día anterior ao previsto para o parto. Entre estes efectos nocivos figuran a toxicidade aumentada con respecto á observada en femias non preñadas, a morte do embrión ou o feto, a alteración do crecemento fetal e os cambios estruturais no feto. Requírese unha proba de teratoxenicidade na rata. En función dos resultados, pode ter que realizarse un estudo con outra especie, segundo as directrices establecidas.

Cando se trate de principios farmacoloxicamente activos ou de medicamentos veterinarios que se vaian administrar unicamente a animais non destinados á produción de alimentos, realizarase un estudo da teratoxenidade como mínimo nunha especie, que poderá ser a especie de destino se o produto se vai utilizar con femias que se poidan destinar á cría. Non obstante, cando o uso do medicamento veterinario dea lugar a unha exposición significativa do usuario, realizaranse os estudos estándar de teratoxenidade.

3.5 Xenotoxicidade.—Levaranse a cabo probas do potencial xenotóxico que poñan de manifesto os cambios que unha substancia pode causar no material xenético das células. Débense avaliar as propiedades xenotóxicas de toda substancia que se vaia utilizar por primeira vez nun medicamento veterinario.

Os principios activos presentaranse normalmente a unha serie estándar de probas de xenotoxicidade, in vitro e in vivo, segundo as directrices establecidas. Nalgúns casos, pode tamén ser necesario someter a proba un ou máis metabolitos que constitúen residuos en produtos alimenticios.

3.6 Carcinoxenidade.—Para decidir se é necesario realizar probas de carcinoxenidade teranse en conta os resultados das de xenotoxicidade, as relacións entre estrutura e actividade e as probas xerais de toxicidade que poidan ser pertinentes para lesións neoplásicas en estudos a máis longo prazo.

Terase en conta calquera especificidade de especie que se coñeza do mecanismo de toxicidade, e calquera diferenza do metabolismo entre as especies de laboratorio, as de destino e as persoas.

Cando fan falta probas de carcinoxenidade, adoita necesitarse un estudo de dous anos con ratas e un de dezoito meses con ratos. Coa debida xustificación científica, os estudos de carcinoxenidade pódense levar a cabo nunha soa especie de roedores, preferiblemente ratas.

3.7 Excepcións.—Deberase estudar a absorción sistémica dos medicamentos veterinarios de uso tópico na especie animal de destino.

Se se demostra que a dita absorción é desprezable, poderanse omitir as probas de toxicidade por administración repetida, as de toxicidade sobre a función reprodutora e as de carcinoxenidade, a menos que:

se prevea a inxestión do medicamento por parte do animal nas condicións de uso establecidas,

se prevea a exposición do usuario do medicamento veterinario por vías distintas da cutánea nas condicións de uso establecidas, ou

o principio activo ou os metabolitos poidan introducirse en produtos alimenticios procedentes do animal tratado.

4. Outros requisitos.

4.1 Estudos especiais.—En caso de determinados grupos de substancias, ou se os efectos observados en estudos de administración repetida aos animais apuntan a variacións da inmunotoxicidade, neurotoxicidade ou a disfuncións endócrinas, requiriranse outras probas, como estudos de sensibilización ou ensaios de neurotoxicidade diferida. Segundo a natureza do medicamento, poderanse necesitar estudos adicionais para avaliar o mecanismo subxacente do efecto tóxico ou do potencial de irritación. En xeral, estes estudos levaranse a cabo co produto rematado.

Ao deseñar estes estudos e valorar os seus resultados teranse en conta o estado dos coñecementos científicos e as directrices establecidas.

4.2 Propiedades microbiolóxicas dos residuos.

4.2.1 Posibles efectos sobre a flora intestinal humana.—Investigarase o risco microbiolóxico que supoñen os residuos de compostos antimicrobianos para a flora intestinal humana, de acordo coas directrices establecidas.

4.2.2 Posibles efectos sobre os microorganismos utilizados na transformación industrial de produtos alimenticios.—Nalgúns casos pode resultar necesario efectuar probas

para determinar se os residuos microbioloxicamente activos poden interferir cos procesos técnicos de transformación industrial de produtos alimenticios.

4.3 Observacións sobre o uso terapéutico en persoas.—Facilitarase a información que demostre se os principios farmacoloxicamente activos do medicamento veterinario teñen un uso terapéutico humano ou non. En caso afirmativo, recompilaranse todos os efectos observados nas persoas (incluídas as reaccións adversas) e as súas causas, na medida que poidan resultar importantes para valorar a seguranza do medicamento veterinario, e, cando proceda, achegaranse os resultados de estudos publicados. Se os compoñentes do medicamento veterinario non teñen ou deixaron de ter un uso terapéutico humano, faranse constar os motivos.

4.4 Aparición de resistencia.—Os datos sobre a posible aparición de bacterias resistentes de interese para a saúde humana son necesarios para os medicamentos veterinarios. Especial importancia ao respecto reviste o mecanismo de aparición da dita resistencia. En caso necesario, propoñeranse medidas para limitar a aparición de resistencia coa utilización prevista do medicamento veterinario.

A resistencia de interese para o uso clínico do medicamento abordarase de conformidade coa parte 4.

Cando proceda, farase referencia aos datos establecidos na parte 4.

5. Seguranza para o usuario.—Nesta sección comentarase os efectos encontrados nas seccións anteriores, que se relacionarán co tipo e grao de exposición humana ao medicamento co obxecto de formular as correspondentes advertencias para o usuario e demais medidas de xestión do risco.

6. Avaliación do risco ambiental.

6.1 Avaliación do risco ambiental de medicamentos veterinarios que non conteñen ou non consisten en organismos modificados xeneticamente.—Avaliarase o risco ambiental en busca dos posibles efectos danosos do uso do medicamento veterinario e para determinar o risco de tales efectos. Na avaliación identificarase, así mesmo, calquera medida preventiva que poida ser necesaria para reducir tal risco.

Esta avaliación realizarase normalmente en dúas fases. A primeira fase da avaliación realizarase en todos os casos. Os detalles da avaliación presentaranse segundo as directrices establecidas. Indicarase a posible exposición do ambiente ao medicamento e o risco asociado con tal exposición, tendo especialmente en conta os puntos seguintes:

- as especies animais de destino e a utilización proposta,
- o modo de administración e, en particular, o grao probable de incorporación directa do produto ao ecosistema,
- a posibilidade de que o medicamento, os seus principios activos ou os seus metabolitos pasen dos animais tratados ao ambiente e a súa persistencia nos excretores,
- a eliminación de medicamentos veterinarios non utilizados ou outros residuos.

Na segunda fase investigarase de xeito específico o destino e os efectos do medicamento en ecosistemas particulares, segundo as directrices establecidas. Terase en conta a amplitude e duración da exposición do ambiente ao medicamento e a información dispoñible sobre as propiedades fisicoquímicas, farmacolóxicas ou toxicolóxicas das substancias en cuestión que se obtivese durante a realización das demais probas exixidas en virtude deste real decreto.

6.2 Avaliación do risco ambiental de medicamentos veterinarios que conteñen ou consisten en organismos modificados xeneticamente.—Cando un medicamento veterinario conteña ou consista en organismos modificados xeneticamente, xuntarance tamén á solicitude os documentos establecidos no Real decreto 178/2004, do 30 de xaneiro, polo que se aproba o Regulamento xeral para o desenvolvemento e execución da Lei 9/2003, do 25 de abril, pola que se establece o réxime xurídico da utilización confinada, liberación voluntaria e comercialización de organismos modificados xeneticamente.

Capítulo II: presentación dos datos e documentos

O expediente das probas de seguranza deberá conter:

un índice de todos os estudos que conteña,
unha declaración da inclusión de todos os datos, favorables ou desfavorables, coñecidos polo solicitante ao presentar o expediente,
a xustificación da omisión de calquera tipo de estudo,
unha explicación da inclusión dun tipo alternativo de estudo,
unha explicación do que pode achegar á avaliación global do risco calquera estudo precedente aos realizados conforme as boas prácticas de laboratorio segundo o Real decreto 822/1993, do 28 de maio.

Cada informe de estudo incluirá:

unha copia do plan de estudo (protocolo),
unha declaración de que se cumpren as boas prácticas de laboratorio, se é o caso,
unha descrición dos métodos, instrumentos e materiais utilizados,
unha descrición e unha xustificación do sistema de proba,
unha descrición dos resultados obtidos, o suficientemente detallada para que se poidan avaliar criticamente con independencia da interpretación do autor,
se é o caso, unha análise estatística dos resultados,
un comentario sobre os resultados, os efectos observados e non observados, e calquera resultado inusual,
unha descrición pormenorizada e unha minuciosa discusión dos resultados do estudo de seguranza do principio activo e da súa importancia para a avaliación dos riscos que implican os residuos para as persoas.

B. ESTUDO DOS RESIDUOS

Capítulo I: realización das probas

1. Introducción.–Para os efectos deste anexo, aplicaranse as definicións do Regulamento (CE) n.º 470/2009 do Parlamento Europeo e do Consello, do 6 de maio de 2009, polo que se establecen procedementos comunitarios para a fixación dos límites de residuos das substancias farmacoloxicamente activas nos alimentos de orixe animal, derrógase o Regulamento (CEE) n.º 2377/90 do Consello e modifícanse a Directiva 2001/82/CE, do Parlamento Europeo e do Consello, e o Regulamento (CE) n.º 726/2004, do Parlamento Europeo e do Consello.

O propósito de estudar a depleción de residuos dos tecidos comestibles ou dos ovos, o leite e o mel procedentes de animais tratados é determinar en que condicións e ata que punto poden persistir residuos en produtos alimenticios procedentes destes animais. Ademais, estes estudos permitirán determinar o tempo de espera.

Cando se trate de medicamentos veterinarios para animais destinados á produción de alimentos, a documentación relativa aos residuos deberá poñer de manifesto:

- 1) en que medida e durante canto tempo segue habendo residuos do medicamento veterinario ou os seus metabolitos nos tecidos comestibles do animal tratado ou no seu leite, ovos ou mel;
- 2) que é posible, para previr riscos para a saúde dos consumidores de produtos alimenticios procedentes de animais tratados, ou os inconvenientes da súa transformación industrial, establecer un tempo de espera razoable que se poida respectar en condicións prácticas de explotación;
- 3) que os métodos analíticos utilizados no estudo de eliminación dos residuos están o suficientemente validados como para ter a certeza de que os datos presentados sobre os residuos son adecuados para establecer o tempo de espera.

2. Metabolismo e cinética dos residuos.

2.1 Farmacocinética (absorción, distribución, metabolismo e excreción).—Presentarase un resumo dos datos farmacocinéticos, con referencia aos estudos farmacocinéticos en especies de destino presentados na parte 4. Non é preciso presentar o informe completo do estudo.

O estudo farmacocinético dos residuos de medicamentos veterinarios ten como obxecto avaliar a absorción, a distribución, o metabolismo e a excreción do produto na especie de destino.

Administrarase á especie animal de destino a dose máxima recomendada do produto rematado ou dunha formulación comparable en termos de biodisponibilidade.

Descríbese detalladamente o grao de absorción do medicamento veterinario en función do modo de administración utilizado. Se se demostra que a absorción sistémica dun produto de uso tópico é desprezable, non será necesario proseguir o estudo.

Descríbese a distribución do medicamento na especie animal de destino; estudárase a posibilidade de que o produto se fixe ás proteínas plasmáticas ou pase ao leite ou aos ovos, así como a acumulación de compostos lipófilos.

Descríbanse as vías de excreción do medicamento na especie animal de destino. Identifícanse e caracterízanse os metabolitos principais.

2.2 Eliminación dos residuos.—Este estudo, que consiste en medir a velocidade de eliminación dos residuos na especie animal de destino despois da última administración do medicamento, ten por obxecto permitir a determinación de tempos de espera.

Determináranse as cantidades de residuos presentes no animal de experimentación en distintos momentos despois da última administración do medicamento, utilizando para iso métodos analíticos validados; indícase o procedemento técnico así como a fiabilidade e sensibilidade do método empregado.

3. Método de análise de residuos.—Farase unha descrición detallada dos métodos analíticos empregados no estudo ou estudos de depleción de residuos e a súa validación.

Descríbanse as seguintes características:

especificidade,
exactitude,
precisión,
límite de detección,
límite de cuantificación,
practicabilidade e aplicabilidade en condicións normais de laboratorio,
sensibilidade ás interferencias,
estabilidade dos residuos encontrados.

Aidoneidade do método analítico proposto valorárase á luz do estado dos coñecementos científicos e técnicos no momento en que se presente a solicitude.

O método analítico presentarase nun formato internacionalmente aceptado.

Capítulo II: presentación dos datos e documentos

1. Identificación do medicamento.—Os medicamentos veterinarios utilizados no estudo identifícanse mediante os seguintes datos:

composición,
resultados de probas físicas e químicas (potencia e pureza) dos lotes en cuestión,
identificación do lote,
relación co produto rematado,
actividade específica e pureza radiolóxica das substancias marcadas,
posición dos átomos marcados na molécula.

O expediente do estudo dos residuos conterá:

un índice de todos os estudos que conteña,
unha declaración da inclusión de todos os datos, favorables ou desfavorables, coñecidos polo solicitante ao presentar o expediente,
a xustificación da omisión de calquera tipo de estudo,
unha explicación da inclusión dun tipo alternativo de estudo,
unha explicación do que pode achegar á avaliación global do risco calquera estudo precedente aos realizados conforme as boas prácticas de laboratorio,
unha proposta de tempo de espera.

Cada informe de estudo incluirá:

unha copia do plan de estudo (protocolo),
unha declaración de que se cumpren as boas prácticas de laboratorio, se é o caso,
unha descrición dos métodos, instrumentos e materiais utilizados,
unha descrición dos resultados obtidos, o suficientemente detallada para que se poidan avaliar criticamente con independencia da interpretación do autor,
se é o caso, unha análise estatística dos resultados,
un comentario sobre os resultados,
unha presentación obxectiva dos resultados obtidos, e as propostas de tempos de espera necesarias para garantir que nos produtos alimenticios procedentes de animais tratados non quedan residuos que poidan poñer en perigo os consumidores.

PARTE 4: ESTUDOS PRECLÍNICOS E CLÍNICOS

Os datos e documentos que se acheguen á solicitude de autorización de comercialización, de conformidade co artigo 6, número 5, letra j), punto terceiro, presentaranse conforme o disposto a continuación.

Capítulo I: estudos preclínicos

Os estudos preclínicos teñen por obxecto determinar a actividade farmacolóxica e a tolerancia do medicamento.

A. *Farmacoloxía*

A.1 *Farmacodinamia.*—Caracterizaranse os efectos farmacodinámicos dos principios activos do medicamento veterinario.

Por unha parte, describiranse de maneira adecuada o mecanismo de acción e os efectos farmacolóxicos en que se basea a aplicación práctica recomendada, expresando os resultados de forma cuantitativa (curvas dose-efecto, tempo-efecto ou outras) e, na medida do posible, comparándoos cos dunha substancia cuxa actividade se coñeza. Cando se afirme que determinado principio activo é máis eficaz, deberase demostrar que a diferenza, de existir, é estatisticamente significativa.

Por outra parte, proporcionarase unha valoración farmacolóxica global do principio activo, con especial referencia á posibilidade de que existan efectos farmacolóxicos secundarios. Polo xeral, examínanse os efectos nas principais funcións corporais.

Estudarase calquera efecto das demais características dos medicamentos (como a vía de administración ou a presentación) na actividade farmacolóxica do principio activo.

Farase unha investigación máis a fondo cando a dose recomendada se aproxime á dose que provoca reaccións adversas.

Cando as técnicas experimentais non sexan as utilizadas habitualmente, describiranse de forma tal que permitan a súa reprodución, e o investigador deberá demostrar a súa validez. Os resultados das probas deberanse expresar claramente e, cando se trate de determinado tipo de probas, farase referencia á súa significación estatística.

Deberase investigar igualmente, salvo xustificación apropiada, toda modificación cuantitativa dos efectos que resulte da administración reiterada do produto.

As combinacións fixas de medicamentos poderanse xustificar ben por necesidades farmacolóxicas, ben por indicacións clínicas. No primeiro caso, os estudos farmacodinámicos ou farmacocinéticos deberán poñer en evidencia aquelas interaccións que fagan recomendable a asociación para o uso clínico. No segundo caso, cando a experimentación clínica teña por obxecto xustificar cientificamente a asociación de medicamentos, o investigador deberá comprobar que os efectos esperados da asociación se poden demostrar en animais e estudará, como mínimo, a importancia das reaccións adversas. En caso de que unha asociación inclúa un novo principio activo, este último deberá ser obxecto dun minucioso estudo previo.

A.2 Aparición de resistencia.—Hai casos en que os datos sobre a posible aparición de organismos resistentes, de interese clínico, son necesarios para os medicamentos veterinarios. Especial importancia ao respecto reviste o mecanismo de aparición da dita resistencia. O solicitante propoñerá medidas para limitar a aparición de resistencia coa utilización prevista do medicamento veterinario.

Cando proceda, farase referencia aos datos establecidos na parte 3.

A.3 Farmacocinética.—Necesítanse os datos farmacocinéticos básicos dun novo principio activo no contexto da avaliación da seguranza e a eficacia clínica do medicamento veterinario.

Os obxectivos de estudos farmacocinéticos nas especies animais de destino pódense dividir en tres ámbitos principais:

- i) a farmacocinética descritiva, que permite determinar os parámetros básicos,
- ii) a utilización dos ditos parámetros no estudo da relación entre a posoloxía, a concentración plasmática e tisular co paso do tempo e os efectos farmacolóxicos, terapéuticos ou tóxicos,
- iii) de ser o caso, a comparación da cinética entre diversas especies de destino e o estudo de posibles diferenzas de especie que repercuten na seguranza para a especie de destino e a eficacia do medicamento veterinario.

Nas especies animais de destino, os estudos farmacocinéticos son necesarios, por regra xeral, como complemento aos estudos farmacodinámicos para contribuír a establecer pautas posolóxicas efectivas (vía e lugar da administración, dose, intervalo de administración, número de administracións etc.). Poden ser precisos outros estudos farmacocinéticos para establecer pautas posolóxicas segundo determinadas variables de poboación.

Cando se presenten estudos farmacocinéticos na parte 3, poderase facer referencia a eles.

Cando se trate de novas combinacións de substancias coñecidas que fosen estudadas conforme as disposicións deste anexo, non será necesario o estudo farmacocinético da combinación fixa se se pode demostrar que a administración dos principios activos de forma asociada non modifica as súas propiedades farmacocinéticas.

Realizaranse os estudos pertinentes de biodispoñibilidade para determinar a bioequivalencia nos casos seguintes:

para comparar a nova formulación dun medicamento veterinario coa existente, en caso necesario, para comparar un novo modo ou vía de administración cun xa establecido.

B. *Tolerancia na especie animal de destino*

Estudárase a tolerancia local e sistémica do medicamento veterinario na especie animal de destino. A finalidade destes estudos é caracterizar os signos de intolerancia e establecer unha marxe adecuada de seguranza para as vías recomendadas de administración. Isto pódese lograr aumentando a dose terapéutica ou a duración do tratamento. O informe sobre os ensaios conterá detalles de todos os efectos farmacolóxicos previsibles e de todas as reaccións adversas.

Capítulo II: estudos clínicos

1. Principios xerais.—Os estudos clínicos teñen por obxecto mostrar ou fundamentar o efecto do medicamento veterinario tras a administración da dose proposta pola vía recomendada e establecer as indicacións e contraindicacións en función da especie, idade, raza e sexo, as instrucións de uso e calquera posible efecto adverso.

Os datos experimentais deberanse confirmar mediante os obtidos en condicións prácticas de campo.

Salvo debida xustificación, os estudos clínicos realizaranse con animais testemuña (estudos clínicos comparativos). Os resultados de eficacia obtidos débense comparar con aqueles das especies animais de destino que recibiron un medicamento veterinario autorizado na Comunidade para as mesmas indicacións e para uso nas mesmas especies animais de destino, ou un placebo, ou ningún tratamento. Informarase de todos os resultados obtidos, xa sexan positivos ou negativos.

Salvo debida xustificación, utilizaranse principios estatísticos establecidos no deseño, a análise e a avaliación do protocolo de estudos clínicos.

Cando se trate dun medicamento veterinario utilizado fundamentalmente como estimulante da produción, prestarase especial atención:

- 1) ao rendemento do produto animal;
- 2) á calidade deste (calidades organolépticas, nutritivas, hixiénicas e tecnolóxicas);
- 3) á eficiencia nutricional e ao crecemento da especie animal de destino;
- 4) ao estado de saúde xeral da especie animal de destino.

2. Realización dos estudos clínicos.—Todos os estudos clínicos veterinarios se levarán a cabo de conformidade cun protocolo de ensaio pormenorizado.

Salvo debida xustificación, os ensaios clínicos de campo levaranse a cabo de conformidade cos principios establecidos de boas prácticas clínicas.

Antes de empezar calquera ensaio de campo, será necesario obter e acreditar documentalmente o consentimento fundamentado do propietario dos animais que se vaian utilizar no ensaio. En particular, informarase por escrito o propietario dos animais acerca das consecuencias da participación no ensaio polo que se refire ao destino posterior dos animais tratados ou á obtención de produtos alimenticios a partir destes. Na documentación do ensaio incluírase unha copia da dita notificación, datada e referendada polo propietario do animal.

A menos que o ensaio de campo se realice con enmascaramento, o capítulo III, sección 2.^a Garantías de identificación do medicamento: etiquetaxe será aplicable por analoxía á etiquetaxe das formulacións que se vaian utilizar nos ensaios veterinarios de campo. En todos os casos, na etiquetaxe deberá figurar de forma visible e indeleble a expresión «uso exclusivo en ensaios clínicos veterinarios».

Capítulo III: datos e documentos

No expediente de eficacia figurarán todos os datos ou resultados preclínicos e clínicos de estudos do medicamento veterinario, favorables ou desfavorables, que permitan unha avaliación xeral obxectiva da relación beneficio-risco do medicamento.

1. Resultado dos estudos preclínicos.—Cando sexa posible, achegaranse datos sobre os resultados de:

- a) os estudos que poñan de manifesto as accións farmacolóxicas;
- b) os estudos que evidencien os mecanismos farmacodinámicos responsables do efecto terapéutico;
- c) os estudos que demostren o principal perfil farmacocinético;
- d) os estudos de seguranza para a especie animal de destino;
- e) as probas destinadas a estudar a resistencia.

Se durante a realización das probas aparecen resultados inesperados, deberanse detallar.

Ademais, en todos os estudos preclínicos se incluírán os documentos seguintes:

- a) un resumo;
- b) un protocolo experimental detallado coa descrición dos métodos, instrumentos e materiais utilizados, a identificación dos animais, a súa especie, a súa idade, peso, sexo, número e raza ou liñaxe, a posoloxía, vía e pauta de administración;
- c) unha análise estatística dos resultados, cando proceda;
- d) unha presentación obxectiva dos resultados obtidos, da que se deduzan conclusións sobre a eficacia e a seguranza do medicamento veterinario.

Deberase xustificar a omisión total ou parcial de calquera destes datos.

2. Resultado dos estudos clínicos.—Todos os investigadores deberán proporcionar a información en fichas individuais cando o tratamento sexa individual e en fichas colectivas cando o tratamento sexa colectivo.

Os datos facilitaranse do seguinte xeito:

- a) nome, enderezo, función e cualificación do investigador responsable;
- b) lugar e data do tratamento; nome e enderezo do propietario dos animais;
- c) pormenores do protocolo de ensaio clínico que describan os métodos empregados, incluídos os de aleatorización e enmascaramento, a vía e a pauta de administración, a posoloxía, a identificación dos animais de experimentación, a súa especie, raza ou liñaxe, idade, peso, sexo e estado fisiolóxico;
- d) método de cría e alimentación dos animais, con indicación da composición dos pensos e da natureza e cantidade de calquera aditivo que conteñan;
- e) historia clínica (con toda a información posible), aparición e evolución de enfermidades intercorrentes;
- f) diagnóstico e métodos empregados para chegar a el;
- g) signos clínicos, se é posible segundo criterios convencionais;
- h) identificación exacta da formulación do medicamento veterinario utilizado no ensaio clínico e resultados das probas físicas e químicas dos lotes pertinentes;
- i) posoloxía do medicamento veterinario, modo, vía e frecuencia de administración e, de ser o caso, precaucións que se tomasen durante a administración (duración da inxección etc.);
- j) duración do tratamento e período de observación posterior;
- k) todos os datos sobre outros medicamentos veterinarios que se administrasen durante o período de observación, ben previamente, ben simultaneamente ao produto en estudo e, neste último caso, detallando calquera interacción observada;
- l) todos os resultados dos estudos clínicos, que se describirán detalladamente sobre a base dos criterios de eficacia e os criterios de valoración especificados nos protocolos de estudos clínicos, con inclusión de análises estatísticas, se é o caso;
- m) toda a información relativa a calquera acontecemento involuntario observado, nocivo ou non, así como as medidas conseguíntes que se adoptasen; na medida do posible, investigarase a relación causa-efecto;
- n) o efecto na produción dos animais, se procede;
- o) a incidencia na calidade dos produtos alimenticios procedentes de animais tratados, en particular cando se trate de medicamentos empregados para estimular a produción;
- p) unha conclusión sobre a seguranza e a eficacia en cada caso individual, ou ben resumido en termos de frecuencias ou outras variables apropiadas cando se aplique un tratamento colectivo.

Calquera omisión dos datos mencionados nas letras a) a p) deberá estar debidamente xustificada.

O titular da autorización de comercialización do medicamento veterinario velará para que a documentación orixinal, que constitúe a base da información facilitada, se conserve durante cinco anos, como mínimo, desde o momento en que se retire a autorización.

Farase un resumo sinóptico dos estudos e os resultados de cada ensaio clínico, que incluírá:

- a) o número de animais testemuña e de experimentación, tratados individual ou colectivamente, analizados por especie, raza ou liñaxe, idade e sexo;
- b) o número de animais cuxo estudo fose interrompido antes do final, e os motivos da dita interrupción;
- c) para os animais testemuña, a información seguinte:

- se foron ou non sometidos a tratamento,
- se recibiron un placebo,
- se recibiron outro medicamento veterinario autorizado na Comunidade para a mesma indicación para uso na mesma especie animal de destino,
- se recibiron o principio activo obxecto de estudo segundo outra formulación ou por outra vía;

- d) a frecuencia das reaccións adversas observadas;
- e) observacións relativas ao efecto na produción dos animais, se procede;
- f) os datos sobre os animais de experimentación que poidan presentar maior risco en razón da súa idade, modo de cría, alimentación ou destino, ou cuxo estado fisiolóxico ou patolóxico requira unha atención especial;
- g) unha avaliación estatística dos resultados.

Por último, o investigador sacará conclusións xerais sobre a eficacia e a seguranza do medicamento veterinario nas condicións de uso propostas e, en particular, toda información relativa ás indicacións e contraindicacións, a posoloxía e a duración media do tratamento e, de ser o caso, as interaccións observadas con outros medicamentos veterinarios ou aditivos dos pensos, así como as precaucións particulares que se deban tomar durante o tratamento, e os signos clínicos de sobredosificación, cando os haxa.

Cando se trate de combinacións fixas de medicamentos, o investigador deberá tamén sacar conclusións relativas á seguranza e eficacia do medicamento en comparación coa administración dos distintos principios activos por separado.

TÍTULO II

Requisitos relativos aos medicamentos veterinarios inmunolóxicos

Sen prexuízo dos requisitos específicos establecidos pola lexislación comunitaria para o control e a erradicación de enfermidades animais infecciosas específicas, os requisitos seguintes aplicaranse aos medicamentos veterinarios inmunolóxicos, agás cando estean destinados ao uso en determinadas especies ou con indicacións específicas, segundo o definido no título III e nas correspondentes directrices.

PARTE 1: RESUMO DO EXPEDIENTE

A. Datos administrativos

O medicamento veterinario inmunolóxico obxecto da solicitude deberase identificar polo seu nome e o nome dos seus principios activos, xunto coa actividade biolóxica, a potencia, a forma farmacéutica, a vía e, de ser o caso, o método de administración e a descrición da presentación final do produto, incluídos o envase, a etiquetaxe e o prospecto. Os diluíntes poderanse envasar cos viais de vacina ou por separado.

Incluírase no expediente a información sobre os diluíntes necesaria para facer a preparación final da vacina. Un medicamento veterinario inmunolóxico considerarase

como un só produto aínda que necesite máis dun diluínte, de modo que se poidan obter diversas preparacións do produto rematado, que se poderá administrar por diversas vías ou mediante métodos diferentes.

Farase constar o nome e domicilio do solicitante, xunto co nome e enderezo dos fabricantes e as instalacións que interveñen nas distintas fases de produción e verificación (incluídos o fabricante do produto rematado e o fabricante dos principios activos) e, de ser o caso, do importador.

O solicitante comunicará o número e o título dos volumes de documentación que envía en apoio da solicitude ou rexerese pola guía para a presentación de expedientes en soporte electrónico publicada pola Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios e indicará, se é o caso, as mostras que achega se así llo solicita a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios.

Xuntarase á información administrativa copia dun documento que demostre que o fabricante está autorizado para fabricar medicamentos veterinarios inmunolóxicos. Tamén se presentará a lista dos organismos que se manexan nas instalacións de produción.

O solicitante presentará a relación dos países en que se concedese autorización, e a lista de países en que se presentase a solicitude ou fose rexeitada.

B. *Resumo das características do produto, etiquetaxe e prospecto*

O solicitante propoñerá un resumo das características do produto de conformidade co anexo II deste real decreto.

Presentarase o texto proposto para a etiquetaxe do envase primario e do envase externo de conformidade co anexo III deste real decreto así como para o prospecto. Ademais, o solicitante presentará unha ou varias mostras das maquetas do medicamento veterinario na súa presentación para a venda, polo menos en castelán. As maquetas poderán ser en branco e negro e presentarse en formato electrónico.

C. *Resumos exhaustivos e críticos*

Cada un dos resumos exhaustivos e críticos a que fai referencia o artigo 6, número 5 deste real decreto, elaborárase tendo en conta o estado dos coñecementos científicos no momento de presentación da solicitude. Conterá unha avaliación dos diversos estudos e ensaios que constitúen o expediente de solicitude de autorización de comercialización, e abordará todos os puntos necesarios para avaliar a calidade, a seguranza e a eficacia do medicamento veterinario inmunolóxico. Dará resultados detallados dos estudos e dos ensaios realizados e referencias bibliográficas exactas.

Todos os datos importantes se resumirán nun apéndice dos resumos exhaustivos e críticos, sempre que sexa posible en forma de cadros ou gráficos. Estes resumos exhaustivos e críticos remitirán con precisión á información contida no documento principal.

Os resumos exhaustivos e críticos irán asinados e datados, e conterán información sobre a educación, a formación académica e a experiencia profesional do seu autor. Farase constar a relación profesional do autor co solicitante.

PARTE 2: INFORMACIÓN FARMACÉUTICA, FÍSICOQUÍMICA, BIOLÓXICA OU MICROBIOLÓXICA (CALIDADE)

Todos os procedementos de proba cumprirán os criterios necesarios para a análise e o control da calidade dos materiais de partida e do produto rematado e estarán validados. Proporcionarase os resultados dos estudos de validación. Deberase, así mesmo, describir co necesario detalle todo instrumento ou equipamento especial que se poida utilizar, cando sexa posible, tamén mediante esquemas. A composición dos reactivos de laboratorio deberase completar, se é o caso, co método de fabricación.

No caso de procedementos analíticos incluídos na Farmacopea Europea ou na farmacopea dun Estado membro, esta descrición poderase substituír por unha referencia precisa á farmacopea en cuestión.

Cando exista, utilizarase material de referencia químico e biolóxico da Farmacopea Europea. Se se utilizan outras preparacións e normas de referencia, identificaranse e describiranse detalladamente.

A. *Composición cualitativa e cuantitativa*

1. *Composición cualitativa.*—Entenderase por «composición cualitativa» a designación ou descrición de todos os compoñentes do medicamento veterinario inmunolóxico, isto é:

- os seus principios activos,
- os compoñentes dos adxuvantes,
- os excipientes, independentemente da súa natureza ou cantidade, incluídos conservantes, estabilizantes, emulxentes, corantes, correctores do sabor, axentes aromáticos, marcadores etc.,
- os compoñentes da forma farmacéutica administrada aos animais.

Estas indicacións deberanse complementar con toda información útil sobre o envase e, de ser o caso, o tipo de peche, e deberán tamén describirse detalladamente os dispositivos que se empreguen para utilizar ou administrar o medicamento veterinario inmunolóxico e que se subministren xunto con el. Cando o dispositivo non se subministre xunto co medicamento veterinario inmunolóxico, darase sobre este a información que sexa precisa para avaliar o medicamento.

2. *Terminoloxía usual.*—Sen prexuízo do disposto no artigo 6, número 5, letra c) dese real decreto, entenderase por «terminoloxía usual» para a designación dos compoñentes dos medicamentos veterinarios inmunolóxicos:

cando se trate de compoñentes que figuren na Farmacopea Europea ou, no seu defecto, na dundos Estados membros, a denominación principal recollida no encabezamento da correspondente monografía, con referencia á farmacopea de que se trate, e o seu equivalente coa denominación oficial española DOE.

para os restantes compoñentes, a denominación común internacional (DCI) recomendada pola Organización Mundial da Saúde (OMS) e o seu equivalente coa denominación oficial española DOE, que poderá ir acompañada por outra denominación común ou, no seu defecto, a denominación científica exacta; os compoñentes que carezan de DCI ou de denominación científica exacta designaranse mediante referencia á súa orixe e modo de obtención, completándose estes datos con calquera outra observación de utilidade, en caso necesario,

para as materias corantes, a designación polo indicativo «E» que lles atribúe a Directiva 94/36/CE.

3. *Composición cuantitativa.*—Para proporcionar a «composición cuantitativa» dos principios activos dun medicamento veterinario inmunolóxico será preciso especificar, sempre que sexa posible, o número de organismos, o seu contido proteico específico, a masa, o número de unidades internacionais (UI) ou unidades de actividade biolóxica, ben sexa por dose ou por unidade de volume, e, polo que respecta ao adxuvante e aos excipientes, a masa ou o volume de cada un deles, tendo debidamente en conta o especificado na sección B.

Cando se defina unha unidade internacional de actividade biolóxica, utilizarase.

As unidades de actividade biolóxica das que non existan datos publicados expresaranse de forma que se proporcione información inequívoca sobre a actividade dos ingredientes, por exemplo expoñendo o efecto inmunitario en que se basea o método de determinación da dose.

4. *Desenvolvemento farmacéutico.*—Explicarase a elección da composición, os compoñentes e os envases, e xustificarse con datos científicos relativos ao desenvolvemento farmacéutico. Deberase indicar e xustificar a posible sobredosificación.

B. *Descrición do método de fabricación*

A descrición do método de fabricación que, conforme o establecido no artigo 6, número 5, letra d) deste real decreto, debe acompañar a solicitude de autorización de comercialización redactarase de forma que ofrezca unha idea clara do carácter das operacións efectuadas.

Con este fin, a dita descrición deberá incluír, como mínimo:

as diversas fases de fabricación (incluídos a produción do antíxeno e os procesos de purificación), de forma que se poidan avaliar a reproducibilidade do proceso de fabricación e os riscos de efectos negativos no produto rematado, como a contaminación microbiolóxica; deberase demostrar a validación de etapas clave e do conxunto do proceso de produción, presentando resultados de tres lotes consecutivos fabricados mediante o método descrito,

en caso de fabricación continua, información completa sobre as precaucións tomadas para garantir a homoxeneidade e a constancia de cada lote do produto rematado,

unha relación de todas as substancias nos distintos pasos en que se utilizan, incluídas as que non se poden recuperar no curso da fabricación,

datos sobre a mestura, coa composición cuantitativa de todas as substancias utilizadas,

unha declaración das fases de fabricación nas cales se leva a cabo a mostraxe para as probas de control durante a produción.

C. *Produción e control dos materiais de partida*

Para os efectos desta sección, entenderanse por «materiais de partida» todos os compoñentes utilizados na produción do medicamento veterinario inmunolóxico. Os medios de cultivo que teñan varios compoñentes utilizados para producir o principio activo consideraranse un só material de partida. Non obstante, presentarase a composición cualitativa e cuantitativa de calquera medio de cultivo sempre que as autoridades consideren que esta información é pertinente para a calidade do produto rematado e para calquera risco que puidese xurdir. Se se utilizan materiais de orixe animal para preparar estes medios de cultivo, indícarase a especie animal e o tecido utilizados.

O expediente conterá as especificacións, información sobre os estudos que se realizarán para o control de calidade de todos os lotes de materiais de partida e os resultados nun lote para todos os compoñentes utilizados, e presentarase de conformidade coas seguintes disposicións.

1. Materiais de partida descritos nas farmacopeas.

As monografías da Farmacopea Europea serán aplicables a todos os produtos que figuren nela.

Para as restantes substancias, cada Estado membro poderá exixir o cumprimento da súa farmacopea nacional en relación cos produtos que se fabriquen no seu territorio.

Para os efectos do cumprimento do disposto no artigo 6, número 5, letra i), será suficiente a conformidade dos compoñentes respecto ás prescricións da Farmacopea Europea ou da farmacopea dun dos Estados membros.

Nestes casos, a descrición dos métodos de análise poderase substituír por unha referencia detallada á farmacopea de que se trate.

En todos os casos, os corantes deberán reunir os requisitos que se establecen na Directiva 94/36/CE.

Os estudos sistemáticos que se realicen en cada lote de materiais de partida deberanse levar a cabo tal e como estean descritos na solicitude de autorización de comercialización. Se se utilizan estudos distintos dos mencionados nunha farmacopea, deberase demostrar que os materiais de partida corresponden ás exixencias de calidade da dita farmacopea.

Naqueles casos en que as especificacións ou outras disposicións incluídas nunha monografía da Farmacopea Europea ou na farmacopea dun Estado membro poidan non

ser suficientes para garantir a calidade da substancia, a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios poderán exixir ao solicitante da autorización de comercialización que presente características máis apropiadas. A presunta insuficiencia notificarase ás autoridades responsables da farmacopea en cuestión.

Cando un material de partida non estea descrito na Farmacopea Europea nin na farmacopea dun Estado membro, é admisible que se siga a farmacopea dun país terceiro; nestes casos, o solicitante presentará un exemplar da monografía acompañada, cando sexa necesario, da validación dos procedementos analíticos contidos na monografía e, de ser o caso, dunha tradución.

Cando se utilicen materiais de partida de orixe animal, cumprirán o indicado nas monografías pertinentes, incluídas as monografías xerais e os capítulos xerais da Farmacopea Europea. As probas e os controis que se efectúen serán apropiados para o material de partida

O solicitante subministrará documentación para demostrar que os materiais de partida e a fabricación do medicamento veterinario se axustan á Nota explicativa sobre como minimizar os riscos de transmisión dos axentes das encefalopatías esponxiformes animais a través dos medicamentos humanos e veterinarios, así como á correspondente monografía da Farmacopea Europea. Como xustificante de cumprimento poderanse utilizar os certificados de conformidade emitidos pola Dirección Europea de Calidade do Medicamento e Asistencia Sanitaria, con referencia á correspondente monografía da Farmacopea Europea.

2. Materiais de partida non descritos nunha farmacopea.

Materiais de partida de orixe biolóxica.—A descrición presentarase en forma de monografía. Sempre que sexa posible, a produción de vacinas basearase nun sistema de lotes de sementeira e en liñas celulares ben establecidas. Para a produción de medicamentos veterinarios inmunolóxicos consistentes en soros, indicaranse a orixe, o estado de saúde xeral e a situación inmunitaria dos animais doadores e indicaranse a procedencia do conxunto de soros utilizados.

Deberanse describir e documentar a orixe, incluída a rexión xeográfica, e os antecedentes dos materiais de partida. En caso de materiais de partida procedentes de enxeñaría xenética, esta información incluírá aspectos como a descrición da orixe das células ou cepas, a construción do vector de expresión (denominación, orixe, función do replicón, estimulador do promotor e outros elementos reguladores), control da secuencia de ADN ou ARN inserida correctamente, secuencias de oligonucleótidos do vector plasmídico nas células, plásmido utilizado para a cotransfección, xenes engadidos ou suprimidos, propiedades biolóxicas da construción final e os xenes expresados, número de copias e estabilidade xenética.

Comprobarase a identidade dos materiais de sementeira, as liñas celulares e o soro de partida para produción de antisoros, e a ausencia de axentes estraños neles.

Darase información sobre todas as substancias de orixe biolóxica utilizadas en calquera fase do proceso de fabricación.

Esta información incluírá:

- datos sobre a orixe dos materiais,
- datos sobre calquera proceso, purificación ou inactivación realizados, así como sobre a validación destes procesos e os controis durante a fabricación,
- datos das probas de control de contaminación realizadas con cada lote da substancia.

Se se detecta ou sospeita a presenza de axentes estraños, o material correspondente eliminarase ou utilizarase en casos moi excepcionais unicamente se o posterior tratamento do produto garante a eliminación ou inactivación dos ditos axentes; esta eliminación ou inactivación dos axentes estraños deberase demostrar.

Cando se utilicen liñas celulares, deberase demostrar que as características celulares se mantiveron inalteradas ata o pase máis alto utilizado na produción.

No caso de vacinas atenuadas, deberase demostrar a estabilidade das características de atenuación da sementeira.

Subministrárase documentación para demostrar que os materiais de sementeira, as liñas celulares, os lotes de soro e demais materiais procedentes de especies animais polas que se poidan transmitir as EET se axustan á Nota explicativa sobre como minimizar os riscos de transmisión dos axentes das encefalopatías esponxiformes animais a través dos medicamentos humanos e veterinarios, así como á correspondente monografía da Farmacopea Europea. Como xustificante de cumprimento poderanse utilizar os certificados de conformidade emitidos pola Dirección Europea de Calidade do Medicamento e Asistencia Sanitaria, con referencia á correspondente monografía da Farmacopea Europea.

En caso necesario, deberanse proporcionar ás autoridades competentes mostras do material biolóxico de partida ou dos reactivos utilizados nos métodos de ensaio, co fin de que poidan dispoñer a realización dos estudos necesarios de comprobación.

Materiais de partida de orixe non biolóxica.—A descrición presentarase en forma de monografía cos seguintes encabezamentos:

o nome do material de partida que cumpra os requisitos do punto 2 da sección A irá acompañado polos seus sinónimos comerciais ou científicos,
a descrición do material de partida, establecida de forma similar á utilizada nas descrições da Farmacopea Europea,
a función do material de partida,
métodos de identificación,
calquera precaución que poida ser necesaria durante o almacenamento do material de partida e, de ser o caso, o seu período de validez.

D. *Probas de control efectuadas durante a produción*

1. O expediente incluírá detalles das probas de control realizadas en produtos intermedios para verificar a constancia do proceso de fabricación e do produto rematado.
2. Para as vacinas inactivadas ou detoxificadas, comprobaranse durante cada ciclo de produción a inactivación ou detoxificación o antes posible unha vez finalizadas e, se é o caso, tras a neutralización, pero sempre antes da seguinte fase de produción.

E. *Probas de control do produto rematado*

En todas as probas deberanse describir de forma detallada as técnicas de análise do produto rematado, de modo que sexa posible a avaliación de calidade.

O expediente conterá datos das probas de control do produto rematado. Cando haxa monografías adecuadas, se se utilizan métodos de control e límites distintos dos mencionados nas monografías da Farmacopea Europea ou, no seu defecto, da farmacopea dun Estado membro, deberase demostrar que o produto rematado, se se sometese a control conforme estas monografías, cumpriría os requisitos de calidade establecidos na dita farmacopea para a forma farmacéutica correspondente. A solicitude de autorización de comercialización presentará unha relación destas probas, que se realizarán con mostras representativas de cada lote do produto rematado. Indicarase a frecuencia das probas que non se realicen con cada lote. Indicaranse tamén as especificacións á liberación do lote.

Cando exista, utilizarase material de referencia químico e biolóxico da Farmacopea Europea. Se se utilizan outras preparacións e normas de referencia, identificaranse e describiranse detalladamente.

1. Características xerais do produto rematado.—Os controis das características xerais referiranse, sempre que proceda, á determinación das masas medias e as desviacións máximas, os estudos mecánicos, físicos ou químicos, as características físicas como a densidade, o pH, a viscosidade etc. O solicitante deberá definir as especificacións de cada unha destas características, con límites de aceptación apropiados.

2. Identificación dos principios activos.—En caso necesario, realizarase unha proba específica de identificación.

3. Valoración cuantitativa ou potencia do lote.—O principio activo cuantificarase en cada lote para confirmar que cada lote contén a potencia ou a valoración cuantitativa apropiada que garanta a súa seguranza e a súa eficacia.

4. Identificación e determinación dos adxuvantes.—Na medida en que se dispoña de métodos de ensaio, deberase verificar no produto rematado a cantidade e a natureza do adxuvante e os seus compoñentes.

5. Identificación e determinación dos excipientes.—Na medida do necesario, o excipiente ou excipientes serán obxecto de, como mínimo, probas de identificación.

Os conservantes presentaranse obrigatoriamente a unha proba de límite superior e inferior. Calquera outro compoñente do excipiente que poida producir unha reacción adversa presentárase obrigatoriamente a unha proba de límite superior.

6. Probas de seguranza.—Á parte dos resultados de estudos presentados conforme a parte 3 deste título (estudos de seguranza), deberanse indicar datos das probas de seguranza do lote. Estas probas consistirán preferentemente en estudos de sobredosificación realizados en, polo menos, unha das especies de destino máis sensibles e seguindo, polo menos, a vía de administración recomendada que presente o maior risco. Poderase suprimir a realización sistemática da proba de seguranza do lote, en prol do benestar animal, se se fabricou un número suficiente de lotes consecutivos de produción que cumpren os requisitos da proba.

7. Probas de esterilidade e pureza.—Deberanse realizar probas adecuadas para demostrar a ausencia de contaminación por axentes estraños ou outras substancias, segundo a natureza do medicamento veterinario inmunolóxico, o método e as condicións de fabricación. Se con cada lote se realiza sistematicamente un número menor de probas que as requiridas pola correspondente monografía da Farmacopea Europea, as probas que se leven a cabo serán vitais para determinar o cumprimento dos requisitos.

Hai que demostrar que o medicamento veterinario inmunolóxico cumprirá os requisitos, se se sometese ao conxunto das probas da monografía.

8. Humidade residual.—Cada lote de produto liofilizado presentárase a unha proba de determinación da humidade residual.

9. Inactivación.—Realizarase unha proba das vacinas inactivadas para verificar a inactivación no seu envase final, a menos que se levase a cabo nas últimas fases do proceso.

F. *Constancia entre lotes*

Co fin de garantir que a calidade do medicamento é constante entre lotes e demostrar a súa conformidade coas especificacións, presentárase un protocolo completo de tres lotes consecutivos, no que figurarán os resultados de todas as probas realizadas durante a fabricación e co produto rematado.

G. *Estudos de estabilidade*

Os datos e os documentos que acompañen unha solicitude de autorización de comercialización de conformidade co artigo 6, número 5, letras f) e i) deste real decreto, presentárase de conformidade coas seguintes prescricións.

Descríbanse os estudos realizados en apoio do período de validez proposto polo solicitante. Estes estudos serán sempre estudos en tempo real; levaranse a cabo nun número suficiente de lotes fabricados segundo o proceso de produción descrito e en produtos almacenados no seu envase final; incluírán estudos de estabilidade biolóxica e fisicoquímica.

Nas conclusións figurarán os resultados das análises e xustificárase o período de validez proposto en todas as condicións propostas de almacenamento.

Cando se trate de medicamentos que se administren con pensos, tamén se incluírá a información necesaria sobre o período de validez do produto nas diferentes fases de mestura, cando se mesture conforme as instrucións de uso recomendadas.

Se un produto rematado ten que ser reconstituído previamente á súa administración, ou se administra coa auga de bebida, especificarase o período de validez que se propón para o medicamento reconstituído segundo o recomendado.

Deberanse presentar datos que xustifiquen o período de validez proposto para o produto reconstituído.

Os datos de estabilidade de medicamentos combinados poderanse utilizar como datos preliminares dos produtos derivados que conteñan un ou máis dos mesmos compoñentes.

Xustificarase o período de validez proposto para o medicamento unha vez aberto.

Deberase demostrar a eficacia do sistema de conservación utilizado.

Para iso, poderá ser suficiente a información sobre a eficacia dos conservantes noutros medicamentos veterinarios inmunolóxicos similares do mesmo fabricante.

H. *Outra información*

O expediente poderá conter información sobre a calidade do medicamento veterinario inmunolóxico que non quedase cuberta nas seccións previas.

PARTE 3: ESTUDOS DE SEGURANZA

A. **Introdución e requisitos xerais**

Os estudos de seguranza mostrarán os riscos potenciais que poden derivar do medicamento veterinario inmunolóxico nas condicións propostas de utilización nos animais. Os ditos riscos deberanse avaliar en relación cos posibles efectos beneficiosos do produto.

Cando os medicamentos veterinarios inmunolóxicos consistan en organismos vivos, especialmente os que poidan ser diseminados polos animais vacinados, deberase avaliar o risco que supoñan para os animais desta ou de calquera outra especie que se poida ver exposta.

Os estudos de seguranza realizaranse na especie de destino. A dose que se debe utilizar será a cantidade do produto que se debe recomendar para o uso, e o lote utilizado para a proba de seguranza tomarase dun lote ou lotes producidos segundo o proceso de fabricación descrito na parte 2 da solicitude.

No caso dun medicamento veterinario inmunolóxico que conteña un organismo vivo, a dose que se debe utilizar nos estudos de laboratorio descritos nas seccións B.1 e B.2 será a cantidade do produto que conteña o título máximo. En caso necesario poderase axustar a concentración do antíxeno para lograr a dose requirida. Salvo debida xustificación, a dose que se debe utilizar para as vacinas inactivadas será a cantidade recomendada para o uso que teña o máximo contido de antíxeno.

Os datos de seguranza utilizaranse para avaliar os riscos que poden derivar da exposición das persoas ao medicamento veterinario, por exemplo durante a súa administración ao animal.

B. *Estudos de laboratorio*

1. Seguranza da administración dunha soa dose.—O medicamento veterinario inmunolóxico administrárase na dose recomendada e por todas as vías de administración recomendadas a animais de cada especie e categoría nas cales se prevexa utilizalo, incluíndo animais da idade mínima de administración. Os animais observaranse e examínanse para detectar signos de reaccións xeneralizadas e locais. Cando corresponda, estes estudos incluírán exames detallados microscópicos e macroscópicos do lugar da inxección, realizados tras a morte do animal. Rexistraranse outros criterios obxectivos, como a temperatura rectal e medicións da produción.

Os animais observaranse e examínanse ata que xa non se poidan esperar máis reaccións, pero en todos os casos o período de observación e exame durará polo menos catorce días a partir da administración.

Este estudo pode formar parte do estudo de administración repetida dunha dose establecido no punto 3, ou ben omitirse se o estudo de sobredose establecido no punto 2 non pon de manifesto signos de reacción xeneralizada ou local.

2. Seguranza dunha soa administración dunha sobredose.—Soamente os medicamentos veterinarios inmunolóxicos que conteñan microorganismos vivos se deben someter á proba da sobredose.

Administrarase unha sobredose do medicamento veterinario inmunolóxico por cada vía recomendada de administración a animais das categorías máis sensibles das especies de destino, a menos que estea xustificado seleccionar a vía máis sensible de varias similares. No caso dos medicamentos veterinarios inmunolóxicos administrados por inxección, elixiranse as doses e as vías de administración para ter en conta o volume máximo que se pode administrar en calquera punto único de inxección. Os animais observaranse e examínanse durante un período mínimo de catorce días a partir da última administración, para detectar posibles signos de reaccións xeneralizadas e locais. Rexístranse outros criterios obxectivos, como a temperatura rectal e medicións da produción.

Cando corresponda, estes estudos incluírán exames detallados microscópicos e macroscópicos do lugar da inxección, realizados tras a morte do animal, se non se fixeron para o punto 1.

3. Seguranza da administración repetida dunha soa dose.—No caso dos medicamentos veterinarios inmunolóxicos que se deben administrar máis dunha vez, como parte do sistema básico de vacinación, será preciso administrar repetidamente unha soa dose para poñer de manifesto os posibles efectos adversos inducidos pola dita administración. Estas probas levaranse a cabo nas categorías máis sensibles das especies de destino (como determinadas razas ou categorías de idade), utilizando cada vía de administración recomendada.

Os animais observaranse e examínanse durante un período mínimo de catorce días a partir da última administración para detectar os posibles signos de reaccións xeneralizadas e locais. Rexístranse outros criterios obxectivos, como a temperatura rectal e medicións da produción.

4. Exame da función reprodutora.—Terase en conta un exame da función reprodutora cando haxa datos que suxiran que o material de partida de que deriva o produto poida ser un factor de risco. Estudarase a función reprodutora de machos e de femias xestantes e non xestantes coa dose recomendada e pola vía de administración máis sensible. Tamén se investigarán os posibles efectos adversos na proxenie, así como os efectos teratoxénicos e abortivos.

Estes estudos poderán formar parte dos estudos de seguranza descritos nos puntos 1, 2 e 3 ou dos estudos de campo previstos na sección C.

5. Exame da función inmunolóxica.—Cando o medicamento veterinario inmunolóxico poida afectar negativamente a resposta inmunitaria do animal vacunado ou a súa proxenie, deberanse realizar estudos adecuados da función inmunolóxica.

6. Requisitos especiais para as vacinas atenuadas.

6.1 Transmisión da cepa vacinal.—Investigarase a transmisión da cepa vacinal desde os animais de destino vacunados cara aos non vacunados, pola vía de administración recomendada que con máis probabilidade poida dar lugar á transmisión. Ademais, poderá ser necesario investigar a transmisión a especies non destinatarias que poidan ser moi sensibles á cepa da vacina atenuada.

6.2 Distribución no animal vacunado.—Investigarase a presenza do microorganismo nas feces, ouriños, leite, ovos e secrecións orais, nasais, e doutro tipo, segundo proceda. Ademais, poderá ser necesario realizar estudos sobre a distribución da cepa vacinal no corpo, prestando especial atención aos lugares favoritos de replicación do microorganismo. No caso das vacinas atenuadas contra zoonose, no sentido do Real decreto 1940/2004, do 27 de setembro, sobre a vixilancia das zoonoses e axentes zoonóticos destinadas a animais produtores de alimentos, os ditos estudos terán particularmente en conta a persistencia do microorganismo no lugar de inxección.

6.3 Reversión á virulencia de vacinas atenuadas.—A reversión á virulencia investigarase coa semente primaria. Se non se dispón de semente primaria en cantidade suficiente, investigarase con material procedente do pase menos atenuado utilizado para a produción. Xustificarse o uso doutro pase. A vacinación inicial realizarase pola vía de administración recomendada que poida producir con maior probabilidade a reversión á virulencia. Levaranse a cabo pases seriados en cinco grupos de animais da especie de destino, salvo que estea xustifico facer máis pases ou que o microorganismo desapareza antes dos animais de experimentación. Se o microorganismo non se replica adecuadamente, levaranse a cabo tantos pases como sexa posible na especie de destino.

6.4 Propiedades biolóxicas da cepa vacinal.—Pode ser necesario facer outras probas para determinar coa maior precisión posible as propiedades biolóxicas intrínsecas da cepa vacinal (por exemplo, o neurotropismo).

6.5 Recombinación ou redistribución xenómica das cepas.—Discutirse a probabilidade de recombinación ou redistribución xenómica con cepas silvestres ou doutro tipo.

7. Seguraza para o usuario.—Nesta sección comentarase os efectos encontrados nas precedentes, que se relacionarán co tipo e grao de exposición humana ao medicamento co obxecto de formular as correspondentes advertencias para o usuario e demais medidas de xestión do risco.

8. Estudo dos residuos.—No caso de medicamentos veterinarios inmunolóxicos, normalmente non será necesario realizar un estudo de residuos. Non obstante, cando se utilicen adxuvantes ou conservantes na fabricación de medicamentos veterinarios inmunolóxicos, haberá que considerar a posibilidade de que quede algún residuo nos alimentos. En caso necesario, haberá que investigar os efectos de tales residuos.

Presentarase unha proposta de tempo de espera e comentarase a súa validez en relación cos estudos de residuos que se realízen.

9. Interaccións.—Se no resumo de características do produto hai unha declaración de compatibilidade con outros produtos inmunitarios veterinarios, investigarase a seguraza da asociación. Describírense outras interaccións coñecidas con medicamentos veterinarios.

C. *Estudos de campo*

Salvo casos debidamente xustificos, os resultados de estudos de laboratorio deberanse completar con datos procedentes de estudos de campo, utilizando lotes segundo o proceso de fabricación descrito na solicitude de autorización de comercialización. Nos mesmos estudos de campo pódense investigar tanto a seguraza coma a eficacia.

D. *Avaliación do risco ambiental*

Mediante a avaliación do risco ambiental trátase de sopesar os posibles efectos nocivos para o ambiente do uso do medicamento e identificar calquera medida preventiva que poida ser necesaria para reducilos.

Esta avaliación realizarase normalmente en dúas fases. A primeira fase da avaliación realizarase en todos os casos. Os detalles da avaliación presentarase segundo as directrices establecidas. Indicarase a posible exposición do ambiente ao medicamento e o risco asociado con tal exposición, tendo especialmente en conta os puntos seguintes:

- as especies animais de destino e a utilización proposta,
- o modo de administración e, en particular, o grao probable de incorporación directa do produto ao ecosistema,
- a posibilidade de que o medicamento ou os seus principios activos pasen dos animais tratados ao ambiente, e a súa persistencia nos excretos,
- a eliminación de medicamentos non utilizados ou outros residuos.

No caso de cepas de vacinas atenuadas posiblemente zoonóticas, avaliarase o risco para as persoas.

Cando as conclusións da primeira fase apunten a unha posible exposición ambiental ao medicamento, o solicitante pasará á segunda fase e investigará o risco que o medicamento veterinario podería constituír para o ambiente.

Cando sexa necesario, realizaranse estudos complementarios sobre as repercusións do medicamento (no solo, as augas, o aire, os sistemas acuáticos ou os organismos non de destino).

E. *Avaliación dos medicamentos veterinarios que conteñen ou consisten en organismos modificados xeneticamente*

Cando un medicamento veterinario conteña ou consista en organismos modificados xeneticamente, xuntaranse tamén á solicitude os documentos establecidos no Real decreto 178/2004, do 30 de xaneiro, polo que se aproba o Regulamento xeral para o desenvolvemento e execución da Lei 9/2003, do 25 de abril, pola que se establece o réxime xurídico da utilización confinada, liberación voluntaria e comercialización de organismos modificados xeneticamente

PARTE 4: ESTUDOS DE EFICACIA

Capítulo I

1. Principios xerais.—O obxectivo dos estudos descritos nesta parte consiste en demostrar ou confirmar a eficacia do medicamento veterinario inmunolóxico. Todas as declaracións realizadas polo solicitante en relación coas propiedades, efectos e utilización do medicamento deberán estar plenamente xustificadas polos resultados de estudos específicos incluídos na solicitude de autorización de comercialización.

2. Realización dos estudos.—Todos os estudos de eficacia se realizarán conforme un protocolo pormenorizado que se deberá consignar por escrito antes de iniciar o estudo. Durante a elaboración de todo protocolo de estudo e ao longo da realización deste, terase en conta en todo momento o benestar dos animais de experimentación, aspecto que será obxecto de supervisión veterinaria.

Exixiranse sistematicamente procedementos escritos preestablecidos referentes á organización, realización, recompilación de datos, documentación e comprobación dos estudos de eficacia.

Salvo debida xustificación, os estudos de campo levaranse a cabo de conformidade cos principios establecidos de boas prácticas clínicas.

Antes de empezar calquera estudo de campo, será necesario obter e acreditar documentalmente o consentimento fundamentado do propietario dos animais que se vaian utilizar no ensaio. En particular, informarse por escrito o propietario dos animais acerca das consecuencias da participación no ensaio polo que se refire ao destino posterior dos animais tratados ou á obtención de produtos alimenticios a partir destes. Na documentación do estudo incluírase unha copia da dita notificación, datada e referendada polo propietario do animal. A menos que o estudo de campo se realice con enmascaramento, as disposicións do capítulo III, sección 2ª Garantías de identificación do medicamento: etiquetaxe serán aplicables por analoxía á etiquetaxe das formulacións que se vaian utilizar nos estudos veterinarios de campo. En todos os casos, na etiquetaxe deberá figurar de forma visible e indeleble a expresión «uso exclusivo en ensaios clínicos veterinarios».

Capítulo II

A. *Requisitos xerais*

1. A selección dos antíxenos das cepas vacinais deberase basear en datos epizoóticos.

2. Os estudos de eficacia realizados no laboratorio serán estudos controlados incluíndo animais testemuña non tratados, salvo que iso non sexa posible por razóns de benestar animal e que a eficacia se poida demostrar doutro modo.

En xeral, estes estudos deberán ir acompañados por estudos de campo con animais testemuña non tratados.

Todos os estudos se deberán describir co suficiente detalle para que se poidan reproducir en estudos controlados realizados por instancia das autoridades competentes. O investigador deberá demostrar a validez de todas as técnicas utilizadas.

Indicaranse todos os resultados obtidos, tanto se son favorables como se non.

3. A eficacia dun medicamento veterinario inmunolóxico deberase demostrar para cada categoría de especie de destino cuxa vacinación se recomende, utilizando cada unha das vías de administración recomendadas e seguindo a posoloxía proposta. Deberase avaliar adecuadamente a influencia que teñen sobre a eficacia dunha vacina os anticorpos adquiridos pasivamente e os procedentes da nai. Salvo debida xustificación, o comezo e a duración da inmunidade estableceranse e confirmaranse por datos procedentes dos estudos.

4. Deberase demostrar a eficacia de cada un dos compoñentes dos medicamentos veterinarios inmunolóxicos multivalentes ou asociados. Se se recomenda administrar o medicamento en asociación con outro medicamento veterinario ou ao mesmo tempo, será necesario demostrar a súa compatibilidade.

5. Sempre que un medicamento forme parte dun programa de vacinación recomendado polo solicitante, deberase demostrar o efecto de sensibilización ou de recordo ou a contribución do medicamento veterinario inmunolóxico á eficacia do conxunto do programa.

6. A dose que se debe utilizar será a cantidade do produto que se debe recomendar para o uso, e o lote utilizado para o estudo de eficacia tomarase dun lote ou lotes producidos segundo o proceso de fabricación descrito na parte 2 da solicitude.

7. Se no resumo de características do produto hai unha declaración de compatibilidade con outros produtos inmunitarios, investigarase a eficacia da asociación. Describiranse outras interaccións coñecidas con medicamentos veterinarios. Poderase permitir un uso coincidente ou simultáneo se o xustifican estudos apropiados.

8. Se se trata de medicamentos veterinarios inmunolóxicos de diagnóstico administrados aos animais, o solicitante deberá indicar como hai que interpretar as reaccións ao produto.

9. Para as vacinas destinadas a diferenciar entre animais vacinados e infectados (vacinas marcadoras) cuxa declaración de eficacia se basea en estudos de diagnóstico *in vitro*, proporcionaranse suficientes datos dos ditos estudos para poder avaliar adecuadamente o declarado sobre as propiedades marcadoras.

B. *Estudos de laboratorio*

1. En principio, a demostración da eficacia deberase realizar en condicións de laboratorio perfectamente controladas mediante unha proba de desafío tras a administración do medicamento veterinario inmunolóxico ao animal de destino nas condicións de uso recomendadas. Sempre que sexa posible, as condicións en que se realiza a proba de desafío reproducirán as condicións naturais da infección. Darase información detallada da cepa utilizada no desafío e da súa relevancia.

Salvo debida xustificación, en vacinas atenuadas utilizaranse lotes que conteñan a potencia ou o valor cuantitativo mínimo. Salvo debida xustificación, noutros produtos utilizaranse lotes co mínimo contido antixénico.

2. Se é posible, especificarase e documentarase o mecanismo inmunitario (humoral ou mediado por células, inmunoglobulinas xerais ou locais) que se desencadea tras a administración do medicamento veterinario inmunolóxico á especie de destino pola vía de administración recomendada.

C. *Estudos de campo*

1. Salvo debida xustificación, os resultados de estudos de laboratorio completaranse con datos de estudos de campo realizados con lotes representativos do proceso de fabricación descrito na solicitude de autorización de comercialización.

Nos mesmos estudos de campo pódense investigar tanto a seguraza coma a eficacia.

2. Se os estudos de laboratorio non poden demostrar a eficacia, poderase aceptar que unicamente se realicen estudos de campo.

PARTE 5: DATOS E DOCUMENTOS

A. *Introdución*

O expediente dos estudos de seguraza e eficacia conterà unha introdución para definir o tema e indicar os estudos que se levaron a cabo de acordo coas partes 3 e 4, así como un resumo, con referencias detalladas á bibliografía existente. O resumo incluírá unha presentación obxectiva de todos os resultados obtidos e levará a unha conclusión sobre a seguraza e a eficacia do medicamento veterinario inmunolóxico. Deberase indicar e xustificar a omisión de calquera desas probas.

B. *Estudos de laboratorio*

En cada estudo farase constar o seguinte:

- 1) un resumo;
- 2) a denominación do organismo que realizou os estudos;
- 3) un protocolo experimental detallado cunha descrición dos métodos, instrumentos e materiais utilizados, datos como a especie, raza ou liñaxe dos animais, categorías de animais, a súa procedencia, identificación e número, condicións de aloxamento e alimentación (especificando, entre outros aspectos, se estaban libres de patóxenos específicos ou de anticorpos específicos, ou a natureza e cantidade de calquera aditivo dos pensos), dose, vía, plan e datas de administración, descrición e xustificación dos métodos estatísticos utilizados;
- 4) en caso de animais testemuña, se recibiron un placebo ou non recibiron tratamento;
- 5) no caso dos animais tratados, se procede, se recibiron o produto en estudo ou outro medicamento autorizado na Comunidade;
- 6) todas as observacións xerais e individuais e os resultados obtidos (con medias e desviacións estándar), tanto se son favorables como desfavorables. Incluírase unha descrición dos datos o suficientemente detallada como para que se poidan avaliar criticamente con independencia da interpretación do autor. Os datos brutos presentarase en forma de cadros. A xeito de explicación e ilustración, os resultados poderán ir acompañados por reproducións de rexistros, fotomicrografías etc.;
- 7) a natureza, frecuencia e duración das reaccións adversas observadas;
- 8) o número de animais retirados dos estudos antes da terminación destes e a causa da dita retirada;
- 9) unha análise estatística dos resultados, cando o exixa o programa do estudo, e discrepancias entre os datos;
- 10) aparición e curso de calquera enfermidade intercorrente;
- 11) todos os detalles relativos aos medicamentos veterinarios (distintos do produto en estudo) cuxa administración fose necesaria durante o estudo;
- 12) unha presentación obxectiva dos resultados obtidos que leve a unha conclusión sobre a seguraza e a eficacia do medicamento.

C. *Estudos de campo*

Os datos relativos aos estudos de campo serán o suficientemente detallados como para que se poida facer un xuízo obxectivo. Incluirán os seguintes aspectos:

- 1) un resumo;
- 2) nome, enderezo, función e cualificación do investigador encargado;
- 3) lugar e data de administración, código de identificación que se poida relacionar co nome e enderezo do propietario dos animais;
- 4) datos do protocolo de ensaio, cunha descrición dos métodos, instrumentos e materiais utilizados, con aspectos como a vía de administración, o programa de administración, a dose, as categorías de animais, a duración da observación, a resposta serolóxica e outros estudos realizados cos animais tras a administración;
- 5) en caso de animais testemuña, se recibiron un placebo ou non recibiron tratamento;
- 6) identificación dos animais tratados e dos animais testemuña (colectiva ou individual, segundo proceda), como especie, raza ou liñaxe, idade, peso, sexo e estado fisiolóxico;
- 7) breve descrición do método de cría e alimentación, especificando a natureza e cantidade de calquera aditivo dos pensos;
- 8) todos os datos relativos ás observacións, produción dos animais e resultados (con medias e desviacións estándar); indicaranse os datos individuais cando os estudos e medicións se realicen individualmente;
- 9) todas as observacións e resultados dos estudos, tanto se foron favorables como desfavorables, cunha declaración completa das observacións e resultados dos estudos obxectivos de actividade requiridas para avaliar o medicamento; haberá que especificar as técnicas utilizadas e explicar a significación de calquera variación nos resultados;
- 10) efectos na produción dos animais;
- 11) o número de animais retirados dos estudos antes da terminación destes e a causa da dita retirada;
- 12) a natureza, frecuencia e duración das reaccións adversas observadas;
- 13) aparición e curso de calquera enfermidade intercorrente;
- 14) todos os datos sobre outros medicamentos veterinarios (distintos do produto en estudo) que se administrasen ben previamente ou ben simultaneamente ao produto en estudo, ou durante o período de observación; datos das posibles interaccións observadas;
- 15) unha presentación obxectiva dos resultados obtidos que leve a unha conclusión sobre a seguranza e a eficacia do medicamento.

PARTE 6: BIBLIOGRAFÍA

Presentaranse unha relación detallada e copias das citas bibliográficas incluídas no resumo mencionado na parte 1.

TÍTULO III

Requisitos relativos a solicitudes específicas de autorización de comercialización

1. Medicamentos veterinarios xenéricos.—As solicitudes baseadas no artigo 7 deste real decreto (medicamentos veterinarios xenéricos) conterán os datos mencionados nas partes 1 e 2 do título I deste anexo, así como unha avaliación do risco ambiental e datos que demostren que o medicamento ten a mesma composición cualitativa e cuantitativa en principios activos e a mesma forma farmacéutica que o medicamento de referencia, xunto con datos que demostren a bioequivalencia co medicamento de referencia. Se o medicamento veterinario de referencia é biolóxico, deberanse cumprir os requisitos de documentación indicados na sección 2 para medicamentos veterinarios biolóxicos similares.

Os resumos exhaustivos e críticos da seguraza e a eficacia dos medicamentos veterinarios xenéricos centraranse particularmente nos seguintes elementos:

os motivos polos que se afirma a similaridade esencial,
un resumo das impurezas presentes en lotes dos principios activos e no produto rematado (e, cando proceda, os produtos de descomposición que se forman en almacenamento) tal como se propón para a súa comercialización, xunto cunha avaliación das impurezas,
unha avaliación dos estudos de bioequivalencia ou a xustificación da súa omisión, con referencia a directrices establecidas,
o solicitante presentará, de ser o caso, datos adicionais para demostrar a equivalencia das propiedades de seguraza e eficacia de diversos sales, ésteres ou derivados dun principio activo autorizado; eses datos deberán demostrar que non cambian as propiedades farmacocinéticas ou farmacodinámicas da fracción terapéutica nin a toxicidade de modo que se puidesen alterar as características de seguraza ou eficacia.

Cada afirmación que figure no resumo das características do produto sen coñecerse ou deducirse das propiedades do medicamento ou a súa categoría terapéutica deberase xustificar nos resumos clínicos ou non clínicos apoiándose en datos bibliográficos ou en estudos suplementarios.

Darase a seguinte información adicional dos medicamentos veterinarios xenéricos que se vaian administrar por vía intramuscular, subcutánea ou transdérmica:

probas da eliminación equivalente ou diferente dos residuos do lugar de administración, que poderán consistir en estudos apropiados de depleción de residuos,
probas da tolerancia polo animal de destino no lugar de administración, que poderán consistir en estudos apropiados de tolerancia.

2. Medicamentos veterinarios biolóxicos similares.—De conformidade co artigo 8 deste real decreto, cando un medicamento veterinario biolóxico que sexa similar a un medicamento veterinario biolóxico de referencia non cumpra as condicións da definición de medicamentos xenéricos, a información que se debe subministrar non se limitará ás partes 1 e 2 (datos farmacolóxicos, químicos e biolóxicos), complementados con datos de bioequivalencia e biodisponibilidade. Nestes casos presentaranse datos adicionais, en especial sobre a seguraza e a eficacia do medicamento:

o tipo e a cantidade de datos suplementarios (datos toxicolóxicos, outros estudos de seguraza e estudos clínicos pertinentes) determinarase en cada caso de conformidade coas directrices científicas na materia,

dada a diversidade de medicamentos veterinarios biolóxicos, a autoridade competente determinará os estudos necesarios previstos nas partes 3 e 4, tendo en conta as características específicas de cada medicamento veterinario biolóxico.

Os principios xerais que se deben aplicar recolleranse na directriz que publicará a Axencia Europea do Medicamento, tendo en conta as características do medicamento veterinario biolóxico en cuestión. Se o medicamento veterinario biolóxico de referencia ten máis dunha indicación, xustifícanse ou, se é preciso, demostráranse por separado para cada unha das indicacións alegadas a eficacia e a seguraza do medicamento veterinario biolóxico presuntamente similar.

3. Uso veterinario ben establecido.—Aplicáranse as seguintes normas específicas aos principios activos de medicamentos veterinarios que tiveron «un uso veterinario ben establecido» no sentido do artigo 9 deste real decreto e presentan unha eficacia recoñecida e unha seguraza aceptable.

O solicitante presentará as partes 1 e 2 tal como se especifica no título I deste anexo.

Para as partes 3 e 4, unha bibliografía científica detallada abordará todos os aspectos de seguraza e eficacia.

Aplicaranse as seguintes normas específicas para demostrar o uso veterinario ben establecido:

3.1 Para declarar un uso veterinario ben establecido de compoñentes de medicamentos veterinarios estudaranse os seguintes factores:

- a) o período durante o que se utilizou un principio activo;
- b) os aspectos cuantitativos do seu emprego;
- c) o grao de interese científico da súa utilización (reflectedo na bibliografía científica);
- d) a coherencia das avaliacións científicas.

Poden ser necesarios lapsos de tempo diferentes para declarar un uso veterinario ben establecido de diversas substancias. De todos os xeitos, o lapso necesario para declarar que un compoñente dun medicamento ten un uso veterinario ben establecido non poderá ser inferior a dez anos, contados a partir da súa primeira utilización sistemática e documentada como medicamento veterinario na Comunidade.

3.2 A documentación presentada polo solicitante cubrirá todos os aspectos da avaliación de seguranza e eficacia do medicamento para a indicación proposta nas especies de destino pola vía de administración e nas doses propostas. Incluirá ou fará referencia a un estudo da bibliografía ao respecto, como estudos previos e posteriores á comercialización e bibliografía científica relativa á experiencia, en forma de estudos epidemiolóxicos, en particular comparativos. Deberanse comunicar todos os datos existentes, tanto favorables como desfavorables.

Respecto ás disposicións sobre uso veterinario ben establecido, é particularmente necesario aclarar que a referencia bibliográfica a outras fontes (estudos posteriores á comercialización, estudos epidemiolóxicos etc.), e non só os datos de estudos e estudos, poderase considerar proba válida da seguranza e a eficacia dun medicamento se unha solicitude explica e xustifica satisfactoriamente a utilización destas fontes de información.

3.3 Prestarase especial atención aos datos que falten e xustificarse por que se pode afirmar a existencia dun nivel aceptable de seguranza ou eficacia malia a ausencia de determinados estudos.

3.4 Os resumos exhaustivos e críticos relativos á seguranza e á eficacia deben explicar a pertinencia de calquera dato presentado referido a un produto distinto do que se pretende comercializar. Deberase apreciar se o produto en estudo se pode considerar similar ao produto cuxa autorización de comercialización se solicitou, a pesar das diferenzas existentes.

3.5 A experiencia posterior á comercialización doutros produtos que conteñan os mesmos compoñentes é moi importante e os solicitantes deberán insistir especialmente neste aspecto.

4. Novas asociacións de principios activos autorizados.—Para as solicitudes baseadas no artigo 10 do presente real decreto presentarase un expediente da asociación que conterá as partes 1, 2, 3 e 4. Non será necesario presentar estudos sobre a seguranza e eficacia de cada principio activo. Non obstante, poderase incluír información sobre cada substancia na solicitude dunha combinación fixa.

A presentación de datos sobre cada principio activo, xunto cos estudos requiridos de seguranza para o usuario, os de depleción de residuos e os estudos clínicos coa combinación fixa de medicamentos, poderanse considerar xustificación suficiente para omitir datos sobre a dita combinación, por razóns de benestar animal e para evitar estudos innecesarios con animais, a menos que se sospeite unha interacción con risco de toxicidade engadida. Se procede, facilitarase información sobre os lugares de fabricación e a avaliación da seguranza dos axentes estraños.

5. Solicitudes con consentimento informado.—As solicitudes baseadas no artigo 11 deste real decreto conterán os datos mencionados na parte 1 do título I deste anexo, sempre que o titular da autorización de comercialización do medicamento veterinario orixinal dese ao solicitante o seu consentimento para que faga referencia ao contido das

partes 2, 3 e 4 do expediente do dito medicamento. Neste caso, non hai necesidade de presentar resumos exhaustivos e críticos da calidade, a seguranza e a eficacia.

6. Documentación para solicitudes de autorización en circunstancias excepcionais. Poderase conceder unha autorización de comercialización supeditada ao requisito de que o solicitante presente procedementos específicos, en particular con respecto á seguranza e a eficacia do medicamento veterinario cando, conforme o disposto no artigo 28 deste real decreto, o solicitante poida demostrar que non pode dar datos completos da eficacia e a seguranza en condicións normais de uso.

A determinación de requisitos esenciais para todas as solicitudes mencionadas nesta sección estará suxeita a directrices que publicará a Axencia Europea do Medicamento.

7. Solicitudes mixtas de autorización de comercialización.—As solicitudes mixtas de autorización de comercialización son aquelas nas cales as partes 3 ou 4 do expediente constan de estudos de seguranza e eficacia realizados polo solicitante xunto con referencias bibliográficas. As demais partes axústanse á estrutura descrita na parte 1 do título I deste anexo. A autoridade competente decidirá se acepta o formato proposto polo solicitante considerando individualmente cada caso.

TÍTULO IV

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

Nesta parte establécense requisitos específicos para determinados medicamentos veterinarios relacionados coa natureza dos principios activos que conteñen.

1. MEDICAMENTOS VETERINARIOS INMUNOLÓXICOS

A. Archivo de referencia de antígenos vacinais

Non obstante o disposto no título II, parte 2, sección C, sobre principios activos, para medicamentos veterinarios inmunolóxicos particulares introdúcese o concepto de «archivo de referencia de antígenos vacinais» (VAMF).

Para os efectos deste anexo, enténdese por «archivo de referencia de antígenos vacinais» unha parte independente do expediente de solicitude de autorización de comercialización dunha vacina, que contén toda a información pertinente sobre a calidade de cada un dos principios activos que forman parte deste medicamento veterinario. A parte independente poderá ser común a unha ou varias vacinas monovalentes ou combinadas que presente o mesmo solicitante ou titular de autorización de comercialización.

A Axencia Europea do Medicamento publicará directrices científicas de presentación e avaliación dun arquivo de referencia de antígenos vacinais. O procedemento de presentación e avaliación dun arquivo de referencia de antígenos vacinais axustarase á orientación publicada pola Comisión nas Normas aplicables aos medicamentos na Unión Europea, volume 6B, Nota aos solicitantes.

B. Expediente multicepas

Non obstante o disposto no título II, parte 2, sección C, sobre principios activos, para determinados medicamentos veterinarios inmunolóxicos (febre aftosa, influenza aviaria e lingua azul) introdúcese o concepto de presentación dun «expediente multicepas».

Por «expediente multicepas» enténdese que un só expediente contén os datos pertinentes para unha avaliación científica única e completa das diversas opcións ou combinacións de cepas que permiten a autorización de vacinas contra virus antixenicamente variables.

A Axencia Europea do Medicamento publicará directrices científicas de presentación e avaliación dun expediente multicepas. O procedemento de presentación e avaliación dun expediente multicepas axustarase á orientación publicada pola Comisión nas Normas aplicables aos medicamentos na Unión Europea, volume 6B, Nota aos solicitantes.

2. MEDICAMENTOS VETERINARIOS HOMEOPÁTICOS

Nesta sección establécense disposicións específicas sobre a aplicación do título I, partes 2 e 3, aos medicamentos veterinarios homeopáticos segundo se definen no artigo 2, letra z) deste real decreto.

Parte 2

O disposto na parte 2 aplicarase aos documentos presentados de conformidade co artigo 41 deste real decreto no rexistro simplificado de medicamentos veterinarios homeopáticos mencionado no artigo 40 deste real decreto, así como aos documentos para a autorización doutros medicamentos veterinarios homeopáticos a que fai referencia o artigo 39 a), coas modificacións que se expoñen a continuación.

a) Terminoloxía.—A denominación latina da cepa homeopática descrita no expediente de solicitude de autorización de comercialización deberá ser acorde coa denominación latina da Farmacopea Europea ou, na súa ausencia, coa dunha farmacopea oficial dun Estado membro. Indicaranse, se é o caso, os nomes tradicionais en España.

b) Control dos materiais de partida.—Os datos e documentos sobre todos os materiais de partida utilizados (desde as materias primas, pasando polos produtos intermedios, ata a dilución final que se deba incorporar ao medicamento homeopático final) que se acheguen á solicitude completaranse con datos adicionais sobre a cepa homeopática.

Os requisitos xerais de calidade aplicarase a todos os materiais de partida e materias primas, así como aos pasos intermedios do proceso de fabricación, ata a dilución final que se deba incorporar ao medicamento homeopático final. Cando haxa un compoñente tóxico, a súa presenza na dilución final débese controlar se é posible. Non obstante, cando isto non sexa posible polo elevado da dilución, o compoñente tóxico deberase controlar nunha fase previa. Describirase pormenorizadamente cada paso do proceso de fabricación, desde os materiais de partida ata a dilución final que se deba incorporar ao produto rematado.

Cando se realicen dilucións, estes pasos de dilución faranse de acordo cos métodos de fabricación homeopática establecidos na correspondente monografía da Farmacopea Europea ou, no seu defecto, dunha farmacopea oficial dun Estado membro.

c) Probas de control do produto rematado.—Os requisitos xerais de calidade aplicarase aos medicamentos veterinarios homeopáticos finais. Calquera excepción deberá ser debidamente xustificada polo solicitante.

Efectuarase a identificación e determinación cuantitativa de todos os compoñentes pertinentes desde un punto de vista toxicolóxico. En caso de que se poida xustificar que non é posible a identificación ou o ensaio de todos os compoñentes pertinentes desde un punto de vista toxicolóxico (por exemplo, dada a súa dilución no produto rematado), a calidade deberase demostrar mediante a validación completa do proceso de fabricación e dilución.

d) Estudos de estabilidade.—Terase que demostrar a estabilidade do produto rematado. Os datos de estabilidade das cepas homeopáticas son xeralmente transferibles ás dilucións ou potenciacións destas. Se non é posible a identificación ou determinación cuantitativa do principio activo dado o grao de dilución, poderanse considerar os datos de estabilidade da forma farmacéutica.

Parte 3

O disposto na parte 3 aplicarase ao rexistro simplificado de medicamentos veterinarios homeopáticos mencionado no artigo 40 deste real decreto coa seguinte especificación, sen prexuízo do disposto no Regulamento (CE) n.º 470/2009 do Parlamento Europeo e do Consello, do 6 de maio de 2009, para substancias incluídas nas cepas homeopáticas que se vaian administrar a especies animais destinadas á produción de alimentos.

Xustificarase a ausencia de calquera dato, como, por exemplo, como se demostra un grao aceptable de seguranza malia a ausencia de determinados estudos.