

I. DISPOSICIONS GENERALS

MINISTERI DE LA PRESIDÈNCIA

16838 *Ordre PRE/2833/2009, de 19 d'octubre, per la qual es modifica l'annex I del Reial decret 1246/2008, de 18 de juliol, pel qual es regula el procediment d'autorització, registre i farmacovigilància dels medicaments veterinaris fabricats industrialment.*

Mitjançant la Llei 29/2006, de 26 de juliol, de garanties i ús racional dels medicaments i productes sanitaris, i el Reial decret 1246/2008, de 18 de juliol, pel qual es regula el procediment d'autorització, registre i farmacovigilància dels medicaments veterinaris fabricats industrialment, es van incorporar a l'ordenament jurídic nacional les disposicions de la Directiva 2001/82/CE, de 6 de novembre de 2001, per la qual s'estableix un codi comunitari sobre medicaments veterinaris, modificada per la Directiva 2004/28/CE, de 31 de març de 2004.

L'annex I de la directiva esmentada estableix l'estructura i els requisits científics i tècnics que han de contenir els expedients per a l'avaluació de les autoritzacions de comercialització de medicaments veterinaris, a fi d'avaluar-ne la qualitat, la seguretat i l'eficàcia, que va ser incorporat a l'ordenament jurídic nacional a l'annex I del Reial decret 1246/2008, de 18 de juliol.

La Directiva 2009/9/CE de la Comissió, de 10 de febrer de 2009, que modifica la Directiva 2001/82/CE, adapta el seu annex I al progrés científic i tècnic, millorant amb això la presentació i el contingut dels expedients amb l'objectiu de facilitar l'avaluació en general i, en particular, simplificar l'actual procediment d'avaluació de les vacunes veterinàries.

Com a conseqüència de l'adaptació precedent, aquesta Ordre ministerial actualitza l'annex I del Reial decret 1246/2008, de 18 de juliol, transposant a l'ordenament jurídic nacional la Directiva 2009/9/CE, de la Comissió, de 10 de febrer de 2009.

En l'elaboració d'aquesta Ordre ha emès informe preceptiu l'Agència Espanyola de Protecció de Dades i han estat escoltats els sectors afectats i consultades les comunitats autònomes.

Aquesta Ordre es dicta a l'empara del que estableix la disposició final tercera del Reial decret 1246/2008, de 18 de juliol.

En virtut i a proposta de la ministra de Sanitat i Política Social i de la ministra de Medi Ambient, i Medi Rural i Marí, amb l'aprovació prèvia d'aquest Ministeri de la Presidència, dispo:

Article únic. Modificació de l'annex I del Reial decret 1246/2008, de 18 de juliol.

Se substitueix el contingut de l'annex I del Reial decret 1246/2008, de 18 de juliol, pel qual es regula el procediment d'autorització, registre i farmacovigilància dels medicaments veterinaris fabricats industrialment, per la redacció que en fa l'annex d'aquesta Ordre.

Disposició final única. Entrada en vigor.

La present Ordre entra en vigor l'endemà de la publicació en el «Butlletí Oficial de l'Estat».

Madrid, 19 d'octubre de 2009.–La vicepresidenta primera del Govern i ministra de la Presidència, María Teresa Fernández de la Vega Sanz.

ANNEX

«ANNEX I

Normes químiques, farmacèutiques i analítiques, estudis de seguretat i de residus, estudis preclínic i clínics relacionats amb les anàlisis de medicaments veterinaris

INTRODUCCIÓ I PRINCIPIS GENERALS

(1) Les dades i els documents que acompanyin una sol·licitud d'autorització de comercialització de conformitat amb els articles 6 a 12 del Reial decret 1246/2008, de 18 de juliol, s'han de presentar de conformitat amb el que estableix el present annex i han de tenir en compte l'orientació publicada per la Comissió en les Normes aplicables als medicaments a la Unió Europea, volum 6 B, Nota als sol·licitants, medicaments veterinaris, presentació i contingut de l'expedient.

(2) A l'hora d'elaborar l'expedient d'una sol·licitud d'autorització de comercialització, els sol·licitants han de tenir en compte així mateix l'estat actual dels coneixements veterinaris i les directrius científiques sobre la qualitat, la seguretat i l'eficàcia dels medicaments veterinaris publicades per l'Agència Europea de Medicaments i altres directrius farmacèutiques comunitàries publicades per la Comissió en els diferents volums de les "Normes aplicables als medicaments a la Unió Europea".

(3) Als medicaments veterinaris no immunològics, quant a la part de qualitat (farmacèutica: anàlisis fisicoquímiques, biològiques i microbiològiques) de l'expedient, els són aplicables totes les monografies pertinents, incloses les monografies generals i els capítols generals de la "Farmacopea Europea". Als medicaments veterinaris immunològics, quant a la part de l'expedient relativa a la qualitat, seguretat i eficàcia, se'ls han d'aplicar totes les monografies pertinents, incloses les monografies generals i els capítols generals de la "Farmacopea Europea".

(4) El procés de fabricació ha de complir els requisits previstos en el Reial decret 109/1995, de 27 de gener, sobre medicaments veterinaris, pel que fa als principis i les directrius de les pràctiques correctes de fabricació dels medicaments veterinaris, i els principis i les directrius relatius a les pràctiques correctes de fabricació publicats per la Comissió en el volum 4 de les "Normes aplicables als medicaments a la Unió Europea".

(5) A la sol·licitud s'hi ha d'incloure tota la informació útil per a l'avaluació del medicament en qüestió, tant si li resulta favorable com si no. En particular, s'han de proporcionar totes les dades corresponents sobre tot estudi o assaig incomplet o abandonat en relació amb el medicament.

(6) S'han de portar a terme estudis farmacològics, toxicològics, de residus i de seguretat de conformitat amb les disposicions sobre bones pràctiques de laboratori establertes en el Reial decret 822/1993, de 28 de maig, pel qual s'estableixen els principis de bones pràctiques de laboratori i la seva aplicació en la realització d'estudis no clínics sobre substàncies i productes químics, sobre inspecció i verificació de bones pràctiques de laboratori.

(7) Tots els experiments amb animals s'han de portar a terme de conformitat amb el Reial decret 1201/2005, de 10 d'octubre, sobre protecció dels animals utilitzats per a experimentació i altres fins científics.

(8) Als efectes del seguiment de l'avaluació de la relació benefici-risc, s'ha de presentar a l'autoritat competent qualsevol nova informació que no figuri a la sol·licitud original i totes les dades sobre farmacovigilància. Un cop s'hagi concedit l'autorització de comercialització, qualsevol canvi del contingut de l'expedient s'ha de presentar a les autoritats competents de conformitat amb els Reialments (CE) núm. 1084/2003 de la Comissió, segons estableix el capítol VI del Reial decret 1246/2008, de 18 de juliol.

(9) L'expedient ha d'incloure l'avaluació del risc mediambiental relacionat amb l'aprovació de medicaments veterinaris que continguin o consisteixin en organismes modificats genèticament en el sentit del Reial decret 178/2004, de 30 de gener, pel qual

s'aprova el Reglament general per al desplegament i l'execució de la Llei 9/2003, de 25 d'abril, per la qual s'estableix el règim jurídic de la utilització confinada, alliberament voluntari i comercialització d'organismes modificats genèticament. La informació s'ha de presentar de conformitat amb les disposicions del Reial decret 178/2004, de 30 de gener, pel qual s'aprova el Reglament general per al desplegament i l'execució de la Llei 9/2003, de 25 d'abril, per la qual s'estableix el règim jurídic de la utilització confinada, alliberament voluntari i comercialització d'organismes modificats genèticament, i del Reglament (CE) núm. 726/2004 del Parlament Europeu i del Consell, tenint en compte els documents d'orientació publicats per la Comissió.

(10) Es pot aplicar un plantejament més flexible a les sol·licituds d'autorització de comercialització de medicaments veterinaris que estiguin destinats a determinades espècies animals o tinguin indicacions que representen sectors més petits del mercat. En aquests casos, s'han de tenir en compte les directrius o els assessoraments científics corresponents.

El present annex està dividit en quatre títols:

En el títol I es presenten els requisits estàndard per a sol·licituds relatives a medicaments veterinaris no immunològics.

En el títol II es presenten els requisits estàndard per a sol·licituds relatives a medicaments veterinaris immunològics.

En el títol III es presenten tipus específics d'expedients d'autorització de comercialització i els seus requisits.

En el títol IV es presenten els requisits per als expedients de determinats tipus de medicaments veterinaris.

TÍTOL I

Requisits relatius als medicaments veterinaris no immunològics

Els següents requisits s'apliquen als medicaments veterinaris no immunològics, llevat que hi hagi indicació contrària en el títol III.

PART 1: RESUM DE L'EXPEDIENT

A. Dades administratives

El medicament veterinar objecte de la sol·licitud s'ha d'identificar pel seu nom i pel nom dels seus principis actius, juntament amb la seva concentració, forma farmacèutica, via i sistema d'administració d'acord amb el que estableix l'apartat 5 de l'article 6 del Reial decret 1246/2008, de 18 de juliol, i amb una descripció de la presentació final del producte, inclosos l'envàs, l'etiquetatge i el prospecte d'acord amb el que preveu l'apartat 5 lletra l) de l'article 6 del Reial decret 1246/2008, de 18 de juliol.

S'ha de fer constar el nom i el domicili del sol·licitant, juntament amb el nom i l'adreça dels fabricants i les instal·lacions que intervenen en les diferents fases de producció control i alliberament (inclosos el fabricant del producte acabat i el fabricant dels principis actius) i, si s'escau, de l'importador.

El sol·licitant ha de comunicar el nombre i el títol dels volums de documentació que envia en suport de la sol·licitud o s'ha de regir per la guia per a la presentació d'expedients en suport electrònic publicada per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris i ha d'indicar, si s'escau, les mostres que hi adjunta si li ho sol·licita l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

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

B. *Fitxa tècnica (resum de característiques del producte), etiquetatge i prospecte*

El sol·licitant ha de proposar una fitxa tècnica (resum de les característiques del producte) de conformitat amb l'annex II del Reial decret 1246/2008, de 18 de juliol.

S'ha de presentar el text proposat per a l'etiquetatge de l'envàs primari i de l'envàs extern de conformitat amb l'annex III del Reial decret 1246/2008, de 18 de juliol, així com per al prospecte. A més, el sol·licitant ha de presentar una o diverses mostres o models a escala del medicament veterinari en la seva presentació per a la venda, almenys en castellà. Les maquetes poden ser en blanc i negre i presentar-se en format electrònic.

C. *Resums exhaustius i crítics*

De conformitat amb l'article 6, apartat 5, lletra j) del Reial decret 1246/2008, de 18 de juliol, s'han de presentar resums exhaustius i crítics dels resultats de les proves farmacèutiques, fisicoquímiques, biològiques o microbiològiques, els estudis de seguretat i de residus, els estudis preclínic i clínic i els destinats a avaluar els riscos que planteja el medicament veterinari per al medi ambient.

Cada resum exhaustiu i crític s'ha d'elaborar tenint en compte l'estat del coneixement científic en el moment de la presentació de la sol·licitud. Ha de contenir una avaluació dels diversos assajos i proves que constitueixen l'expedient de sol·licitud d'autorització de comercialització, i abordar tots els punts necessaris per avaluar la qualitat, la seguretat i l'eficàcia del medicament veterinari. Ha de donar resultats detallats de les proves i dels assajos realitzats i referències bibliogràfiques exactes.

Totes les dades importants s'han de resumir en un apèndix, sempre que sigui possible en forma de quadres o gràfics. Aquests resums exhaustius i crítics i els seus apèndixs han de remetre amb precisió a la informació que conté el document principal.

Els resums exhaustius i crítics han d'anar signats i datats, i contenir informació sobre l'educació, la formació acadèmica i l'experiència professional del seu autor. S'ha de fer constar la relació professional de l'autor amb el sol·licitant.

Quan es tracti d'un principi actiu d'un medicament per a ús humà autoritzat de conformitat amb el que estableix l'annex I del Reial decret 1345/2007, d'11 d'octubre, pel qual es regula el procediment d'autorització, registre i condicions de dispensació dels medicaments d'ús humà fabricats industrialment, el resum global de la qualitat al qual fa referència el mòdul 2, punt 2.3, de l'annex esmentat pot reemplaçar el resum de la documentació relacionada amb el principi actiu o el producte, segons escaigui.

PART 2: INFORMACIÓ FARMACÈUTICA, FISICOQUÍMICA, BIOLÒGICA O MICROBIOLÒGICA (QUALITAT)

Principis i requisits bàsics

Les dades i els documents que han d'acompanyar la sol·licitud d'autorització de comercialització de conformitat amb l'article 6, apartat 5, lletra j), del Reial decret 1246/2008, de 18 de juliol, s'han de presentar segons el que s'estableix a continuació.

Han de figurar com a informació farmacèutica (físicoquímica, biològica o microbiològica) del principi actiu i del medicament veterinari dades del procés de fabricació, la caracterització i les propietats, els procediments i requisits de control de qualitat, l'estabilitat, així com una descripció de la composició, el desenvolupament i la presentació del medicament veterinari.

S'han d'aplicar totes les monografies pertinents, incloses les monografies generals i els capítols generals de la "Farmacopea Europea" o, si no, la d'un Estat membre.

Tots els procediments de prova han de complir els criteris d'anàlisi i control de qualitat dels materials de partida i del producte acabat i han de tenir en compte les directrius i els requisits establerts. S'han de proporcionar els resultats dels estudis de validació.

Tots els procediments analítics s'han de descriure de forma detallada, per tal que es puguin reproduir en les proves de control que s'efectuïn a sol·licitud de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris; també s'ha de descriure amb el detall necessari

qualsevol aparell o equip especial que es pugui utilitzar, descripció que ha d'anar acompanyada d'esquemes, quan sigui possible. La composició dels reactius de laboratori s'ha de completar, si s'escau, amb el mètode de preparació. En el cas de procediments analítics inclosos en la "Farmacopea Europea" o en la farmacopea d'un Estat membre, aquesta descripció es pot substituir per una referència precisa a la farmacopea en qüestió.

Quan sigui procedent, s'ha d'utilitzar material de referència químic i biològic de la "Farmacopea Europea". Si s'utilitzen altres preparacions i normes de referència, s'han d'identificar i descriure detalladament.

Quan es tracti d'un principi actiu ja utilitzat en un medicament per a ús humà autoritzat de conformitat amb el que estableix l'annex I del Reial decret 1345/2007, d'11 d'octubre, pel qual es regula el procediment d'autorització, registre i condicions de dispensació dels medicaments d'ús humà fabricats industrialment, la informació farmacèutica, fisicoquímica i biològica o microbiològica prevista en el seu mòdul 3 de la documentació tècnica comuna pot reemplaçar la documentació relacionada amb el principi actiu o el producte acabat, segons escaigui.

A. Composició qualitativa i quantitativa

1. Composició qualitativa.—S'entén per "composició qualitativa" la designació o descripció de tots els components del medicament, que són:

- els seus principis actius,
- els excipients, independentment de la seva naturalesa o quantitat, inclosos colorants, conservants, adjuvants, estabilitzants, espessidors, emulgents, correctors del gust i agents aromàtics,
- els components de la cobertura exterior dels medicaments (càpsules, càpsules de gelatina, etc.) que hagin de ser ingerits o administrats als animals d'una altra manera.

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

2. Terminologia usual.—Sense perjudici del que disposa l'article 6, apartat 5, lletra c) del Reial decret 1246/2008, de 18 de juliol, s'entén per "terminologia usual" per a la designació dels components dels medicaments veterinaris:

quan es tracti de components que figurin en la "Farmacopea Europea" o, si no, en la d'un dels estats membres, la denominació principal recollida en l'encapçalament de la corresponent monografia, amb referència a la farmacopea de què es tracti, i el seu equivalent amb la denominació oficial espanyola (DOE).

per als restants components, la denominació comuna internacional (DCI) recomanada per l'Organització Mundial de la Salut (OMS) i el seu equivalent amb la denominació oficial espanyola (DOE), que pot anar acompanyada per una altra denominació comuna o, si no, la denominació científica exacta; els components que no tinguin DCI o denominació científica exacta s'han de designar mitjançant una referència al seu origen i forma d'obtenció, i les dades s'han de completar amb qualsevol altra observació d'utilitat, en cas que sigui necessari,

per a les matèries colorants, la designació per l'indicatiu "E" que els atribueix la Directiva 94/36/CE, del Parlament Europeu i del Consell, de 30 de juny de 1994, relativa als colorants utilitzats en productes alimentaris.

3. Composició quantitativa.

3.1 Per proporcionar la "composició quantitativa" de tots els principis actius del medicament, és necessari, segons la forma farmacèutica, especificar la massa o el nombre

d'unitats d'activitat biològica, sigui per dosis o per unitat de massa o de volum, de cada principi actiu.

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

Quan l'Organització Mundial de la Salut hagi definit una unitat internacional d'activitat biològica, és aquesta la que s'ha de fer servir. En els casos en què no s'hagi definit una unitat internacional, les unitats d'activitat biològica s'han d'expressar de forma que proporcionin informació inequívoca sobre l'activitat de la substància, utilitzant, quan sigui procedent, les unitats de la "Farmacopea Europea".

Sempre que sigui possible, s'ha d'indicar l'activitat biològica per unitat de massa o volum. També s'ha d'expressar com a informació addicional:

en el cas de monodosi, la massa o les unitats d'activitat biològica de cada principi actiu que conté l'envàs unitari, tenint en compte, si s'escau, el volum utilitzable del producte després de la reconstitució,

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

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

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

3.3 En el cas dels medicaments veterinaris que continguin un principi actiu l'autorització del qual s'hagi sol·licitat per primera vegada a la Unió Europea, la declaració quantitativa d'un principi actiu que sigui una sal o un hidrat s'ha d'expressar sistemàticament en termes de massa de les fraccions actives de la molècula. La composició quantitativa s'ha d'expressar de la mateixa manera per al mateix principi actiu en totes les autoritzacions ulteriors de medicaments veterinaris que es concedeixin en els estats membres.

4. Desenvolupament farmacèutic.—S'ha d'explicar l'elecció de la composició, els components, l'envàs primari, altres envasos si s'escau, l'envàs extern si és procedent, la funció dels excipients en el producte acabat i el mètode de fabricació d'aquest últim. Aquesta explicació s'ha de justificar amb dades científiques sobre el desenvolupament farmacèutic. S'ha d'indicar i justificar la possible sobredosificació. Les característiques microbiològiques (puresa microbiològica i activitat antimicrobiana) i les instruccions d'ús han de ser adequades a l'ús previst del medicament veterinari segons el que especifiqui l'expedient de sol·licitud d'autorització de comercialització.

B. *Descripció del mètode de fabricació*

S'ha de fer constar el nom, la direcció i la responsabilitat de cada fabricant, juntament amb cada lloc de producció o instal·lació que intervé en la fabricació i els estudis.

La descripció del mètode de fabricació que, de conformitat amb el que estableix l'article 6, apartat 5, lletra d) del Reial decret 1246/2008, de 18 de juliol, ha d'acompanyar la sol·licitud d'autorització de comercialització s'ha de redactar de forma que ofereixi una idea clara del caràcter de les operacions efectuades. Amb aquest fi, la descripció ha d'incloure, com a mínim:

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

en cas de fabricació contínua, informació completa sobre les precaucions preses per garantir l'homogeneïtat del producte acabat,

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

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

estudis experimentals que validin el procés de fabricació i, si s'escau, un sistema de validació de procés per a lots d'escala de producció,

per als productes esterilitzats en condicions que no responguin a l'estàndard de la farmacopea, detalls dels processos d'esterilització o asèptics utilitzats.

C. Control dels materials de partida

1. Requisits generals.—Als efectes de la present secció, s'entén per “materials de partida” tots els components del medicament veterinari i, si és necessari, de l'envàs, inclòs el seu tancament, tal com s'estableix a la secció A, punt 1 del present annex.

A l'expedient, hi ha de figurar informació tècnica detallada sobre les proves que s'han de portar a terme per al control de qualitat de tots els lots de materials de partida.

Les proves sistemàtiques que es realitzin en cada lot de materials de partida s'han de portar a terme tal com estiguin descrites a la sol·licitud d'autorització de comercialització. La utilització de proves que no figuren en una farmacopea s'ha de justificar demostrant que els materials de partida compleixen els requisits de qualitat d'aquesta farmacopea.

Quan la Direcció Europea de Qualitat del Medicament i Assistència Sanitària hagi emès un certificat de conformitat d'un material de partida, un principi actiu o un excipient, el certificat constitueix la referència a la monografia corresponent de la “Farmacopea Europea”.

Quan es faci referència a un certificat de conformitat, el fabricant ha de donar per escrit al sol·licitant garanties que el procés de fabricació no s'ha modificat des de l'emissió del certificat de conformitat per la Direcció Europea de Qualitat del Medicament i Assistència Sanitària.

S'han de presentar certificats d'anàlisis dels materials de partida per demostrar el compliment de les característiques tècniques definides.

1.1 Principis actius.—S'ha de fer constar el nom, la direcció i la responsabilitat de cada fabricant, juntament amb cada lloc de fabricació proposat o instal·lació que intervé en la fabricació i les proves d'un principi actiu.

El fabricant d'un principi actiu ben definit o el sol·licitant poden concertar la presentació directa pel fabricant a les autoritats competents, en un document a part, de la informació següent com a arxiu de referència (ASMF) del principi actiu:

- a) la descripció detallada del procés de fabricació;
- b) una descripció del control de qualitat durant la fabricació;
- c) una descripció de la validació del procés.

En aquest cas, tanmateix, el fabricant ha de proporcionar al sol·licitant totes les dades necessàries perquè aquest últim pugui assumir la responsabilitat del medicament veterinari. El fabricant ha de confirmar per escrit al sol·licitant que garantirà l'homogeneïtat dels lots i que no modificarà el procés de fabricació o les característiques tècniques sense informar-lo. Els documents i les dades que justifiquen la sol·licitud de tal modificació s'han de presentar a les autoritats competents i també al sol·licitant quan tinguin a veure amb la part del sol·licitant de l'arxiu de referència (ASMF) del principi actiu.

També s'ha de presentar informació sobre el mètode de fabricació, el control de qualitat i les impureses, així com estudis de l'estructura molecular quan no hi hagi certificat de conformitat del principi actiu:

1. La informació sobre el procés de fabricació ha d'incloure una descripció del procés de fabricació del principi actiu que representi el compromís del sol·licitant respecte a la fabricació del principi actiu. S'ha de presentar una relació de tots els materials necessaris per fabricar els principis actius, identificant en quina part del procés s'utilitza cada material. S'ha de facilitar informació sobre la qualitat i el control dels materials esmentats. També s'ha d'oferir informació per demostrar que els materials compleixen les normes pertinents per a la seva utilització prevista.

2. En la informació sobre el control de qualitat han de figurar les proves (inclosos els criteris d'acceptació) realitzades en cada pas crític, informació sobre la qualitat i el control dels passos intermedis i estudis de validació o avaluació de processos, segons el cas. També hi han de figurar dades de validació dels mètodes analítics aplicats al principi actiu, quan escaigui.

3. En la informació sobre impureses s'han d'indicar les impureses previsibles i la composició quantitativa i qualitativa de les impureses observades. També s'ha d'indicar, si s'escau, la innocuïtat de les impureses.

4. En el cas dels medicaments veterinaris biotecnològics, entre les dades probatòries de l'estructura molecular, hi ha de figurar la seqüència esquemàtica dels aminoàcids i la massa molecular relativa.

1.1.1 Principis actius descrits a les farmacopees.—Les monografies generals i específiques de la "Farmacopea Europea" són aplicables a tots els principis actius que hi figurin.

A l'efecte del compliment del que disposa l'article 6, apartat 5, lletra i), del Reial decret 1246/2008, de 18 de juliol, és suficient la conformitat dels components respecte a les prescripcions de la "Farmacopea Europea" o de la farmacopea d'un dels estats membres.

En aquest cas, la descripció dels mètodes i processos analítics ha de ser reemplaçada en cada secció pertinent per la corresponent referència a la farmacopea en qüestió.

Quan l'especificació d'una monografia de la "Farmacopea Europea" o de la farmacopea d'un Estat membre no sigui suficient per garantir la qualitat del principi actiu, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris pot exigir especificacions més apropiades al sol·licitant, inclosos límits d'impureses específiques amb procediments de control validats.

L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris n'ha d'informar les autoritats responsables de la farmacopea de què es tracti. El titular de l'autorització de comercialització ha de comunicar a les autoritats responsables de l'esmentada farmacopea els detalls de la pretesa insuficiència i les especificacions addicionals que s'hagin aportat.

Quan un principi actiu no estigui descrit en una monografia de la "Farmacopea Europea" i sí que ho estigui en una de la farmacopea d'un Estat membre, és admissible que se segueixi aquesta última.

Quan un principi actiu no estigui descrit a la "Farmacopea Europea" ni a la farmacopea d'un Estat membre, és admissible que se segueixi la farmacopea d'un tercer país, si queda demostrat que és adequada; en aquests casos, el sol·licitant ha de presentar un exemplar de la monografia acompanyada, quan calgui, d'una traducció. S'han de presentar les dades probatòries que la monografia permet controlar adequadament la qualitat del principi actiu.

1.1.2 Principis actius no descrits en una farmacopea.—Els components que no figurin en cap farmacopea han de ser objecte d'una monografia que faci referència a cadascun dels punts següents:

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

b) la definició de la substància, redactada de forma similar a la que s'utilitza en la "Farmacopea Europea", s'ha d'acompanyar de totes les explicacions necessàries, en particular pel que fa a l'estructura molecular; quan les substàncies no es puguin definir més que pel seu mètode de fabricació, aquest s'ha de detallar suficientment per caracteritzar una substància constant quant a la seva composició i als seus efectes;

c) els mitjans d'identificació, que es poden descriure en forma de les tècniques completes que se segueixen per a l'obtenció de la substància, i en forma dels controls que s'han d'efectuar sistemàticament;

d) els controls de puresa s'han de descriure en funció de cadascuna de les impureses previsibles, especialment de les que puguin produir efectes nocius i, si és necessari, de les que, tenint en compte l'associació de substàncies que siguin objecte de la sol·licitud, puguin influir negativament en l'estabilitat del medicament o alterar els resultats analítics;

e) s'han de descriure els assajos i els límits per controlar els paràmetres pertinents del producte acabat, com ara la mida de les partícules i l'esterilitat, i s'han de validar els mètodes si és procedent;

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

Aquestes dades han de demostrar que el conjunt proposat de procediments de control és suficient per verificar la qualitat del principi actiu de la font definida.

1.1.3 Característiques fisicoquímiques que poden modificar la biodisponibilitat. S'han de proporcionar les dades que figuren a continuació, referents als principis actius descrits o no en les farmacopees, com a elements de la descripció general dels principis actius, quan condicionin la biodisponibilitat del medicament:

forma cristal·lina i coeficients de solubilitat,
mida de partícules, si s'escau després de polvorització,
estat d'hidratació,
coeficient de repartiment oli/aigua,
valors de pK/pH.

Els tres primers guions no s'apliquen a les substàncies que s'utilitzin únicament en solució.

1.2 Excipients.—Les monografies generals i específiques de la "Farmacopea Europea" són aplicables a totes les substàncies que hi figurin.

Els excipients han de complir els requisits de la corresponent monografia de la "Farmacopea Europea". Quan no existeixi aquesta monografia, es pot fer referència a la farmacopea d'un Estat membre o, si no, a la farmacopea d'un tercer país. En aquest cas s'ha de demostrar que la monografia és adequada. Si s'escau, els requisits de la monografia s'han de completar amb proves addicionals per controlar paràmetres com ara la mida de les partícules, l'esterilitat o els dissolvents residuals. Quan no existeixi una monografia d'una farmacopea, s'ha de proposar i justificar una especificació.

S'han de seguir els requisits establerts per als principis actius a la secció 1.1.2, lletres a) a e). S'han de presentar els mètodes proposats i les dades de validació com a suport d'aquests.

Els colorants que hagin de formar part de medicaments veterinaris han de satisfer els requisits de la Directiva 94/36/CE, del Parlament Europeu i del Consell, de 30 de juny de 1994, excepte en el cas de determinats productes sanitaris veterinaris d'ús tòpic, com collars antiparasitaris i marques crotals, en els quals està justificat l'ús d'altres colorants.

Els colorants han de complir els criteris de puresa que estableix la Directiva 95/45/CE de la Comissió, de 26 de juliol de 1995, per la qual s'estableixen criteris específics de puresa en relació amb els colorants utilitzats en els productes alimentaris.

En el cas d'excipients nous, és a dir, que s'utilitzen per primera vegada en un medicament veterinari o per una nova via d'administració, s'han de donar els detalls de fabricació, caracterització i controls, amb referències tant clíniques com no clíniques en suport de les dades de seguretat.

1.3 Envasos-Sistemes de tancament.

1.3.1 Principi actiu.—S'ha de donar informació sobre l'envàs i el sistema de tancament del principi actiu. El grau d'informació requerit ve determinat per l'estat físic (sòlid o líquid) del principi actiu.

1.3.2 Producte acabat.—S'ha de donar informació sobre l'envàs i el sistema de tancament del producte acabat. El grau d'informació requerit ve determinat per la via d'administració del medicament veterinari i l'estat físic (sòlid o líquid) de la presentació.

Els materials d'envasament han de complir els requisits de la monografia corresponent de la "Farmacopea Europea". Quan no existeixi aquesta monografia, es pot fer referència a la farmacopea d'un Estat membre o, si no, a la farmacopea d'un tercer país. En aquest cas s'ha de demostrar que la monografia és adequada.

Quan no existeixi una monografia d'una farmacopea, s'ha de proposar i justificar una especificació del material d'envasament.

S'han de presentar dades científiques sobre l'elecció i conveniència del material d'envasament.

S'ha de presentar informació sobre la composició, fabricació i seguretat dels materials d'envasament nous en contacte amb el medicament.

S'han de presentar les característiques tècniques i, si és procedent, les dades de rendiment de tot dispositiu que s'utilitzi per dosificar o administrar el medicament veterinari i que se subministri juntament amb aquest.

1.4 Substàncies d'origen biològic.—Quan en la fabricació del medicament veterinari s'utilitzin materials bàsics com microorganismes, teixits d'origen vegetal o animal, cèl·lules o líquids (inclosa la sang) d'origen humà o animal, així com construccions cel·lulars biotecnològiques, s'han de descriure i documentar l'origen i els antecedents dels materials de partida.

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

Quan s'utilitzin línies cel·lulars, s'ha de demostrar que les característiques de les cèl·lules s'han mantingut inalterades en les diferents fases de producció i posteriorment.

Els materials de sembra, les línies cel·lulars, el sèrum i, sempre que sigui possible, els materials de partida dels quals s'hagin obtingut, s'han de sotmetre a estudis per comprovar que estiguin lliures d'agents estranys.

Quan s'utilitzin materials de partida d'origen animal o humà, s'han de descriure les mesures que s'han pres per garantir l'absència d'agents potencialment patògens.

Quan sigui inevitable la presència d'agents estranys potencialment patògens, només s'ha d'utilitzar el material si el tractament posterior garanteix l'eliminació o inactivació dels esmentats agents, aspecte que s'ha de validar.

S'ha de subministrar documentació per demostrar que els materials de sembra, les línies cel·lulars, els lots de sèrum i altres materials procedents d'espècies animals per les quals es puguin transmetre les EET s'ajusten a la Nota explicativa sobre com minimitzar els riscos de transmissió dels agents de les encefalopaties espongiformes animals a través dels medicaments humans i veterinaris, així com la monografia corresponent de la "Farmacopea Europea". Com a justificant de compliment es poden utilitzar els certificats de conformitat emesos per la Direcció Europea de Qualitat del Medicament i Assistència Sanitària, amb referència a la monografia corresponent de la "Farmacopea Europea".

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

S'han d'adjuntar a l'expedient les dades i documents relatius als controls que s'hagin pogut efectuar en una fase intermèdia del procés de fabricació, amb el fi de garantir la constància de les característiques tecnològiques i del procés de producció.

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

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

En els casos en què un producte intermedi es pugui emmagatzemar abans de la seva transformació ulterior o muntatge primari, s'ha de definir un període de validesa d'aquest sobre la base dels resultats d'estudis d'estabilitat.

E. *Proves de control del producte acabat*

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

En la sol·licitud d'autorització de comercialització ha de figurar una llista de les proves que es realitzin de forma sistemàtica amb cada lot de producte acabat. S'ha de fer constar la freqüència de les proves que no es portin a terme de forma sistemàtica. També s'han d'indicar els límits d'aprovació.

S'han d'adjuntar a l'expedient dades de les proves de control realitzades en el producte acabat en el moment de l'aprovació. Els controls s'han de presentar d'acord amb les prescripcions següents.

Les disposicions de les monografies corresponents i els capítols generals de la "Farmacopea Europea" o, si no, de la farmacopea d'un Estat membre, s'han d'aplicar a tots els productes que s'hi defineixin.

Si s'utilitzen mètodes de control i límits diferents dels esmentats a les monografies corresponents i els capítols generals de la "Farmacopea Europea" o, si no, de la farmacopea d'un Estat membre, s'ha de demostrar que, en cas de sotmetre'l a prova d'acord amb aquestes monografies, el producte acabat compliria els requisits qualitatius d'aquesta farmacopea aplicables a la forma farmacèutica de què es tracti.

1. Característiques generals del producte acabat.—Entre els controls d'un producte acabat han de figurar sempre determinats controls de les seves característiques generals. Aquestes proves de control s'han de referir, sempre que sigui procedent, a la determinació de les masses mitjanes i les desviacions màximes, els estudis mecànics, físics o microbiològics, els caràcters organolèptics i les característiques físiques com la densitat, el pH, l'índex de refracció, etc. El sol·licitant ha de definir, en cada cas particular, les normes i els límits de tolerància de cadascuna d'aquestes característiques.

Les condicions dels assajos i, si s'escau, l'aparell o equip utilitzat i les normes s'han de descriure amb precisió quan no figurin a la "Farmacopea Europea" o les farmacopees dels estats membres, o quan no siguin aplicables els mètodes prescrits per aquestes farmacopees.

A més, les formes farmacèutiques sòlides que hagin de ser administrades per via oral seran sotmeses a estudis *in vitro* de l'alliberament i la velocitat de dissolució dels principis actius, llevat que aquestes es puguin justificar d'una altra manera; els esmentats estudis s'han d'efectuar igualment en cas d'administració per una altra via si les autoritats competents de l'Estat membre en qüestió ho consideren necessari.

2. Identificació i determinació dels principis actius.—La identificació i la determinació dels principis actius s'han d'efectuar bé amb una mostra representativa del lot de fabricació, bé amb un determinat nombre de dosis analitzades aïlladament.

Tret que es justifiqui, la desviació màxima tolerable del contingut del principi actiu en el producte acabat no pot ser superior a $\pm 5\%$ en el moment de la fabricació.

Basant-se en els estudis d'estabilitat, el fabricant ha de proposar i justificar límits de desviació màxima tolerable del contingut de principi actiu en el producte acabat, aplicables fins a la data de caducitat proposada

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

Si amb els mètodes fisicoquímics no n'hi ha prou per proporcionar suficient informació sobre la qualitat del producte, és obligatori un assaig biològic *in vitro* o *in vivo*. Sempre que sigui possible, en aquest assaig s'han d'utilitzar materials de referència i una anàlisi estadística que permetin calcular els límits de confiança. Quan aquests controls no es puguin realitzar en el producte acabat, és admissible que es portin a terme en una fase intermèdia, al més a prop possible de la fi del procés de fabricació.

Quan es produeixi degradació durant la fabricació del producte acabat, s'han d'indicar les taxes acceptables màximes de degradació de cada producte i les totals immediatament després de la fabricació.

Quan de les dades subministrades de conformitat amb el que disposa la secció B es desprengui que en la fabricació del medicament s'utilitza una sobredosificació important d'un principi actiu, o quan les dades d'estabilitat mostrin que la determinació del principi actiu disminueix en emmagatzematge, la descripció dels mètodes de control del producte acabat ha d'incloure, si s'escau, l'estudi químic i, si és necessari, l'estudi toxicofarmacològic de l'alteració soferta per aquest principi actiu, amb caracterització o determinació, si convé, dels productes de degradació.

3. Identificació i determinació dels excipients.—S'han de presentar obligatòriament una prova d'identificació i una prova de límit superior i inferior de cada conservant antimicrobià i cada excipient que pugui afectar la biodisponibilitat del principi actiu, llevat que aquesta quedi garantida per altres proves apropiades. S'ha d'establir obligatòriament en el moment de l'aprovació una prova d'identificació i una prova de límit superior de qualsevol antioxidant o excipient que pugui afectar desfavorablement les funcions fisiològiques, i també una prova de límit inferior dels antioxidants.

4. Proves de seguretat.—Independentment de les proves toxicofarmacològiques presentades amb la sol·licitud d'autorització de comercialització, han de figurar en l'expedient analític els detalls de les proves de seguretat com les d'esterilitat i d'endotoxines bacterianes, quan s'hagin d'efectuar sistemàticament per comprovar la qualitat del producte.

F. Estudis d'estabilitat

1. Principi actiu.—S'han d'especificar les condicions d'emmagatzematge i el període de reanàlisi del principi actiu, excepte quan sigui objecte d'una monografia en la "Farmacopea Europea" i el fabricant del producte acabat sotmeti el principi actiu a una nova prova completa immediatament abans d'usar-lo per a la fabricació del producte acabat.

S'han de presentar dades d'estabilitat en suport de les condicions d'emmagatzematge i el període de reanàlisi del principi actiu que s'hagin especificat. S'han de descriure el tipus d'estudis d'estabilitat realitzats, els protocols i procediments analítics utilitzats i la

seva validació, juntament amb els seus resultats detallats. Amb el resum del protocol s'ha de presentar el compromís d'estabilitat.

Tanmateix, quan existeixi un certificat de conformitat del principi actiu de la font proposada que especifiqui les seves condicions d'emmagatzematge i el període de reanàlisi, no són obligatòries les dades d'estabilitat del principi actiu de la font esmentada.

2. Producte acabat.—S'han de descriure les investigacions que hagin permès determinar el període de validesa, les condicions de conservació que es recomanen i les especificacions al final del període de validesa que proposa el sol·licitant.

S'han de descriure el tipus d'estudis d'estabilitat realitzats, els protocols i procediments analítics utilitzats i la seva validació, juntament amb els seus resultats detallats.

Si un producte acabat ha de ser reconstituït o diluït prèviament a la seva administració, s'han d'especificar els detalls relatius al període de validesa i a les especificacions que es proposen per al medicament reconstituït o diluït, juntament amb les dades pertinents sobre la seva estabilitat.

Quan es tracti d'envasos multidosis, s'han de presentar les dades relatives a l'estabilitat per justificar el període de validesa del medicament després de la seva primera utilització, i s'han de definir les especificacions una vegada obert.

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

Les conclusions han de contenir els resultats de les anàlisis, justificant el període de validesa proposat i, si s'escau, el període de validesa una vegada obert, en les condicions d'emmagatzematge que es recomanen, i les especificacions del producte acabat en expirar el seu període de validesa i, si s'escau, el seu període de validesa una vegada obert, en les condicions recomanades d'emmagatzematge.

S'ha d'indicar el nivell màxim acceptable, individual i total, dels productes de degradació en expirar el període de validesa.

S'ha de presentar un estudi sobre la interacció del medicament i el recipient en els casos en què la interacció sigui possible, especialment quan es tracti de preparats injectables.

Amb el resum del protocol s'ha de presentar el compromís d'estabilitat.

G. *Altra informació*

L'expedient pot contenir informació sobre la qualitat del medicament veterinari que no hagi quedat coberta en les seccions prèvies.

En el cas de premescles medicamentoses (que s'han d'incorporar a pinsos medicamentosos), s'ha de donar informació sobre taxes d'incorporació, instruccions d'incorporació, homogeneïtat i estabilitat en el pinso, compatibilitat o adequació dels pinsos, i període de validesa en aquests. Així mateix s'han d'indicar les especificacions dels pinsos medicamentosos fabricats amb les dites premescles de conformitat amb les instruccions recomanades per al seu ús.

PART 3: ESTUDIS DE SEGURETAT I DE RESIDUS

Les dades i els documents que han d'acompanyar la sol·licitud d'autorització de comercialització de conformitat amb l'article 6, apartat 5, lletra j), apartats segon i quart, s'han de presentar segons el que s'estableix a continuació.

A. ESTUDIS DE SEGURETAT

Capítol I: Realització de les proves

La documentació relativa a la seguretat ha de posar de manifest:

- a) la possible toxicitat del medicament veterinari i els efectes perillosos o no desitjats que es puguin produir en l'animal en les condicions d'ús proposades; aquests efectes s'han de valorar segons la gravetat del procés patològic de què es tracti;
- b) els possibles efectes nocius per a les persones dels residus del medicament veterinari o la substància presents en productes alimentaris procedents d'animals tractats i els inconvenients que puguin crear els esmentats residus en la transformació industrial dels productes alimentaris;
- c) els possibles riscos resultants de l'exposició de les persones al medicament veterinari, per exemple durant l'administració del medicament a l'animal;
- d) els possibles riscos mediambientals deguts a l'ús del medicament veterinari.

Tots els resultats han de ser fiables i de validesa general. Quan sigui procedent, s'han d'utilitzar procediments matemàtics i estadístics per a l'elaboració dels mètodes experimentals i la valoració dels resultats. A més, s'ha de donar informació sobre el potencial terapèutic del medicament i els riscos relacionats amb el seu ús.

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

Un excipient que s'utilitzi per primera vegada en l'àmbit farmacèutic s'ha de considerar com un principi actiu.

1. Identificació exacta del medicament i el seu principi actiu.

denominació comuna internacional (DCI),
nom de la Unió Internacional de Química Pura i Aplicada (UIQPA),
número CAS (Chemical Abstract Service),
classificació terapèutica, farmacològica i química,
sinònims i abreviatures,
fórmula estructural,
fórmula molecular,
pes molecular,
grau d'impureses,
composició qualitativa i quantitativa de les impureses,
descripció de les propietats físiques,
punt de fusió,
punt d'ebullició,
pressió de vapor,
solubilitat a l'aigua i en els solvents orgànics expressada en g/l, amb indicació de la temperatura,
densitat,
espectres de refracció, rotació, etc.,
formulació del producte.

2. Farmacologia.—Els estudis farmacològics resulten fonamentals per posar en evidència els mecanismes de producció dels efectes terapèutics del medicament veterinari. Per tant, els estudis farmacològics realitzats amb espècies animals de destí i d'experimentació s'han d'incloure a la part 4.

Tanmateix, els estudis farmacològics també poden ser d'utilitat per a les anàlisis dels fenòmens toxicològics.

A més, si un medicament veterinari produeix un efecte farmacològic exempt de toxicitat o bé l'efecte s'aconsegueix amb dosis inferiors a les tòxiques, s'ha de tenir en compte l'efecte farmacològic esmentat en avaluar la seguretat del medicament.

Per tant, els detalls dels estudis farmacològics practicats amb animals de laboratori, així com la informació pertinent relativa als estudis clínics realitzats amb l'animal de destí, han de precedir sempre la documentació sobre la seguretat.

2.1 Farmacodinàmia.—S'ha de donar informació sobre el mecanisme d'acció dels principis actius, i sobre els efectes farmacodinàmics primaris i secundaris, que ajudi a comprendre qualsevol efecte nociu que es produeixi en els estudis amb animals.

2.2 Farmacocinètica.—S'han de proporcionar dades sobre el destí del principi actiu i els seus metabòlits en les espècies utilitzades en els estudis toxicològics, entre els quals han de figurar l'absorció, la distribució, el metabolisme i l'excreció. Per determinar-ne l'exposició adequada, les dades s'han de comparar amb els resultats de la relació dosi-efecte que figuren en els estudis farmacològics i toxicològics. La comparació amb les dades farmacocinètiques obtingudes en els estudis amb les espècies de destí (part 4, capítol I, secció A.2) s'ha d'incloure a la part 4 a fi de determinar la pertinència dels resultats dels estudis de toxicitat per a les espècies de destí.

3. Toxicologia.—La documentació toxicològica s'ha d'ajustar a les directrius publicades per l'Agència Europea del Medicament quant al plantejament general de la prova i als estudis particulars. Entre aquestes orientacions figuren:

- 1) les proves bàsiques necessàries per a tot nou medicament veterinari que s'hagi d'administrar a animals destinats a la producció d'aliments, amb vista a avaluar la seguretat de qualsevol residu present en aliments per al consum humà;
- 2) proves addicionals que es puguin necessitar, en funció de qüestions toxicològiques específiques com les relacionades amb l'estructura, la classe i el mecanisme d'acció dels principis actius;
- 3) proves especials que puguin contribuir a interpretar les dades obtingudes en les proves bàsiques o en les addicionals.

Els estudis s'han de portar a terme amb el principi actiu, no amb el medicament formulat. Més endavant s'indica en quins casos es requereixen estudis del medicament formulat.

3.1 Toxicitat per dosi única.—L'estudi de la toxicitat per dosi única pot ser útil per preveure:

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

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

Els estudis que s'hagin de portar a terme s'han de seleccionar de manera que donin informació sobre la seguretat per a l'usuari; per exemple, si es preveu una exposició substancial de l'usuari del medicament veterinari per inhalació o contacte cutani, s'han d'estudiar aquestes vies d'exposició.

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

Quan es tracti de principis farmacològicament actius o de medicaments veterinaris que s'hagin d'administrar únicament a animals no destinats a la producció d'aliments, en principi és suficient l'estudi de la toxicitat per administració repetida en una espècie animal d'experimentació. Aquest estudi es pot substituir per un de realitzat en l'espècie animal de destí. La freqüència i la via d'administració, així com la durada de l'estudi, es determinen tenint en compte les condicions previstes d'ús clínic. L'investigador ha de justificar l'envergadura i la durada dels estudis, així com les dosis escollides.

Quan es tracti de substàncies o medicaments que s'hagin d'administrar a animals destinats a la producció d'aliments, la toxicitat per administració repetida (90 dies) s'ha d'estudiar en dues espècies, de les quals una no ha de pertànyer a l'ordre dels rosegadors,

per identificar òrgans diana, establir criteris toxicològics de valoració i identificar les espècies apropiades i la dosi que s'han d'utilitzar en proves de toxicitat crònica, si és procedent.

L'investigador ha de justificar l'elecció de les espècies, basant-se en els coneixements adquirits sobre el metabolisme del producte en els animals i en les persones. La substància objecte de l'assaig s'ha d'administrar per via oral. L'investigador ha de descriure amb claredat i justificar el mètode i la freqüència de l'administració, així com la durada dels assajos.

En principi, convé elegir la dosi màxima de manera que faci aparèixer els efectes nocius. La dosi mínima no ha de provocar cap efecte tòxic.

L'avaluació dels efectes tòxics s'ha de basar en l'observació del comportament i el creixement, en les anàlisis hematològiques i fisiològiques –particularment dels òrgans excretors– i en els informes necròpsics i histològics.

L'elecció i extensió de cada grup d'estudis depèn de l'espècie animal que s'utilitzi i de l'estat dels coneixements científics en el moment.

Quan es tracti de noves associacions de substàncies conegudes que hagin estat estudiades d'acord amb les disposicions del present annex, l'investigador pot, si ho justifica, modificar de forma adequada els estudis d'administració repetida, excepte en cas que els estudis de toxicitat hagin revelat fenòmens de potenciació o nous efectes tòxics.

3.3 Tolerància en l'espècie animal de destí.–S'ha de presentar un resum dels signes d'intolerància que s'observin durant els estudis realitzats amb l'espècie de destí –en general, amb el producte acabat– de conformitat amb els requisits de la part 4, capítol I, secció B.

S'ha d'indicar l'estudi, l'espècie i la raça de què es tracti, així com la dosi a què es manifesta la intolerància. També s'ha de detallar qualsevol alteració fisiològica imprevista. Els informes detallats d'aquests estudis s'han d'incloure a la part 4.

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

3.4.1 Estudi dels efectes en la reproducció.–La finalitat d'aquest estudi és detectar possibles disfuncions reproductores del mascle o la femella, o efectes nocius per a la prole després de l'administració del medicament o substància objecte de la investigació.

En el cas de principis farmacològicament actius o de medicaments veterinaris que s'hagin d'administrar a animals destinats a la producció d'aliments, l'estudi dels efectes en la reproducció és multigeneració i ha d'estar dissenyat per detectar qualsevol efecte en la reproducció dels mamífers. S'hi inclouen efectes en la fertilitat del mascle i de la femella, l'aparellament, la concepció, la implantació, la capacitat que el prenyat arribi a terme, el part, la lactància, la supervivència, el creixement i el desenvolupament de la descendència des del naixement fins al deslletament, la maduresa sexual i la subsegüent funció reproductora de la prole com a adults. S'han d'utilitzar, com a mínim, tres dosis diferents. La dosi màxima s'ha de seleccionar de manera que faci aparèixer els efectes nocius. La dosi mínima no ha de provocar cap efecte tòxic.

3.4.2 Estudi de la teratogenicitat.–Quan es tracti de principis farmacològicament actius o de medicaments veterinaris que s'hagin d'administrar a animals destinats a la producció d'aliments, s'han de portar a terme proves de teratogenicitat. Aquestes proves han d'estar dissenyades per detectar qualsevol efecte nociu en la femella, l'embrió o el fetus consecutiu a l'exposició de la femella des de la implantació, durant tota la gestació, fins al dia anterior al previst per al part. Entre aquests efectes nocius figuren la toxicitat augmentada respecte a l'observada en femelles no prenyades, la mort de l'embrió o el fetus, l'alteració del creixement fetal i els canvis estructurals en el fetus. Es requereix una prova de teratogenicitat en la rata. En funció dels resultats, es pot haver de realitzar un estudi amb una altra espècie, segons les directrius establertes.

Quan es tracti de principis farmacològicament actius o de medicaments veterinaris que s'hagin d'administrar únicament a animals no destinats a la producció d'aliments, s'ha de fer un estudi de la teratogenicitat com a mínim en una espècie, que pot ser l'espècie de destí si el producte s'ha d'utilitzar amb femelles que es puguin destinar a la cria. Tanmateix,

quan l'ús del medicament veterinari doni lloc a una exposició significativa de l'usuari, s'han de realitzar els estudis estàndard de teratogenicitat.

3.5 Genotoxicitat.—S'han de portar a terme proves del potencial genotòxic que posin de manifest els canvis que una substància pot causar en el material genètic de les cèl·lules. S'han d'avaluar les propietats genotòxiques de tota substància que s'hagi d'utilitzar per primera vegada en un medicament veterinari.

Els principis actius s'han de presentar normalment a una sèrie estàndard de proves de genotoxicitat, *in vitro* i *in vivo*, segons les directrius establertes. En alguns casos, també pot ser necessari sotmetre a prova un o més metabòlits que constitueixen residus en productes alimentaris.

3.6 Carcinogenicitat.—Per decidir si és necessari realitzar proves de carcinogenicitat s'han de tenir en compte els resultats de les de genotoxicitat, les relacions entre estructura i activitat i les proves generals de toxicitat que puguin ser pertinents per a lesions neoplàsiques en estudis a més llarg termini.

S'ha de tenir en compte qualsevol especificitat d'espècie que es conegui del mecanisme de toxicitat, i qualsevol diferència del metabolisme entre les espècies de laboratori, les de destí i les persones.

Quan fan falta proves de carcinogenicitat, se sol necessitar un estudi de dos anys amb rates i un de divuit mesos amb ratolins. Amb la deguda justificació científica, els estudis de carcinogenicitat es poden portar a terme en una sola espècie de rosegadors, preferiblement rates.

3.7 Excepcions.—S'ha d'estudiar l'absorció sistèmica dels medicaments veterinaris d'ús tòpic en l'espècie animal de destí.

Si es demostra que l'absorció és menyspreable, es poden ometre les proves de toxicitat per administració repetida, les de toxicitat sobre la funció reproductora i les de carcinogenicitat, llevat que:

es prevegi la ingestió del medicament per part de l'animal en les condicions d'ús establertes,

es prevegi l'exposició de l'usuari del medicament veterinari per vies diferents de la cutània en les condicions d'ús establertes, o

el principi actiu o els metabòlits es puguin introduir en productes alimentaris procedents de l'animal tractat.

4. Altres requisits.

4.1 Estudis especials.—En cas de determinats grups de substàncies, o si els efectes observats en estudis d'administració repetida als animals apunten a variacions de la immunotoxicitat, neurotoxicitat o a disfuncions endocrines, es requereixen altres proves, com estudis de sensibilització o assajos de neurotoxicitat diferida. Segons la naturalesa del medicament, es poden necessitar estudis addicionals per avaluar el mecanisme subjacent de l'efecte tòxic o del potencial d'irritació. En general, aquests estudis s'han de portar a terme amb el producte acabat.

En dissenyar aquests estudis i valorar els seus resultats s'han de tenir en compte l'estat dels coneixements científics i les directrius establertes.

4.2 Propietats microbiològiques dels residus.

4.2.1 Possibles efectes sobre la flora intestinal humana.—S'ha d'investigar el risc microbiològic que suposen els residus de compostos antimicrobians per a la flora intestinal humana, d'acord amb les directrius establertes.

4.2.2 Possibles efectes sobre els microorganismes utilitzats en la transformació industrial de productes alimentaris.—En alguns casos pot ser necessari efectuar proves per determinar si els residus microbiològicament actius poden interferir amb els processos tècnics de transformació industrial de productes alimentaris.

4.3 Observacions sobre l'ús terapèutic en persones.–S'ha de facilitar la informació que demostrï si els principis farmacològicament actius del medicament veterinari tenen un ús terapèutic humà o no. En cas afirmatiu, s'han de recopilar tots els efectes observats en les persones (incloses les reaccions adverses) i les seves causes, en la mesura que puguin resultar importants per valorar la seguretat del medicament veterinari, i, quan escaigui, s'han d'aportar els resultats d'estudis publicats. Si els components del medicament veterinari no tenen o han deixat de tenir un ús terapèutic humà, se n'han de fer constar els motius.

4.4 Aparició de resistència.–Les dades sobre la possible aparició de bacteris resistents d'interès per a la salut humana són necessaris per als medicaments veterinaris. En aquest aspecte té una especial importància el mecanisme d'aparició de l'esmentada resistència. En cas que sigui necessari, s'han de proposar mesures per limitar l'aparició de resistència amb la utilització prevista del medicament veterinari.

La resistència d'interès per a l'ús clínic del medicament s'ha d'abordar de conformitat amb la part 4.

Quan escaigui, s'ha de fer referència a les dades establertes a la part 4.

5. Seguretat per a l'usuari.–En aquesta secció s'han de comentar els efectes trobats en les seccions anteriors, que s'han de relacionar amb el tipus i grau d'exposició humana al medicament per tal de formular les corresponents advertències per a l'usuari i altres mesures de gestió del risc.

6. Avaluació del risc mediambiental.

6.1 Avaluació del risc mediambiental de medicaments veterinaris que no contenen o no consisteixen en organismes modificats genèticament.–S'ha d'avaluar el risc mediambiental a la recerca dels possibles efectes perjudicials de l'ús del medicament veterinari i per determinar el risc d'aquests efectes. En l'avaluació s'ha d'identificar així mateix qualsevol mesura preventiva que pugui ser necessària per reduir tal risc.

Aquesta avaluació s'ha de fer normalment en dues fases. La primera fase de l'avaluació s'ha de realitzar en tots els casos. Els detalls de l'avaluació s'han de presentar segons les directrius establertes. S'ha d'indicar la possible exposició del medi ambient al medicament i el risc associat amb l'exposició, tenint en compte especialment els punts següents:

- les espècies animals de destí i la utilització proposada,
- la forma d'administració i, en particular, el grau probable d'incorporació directa del producte a l'ecosistema,
- la possibilitat que el medicament, els seus principis actius o els seus metabòlits passin dels animals tractats al medi ambient i la seva persistència en les excretes,
- l'eliminació de medicaments veterinaris no utilitzats o altres residus.

En la segona fase s'ha d'investigar de manera específica el destí i els efectes del medicament en ecosistemes particulars, segons les directrius establertes. S'ha de tenir en compte l'amplitud i la durada de l'exposició del medi ambient al medicament i la informació disponible sobre les propietats fisicoquímiques, farmacològiques o toxicològiques de les substàncies en qüestió que s'hagin obtingut durant la realització de les altres proves exigides en virtut del present Reial decret.

6.2 Avaluació del risc mediambiental de medicaments veterinaris que contenen o consisteixen en organismes modificats genèticament.–Quan un medicament veterinari contingui o consisteixi en organismes modificats genèticament, s'han d'adjuntar també a la sol·licitud els documents que estableix el Reial decret 178/2004, de 30 de gener, pel qual s'aprova el Reglament general per al desplegament i l'execució de la Llei 9/2003, de 25 d'abril, per la qual s'estableix el règim jurídic de la utilització confinada, alliberament voluntari i comercialització d'organismes modificats genèticament.

Capítol II: Presentació de les dades i documents

L'expedient de les proves de seguretat ha de contenir:

un índex de tots els estudis que contingui,
una declaració de la inclusió de totes les dades, favorables o desfavorables, conegudes pel sol·licitant en presentar l'expedient,
la justificació de l'omissió de qualsevol tipus d'estudi,
una explicació de la inclusió d'un tipus alternatiu d'estudi,
una explicació del que pot aportar a l'avaluació global del risc qualsevol estudi precedent als realitzats de conformitat amb les bones pràctiques de laboratori segons el Reial decret 822/1993, de 28 de maig.

Cada informe d'estudi ha d'incloure:

una còpia del pla d'estudi (protocol),
una declaració que es compleixen les bones pràctiques de laboratori, si s'escau,
una descripció dels mètodes, instruments i materials utilitzats,
una descripció i una justificació del sistema de prova,
una descripció dels resultats obtinguts, suficientment detallada perquè es puguin avaluar críticament amb independència de la interpretació de l'autor, si s'escau, una anàlisi estadística dels resultats,
un comentari sobre els resultats, els efectes observats i no observats, i qualsevol resultat inusual,
una descripció detallada i una minuciosa discussió dels resultats de l'estudi de seguretat del principi actiu i de la seva importància per a l'avaluació dels riscos que impliquen els residus per a les persones.

B. ESTUDI DELS RESIDUS

Capítol I: Realització de les proves

1. Introducció.—Als efectes del present annex, s'han d'aplicar les definicions del Reglament (CE) núm. 470/2009 del Parlament Europeu i del Consell, de 6 de maig de 2009, pel qual s'estableixen procediments comunitaris per a la fixació dels límits de residus de les substàncies farmacològicament actives en els aliments d'origen animal, es deroga el Reglament (CEE) núm. 2377/90 del Consell i es modifiquen la Directiva 2001/82/CE del Parlament Europeu i del Consell i el Reglament (CE) núm. 726/2004 del Parlament Europeu i del Consell.

El propòsit d'estudiar la depleció de residus dels teixits comestibles o dels ous, la llet i la mel procedents d'animals tractats és determinar en quines condicions i fins a quin punt poden persistir residus en productes alimentaris procedents d'aquests animals. A més, aquests estudis han de permetre determinar el temps d'espera.

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

- 1) en quina mesura i durant quant temps hi continua havent residus del medicament veterinari o els seus metabòlits en els teixits comestibles de l'animal tractat o a la seva llet, ous o mel;
- 2) que és possible, per prevenir riscos per a la salut dels consumidors de productes alimentaris procedents d'animals tractats, o els inconvenients de la seva transformació industrial, establir un temps d'espera raonable que es pugui respectar en condicions pràctiques d'explotació;
- 3) que els mètodes analítics utilitzats en l'estudi d'eliminació dels residus estan suficientment validats per tenir la certesa que les dades presentades sobre els residus són adequades per establir el temps d'espera.

2. Metabolisme i cinètica dels residus.

2.1 Farmacocinètica (absorció, distribució, metabolisme i excreció).—S'ha de presentar un resum de les dades farmacocinètiques, amb referència als estudis

farmacocinètics en espècies de destí presentats a la part 4. No cal presentar l'informe complet de l'estudi.

L'estudi farmacocinètic dels residus de medicaments veterinaris té com a objecte avaluar l'absorció, la distribució, el metabolisme i l'excreció del producte en l'espècie de destí.

S'ha d'administrar a l'espècie animal de destí la dosi màxima recomanada del producte acabat o d'una formulació comparable en termes de biodisponibilitat.

S'ha de descriure detalladament el grau d'absorció del medicament veterinari en funció de la forma d'administració utilitzada. Si es demostra que l'absorció sistèmica d'un producte d'ús tòpic és menyspreable, no cal prosseguir l'estudi.

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

S'han de descriure les vies d'excreció del medicament en l'espècie animal de destí. S'han d'identificar i caracteritzar els metabòlits principals.

2.2 Eliminació dels residus.—Aquest estudi, que consisteix a mesurar la velocitat d'eliminació dels residus en l'espècie animal de destí després de l'última administració del medicament, té per objecte permetre la determinació de temps d'espera.

S'han de determinar les quantitats de residus presents en l'animal d'experimentació en diferents moments després de l'última administració del medicament, utilitzant mètodes analítics validats; s'ha d'indicar el procediment tècnic així com la fiabilitat i sensibilitat del mètode utilitzat.

3. Mètode d'anàlisi de residus.—S'ha de fer una descripció detallada dels mètodes analítics utilitzats en l'estudi o estudis de depleció de residus i la seva validació.

S'han de descriure les característiques següents:

- especificitat,
- exactitud,
- precisió,
- límit de detecció,
- límit de quantificació,
- practicabilitat i aplicabilitat en condicions normals de laboratori,
- sensibilitat a les interferències,
- estabilitat dels residus trobats.

La idoneïtat del mètode analític proposat s'ha de valorar en vista de l'estat dels coneixements científics i tècnics en el moment en què es presenti la sol·licitud.

El mètode analític s'ha de presentar en un format internacionalment acceptat.

Capítol II: Presentació de les dades i documents

1. Identificació del medicament.—Els medicaments veterinaris utilitzats en l'estudi s'han d'identificar mitjançant les dades següents:

- composició,
- resultats de proves físiques i químiques (potència i puresa) dels lots en qüestió,
- identificació del lot,
- relació amb el producte acabat,
- activitat específica i puresa radiològica de les substàncies marcades,
- posició dels àtoms marcats en la molècula.

L'expedient de l'estudi dels residus ha de contenir:

- un índex de tots els estudis que contingui,
- una declaració de la inclusió de totes les dades, favorables o desfavorables, conegudes pel sol·licitant en presentar l'expedient,
- la justificació de l'omissió de qualsevol tipus d'estudi,

una explicació de la inclusió d'un tipus alternatiu d'estudi,
una explicació del que pot aportar a l'avaluació global del risc qualsevol estudi precedent als realitzats de conformitat amb les bones pràctiques de laboratori,
una proposta de temps d'espera.

Cada informe d'estudi ha d'incloure:

una còpia del pla d'estudi (protocol),
una declaració que es compleixen les bones pràctiques de laboratori, si s'escau,
una descripció dels mètodes, instruments i materials utilitzats,
una descripció dels resultats obtinguts, suficientment detallada perquè es puguin avaluar críticament amb independència de la interpretació de l'autor,
si s'escau, una anàlisi estadística dels resultats,
un comentari sobre els resultats,
una presentació objectiva dels resultats obtinguts, i les propostes de temps d'espera necessàries per garantir que en els productes alimentaris procedents d'animals tractats no queden residus que puguin posar en perill els consumidors.

PART 4: ESTUDIS PRECLÍNICS I CLÍNICS

Les dades i documents que s'adjuntin a la sol·licitud d'autorització de comercialització, de conformitat amb l'article 6, apartat 5, lletra j), apartat tercer, s'han de presentar d'acord amb el que es disposa a continuació.

Capítol I: Estudis preclínic

Els estudis preclínic tenen per objecte determinar l'activitat farmacològica i la tolerància del medicament.

A. *Farmacologia*

A.1 Farmacodinàmia.—S'han de caracteritzar els efectes farmacodinàmics dels principis actius del medicament veterinari.

D'una banda, s'han de descriure de manera adequada el mecanisme d'acció i els efectes farmacològics en què es basa l'aplicació pràctica recomanada, expressant els resultats de forma quantitativa (corbes dosi-efecte, temps-efecte o altres) i, en la mesura que sigui possible, comparant-los amb els d'una substància l'activitat de la qual es conegui. Quan s'afirmi que determinat principi actiu és més eficaç, s'ha de demostrar que la diferència, si existeix, és estadísticament significativa.

D'altra banda, s'ha de proporcionar una valoració farmacològica global del principi actiu, amb especial referència a la possibilitat que existeixin efectes farmacològics secundaris. En general s'han d'examinar els efectes en les principals funcions corporals.

S'ha d'estudiar qualsevol efecte de les altres característiques dels medicaments (com la via d'administració o la presentació) en l'activitat farmacològica del principi actiu.

S'ha de fer una investigació més a fons quan la dosi recomanada s'aproximi a la dosi que provoca reaccions adverses.

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

S'ha d'investigar igualment, tret que es justifiqui apropiadament, qualsevol modificació quantitativa dels efectes que resulti de l'administració reiterada del producte.

Les combinacions fixes de medicaments es poden justificar o bé per necessitats farmacològiques, o bé per indicacions clíniques. En el primer cas, els estudis farmacodinàmics o farmacocinètics han de posar en evidència les interaccions que facin recomanable l'associació per a l'ús clínic. En el segon cas, quan l'experimentació clínic tingui per objecte justificar científicament l'associació de medicaments, l'investigador ha de comprovar que els efectes esperats de l'associació es poden demostrar en animals i ha

d'estudiar, com a mínim, la importància de les reaccions adverses. En cas que una associació inclogui un nou principi actiu, aquest últim ha de ser objecte d'un minucios estudi previ.

A.2 Aparició de resistència.—Hi ha casos en què les dades sobre la possible aparició d'organismes resistents, d'interès clínic, són necessàries per als medicaments veterinaris. Té una especial importància en aquest sentit el mecanisme d'aparició de la resistència. El sol·licitant ha de proposar mesures per limitar l'aparició de resistència amb la utilització prevista del medicament veterinari.

Quan escaigui, s'ha de fer referència a les dades establertes a la part 3.

A.3 Farmacocinètica.—Es necessiten les dades farmacocinètiques bàsiques d'un nou principi actiu en el context de l'avaluació de la seguretat i l'eficàcia clínica del medicament veterinari.

Els objectius d'estudis farmacocinètics en les espècies animals de destí es poden dividir en tres àmbits principals:

- i) la farmacocinètica descriptiva, que permet determinar els paràmetres bàsics,
- ii) la utilització d'aquests paràmetres en l'estudi de la relació entre la posologia, la concentració plasmàtica i tissular amb el pas del temps i els efectes farmacològics, terapèutics o tòxics,
- iii) si s'escau, la comparació de la cinètica entre diverses espècies de destí i l'estudi de possibles diferències d'espècie que repercuteixen en la seguretat per a l'espècie de destí i l'eficàcia del medicament veterinari.

En les espècies animals de destí, els estudis farmacocinètics són necessaris, per regla general, com a complement als estudis farmacodinàmics per contribuir a establir pautes posològiques efectives (via i lloc de l'administració, dosi, interval d'administració, nombre d'administracions, etc.). Poden ser necessaris altres estudis farmacocinètics per establir pautes posològiques segons determinades variables de població.

Quan s'hagin presentat estudis farmacocinètics a la part 3, s'hi pot fer referència.

Quan es tracti de noves combinacions de substàncies conegudes que hagin estat estudiades d'acord amb les disposicions del present annex, no és necessari l'estudi farmacocinètic de la combinació fixa si es pot demostrar que l'administració dels principis actius de forma associada no modifica les seves propietats farmacocinètiques.

S'han de dur a terme els estudis pertinents de biodisponibilitat per determinar la bioequivalència en els casos següents:

per comparar la nova formulació d'un medicament veterinari amb l'existent, en cas que sigui necessari, per comparar una nova forma o via d'administració amb una de ja establerta.

B. Tolerància en l'espècie animal de destí

S'ha d'estudiar la tolerància local i sistèmica del medicament veterinari en l'espècie animal de destí. La finalitat d'aquests estudis és caracteritzar els signes d'intolerància i establir un marge adequat de seguretat per a les vies recomanades d'administració. Això es pot aconseguir augmentant la dosi terapèutica o la durada del tractament. L'informe sobre els assajos ha de contenir detalls de tots els efectes farmacològics previsibles i de totes les reaccions adverses.

Capítol II: Estudis clínics

1. Principis generals.—Els estudis clínics tenen per objecte mostrar o fonamentar l'efecte del medicament veterinari després de l'administració de la dosi proposada per la via recomanada i establir les indicacions i contraindicacions en funció de l'espècie, edat, raça i sexe, les instruccions d'ús i qualsevol possible efecte advers.

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

Tret que es justifiqui degudament, els estudis clínics s'han de realitzar amb animals testimoni (estudis clínics comparatius). Els resultats d'eficàcia obtinguts s'han de comparar amb els de les espècies animals de destí que han rebut un medicament veterinari autoritzat a la comunitat per a les mateixes indicacions i per a ús en les mateixes espècies animals de destí, o un placebo, o cap tractament. S'ha d'informar de tots els resultats obtinguts, ja siguin positius o negatius.

Tret que es justifiqui degudament, s'han d'utilitzar principis estadístics establerts en el disseny, l'anàlisi i l'avaluació del protocol d'estudis clínics.

Quan es tracti d'un medicament veterinari utilitzat fonamentalment com a estimulant de la producció, s'ha de fer atenció especialment:

- 1) al rendiment del producte animal;
- 2) a la qualitat d'aquest (qualitats organolèptiques, nutritives, higièniques i tecnològiques);
- 3) a l'eficiència nutricional i al creixement de l'espècie animal de destí;
- 4) a l'estat de salut general de l'espècie animal de destí.

2. Realització dels estudis clínics.—Tots els estudis clínics veterinaris s'han de portar a terme de conformitat amb un protocol d'assaig detallat.

Tret que es justifiqui degudament, els assajos clínics de camp s'han de portar a terme de conformitat amb els principis de bones pràctiques clíniques establerts.

Abans de començar qualsevol assaig de camp, cal obtenir i acreditar documentalment el consentiment fonamentat del propietari dels animals que s'han d'utilitzar en l'assaig. En particular, s'ha d'informar per escrit el propietari dels animals sobre les conseqüències de la participació en l'assaig pel que fa al destí posterior dels animals tractats o a l'obtenció de productes alimentaris a partir d'aquests. En la documentació de l'assaig s'hi ha d'incloure una còpia de l'esmentada notificació, datada i ratificada pel propietari de l'animal.

Llevat que l'assaig de camp es realitzi amb emmascarament, el capítol III, secció 2a Garanties d'identificació del medicament: etiquetatge, és aplicable per analogia a l'etiquetatge de les formulacions que s'han d'utilitzar en els assajos veterinaris de camp. En tots els casos, a l'etiquetatge hi ha de figurar de forma visible i indeleble l'expressió "ús exclusiu en assajos clínics veterinaris".

Capítol III: Dades i documents

En l'expedient d'eficàcia han de constar totes les dades o resultats preclínic i clínics d'estudis del medicament veterinari, favorables o desfavorables, que permetin una avaluació general objectiva de la relació benefici-risc del medicament.

1. Resultat dels estudis preclínic.—Quan sigui possible, s'han d'aportar dades sobre els resultats:

- a) dels estudis que posin de manifest les accions farmacològiques;
- b) dels estudis que evidencin els mecanismes farmacodinàmics responsables de l'efecte terapèutic;
- c) dels estudis que demostrin el principal perfil farmacocinètic;
- d) dels estudis de seguretat per a l'espècie animal de destí;
- e) de les proves destinades a estudiar la resistència.

Si durant la realització de les proves apareixen resultats inesperats, s'han de detallar. A més, en tots els estudis preclínic s'han d'incloure els documents següents:

- a) un resum;
- b) un protocol experimental detallat amb la descripció dels mètodes, instruments i materials utilitzats, la identificació dels animals, l'espècie, l'edat, pes, sexe, nombre i raça o llinatge, la posologia, via i pauta d'administració;
- c) una anàlisi estadística dels resultats, quan escaigui;

d) una presentació objectiva dels resultats obtinguts, de la qual es dedueixin conclusions sobre l'eficàcia i la seguretat del medicament veterinari.

S'ha de justificar l'omissió total o parcial de qualsevol d'aquestes dades.

2. Resultat dels estudis clínics.—Tots els investigadors han de proporcionar la informació en fitxes individuals quan el tractament sigui individual i en fitxes col·lectives quan el tractament sigui col·lectiu.

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

- a) nom, adreça, funció i qualificació de l'investigador responsable;
- b) lloc i data del tractament; nom i adreça del propietari dels animals;
- c) detalls del protocol d'assaig clínic que descriguin els mètodes utilitzats, inclosos els d'aleatorització i emmascarament, la via i la pauta d'administració, la posologia, la identificació dels animals d'experimentació, la seva espècie, raça o llinatge, edat, pes, sexe i estat fisiològic;
- d) mètode de cria i alimentació dels animals, amb indicació de la composició dels pinsos i de la naturalesa i quantitat de qualsevol additiu que continguin;
- e) història clínica (amb tota la informació possible), aparició i evolució de malalties intercurrents;
- f) diagnòstic i mètodes utilitzats per arribar-hi;
- g) signes clínics, si és possible segons criteris convencionals;
- h) identificació exacta de la formulació del medicament veterinari utilitzat en l'assaig clínic i resultats de les proves físiques i químiques dels lots pertinents;
- i) posologia del medicament veterinari, forma, via i freqüència d'administració i, si s'escau, precaucions que s'hagin pres durant l'administració (durada de la injecció, etc.);
- j) durada del tractament i període d'observació posterior;
- k) totes les dades sobre altres medicaments veterinaris que s'hagin administrat durant el període d'observació, prèviament o bé simultàniament al producte en estudi i, en aquest últim cas, detallant qualsevol interacció observada;
- l) tots els resultats dels estudis clínics, que s'han de descriure detalladament sobre la base dels criteris d'eficàcia i els criteris de valoració especificats en els protocols d'estudis clínics, amb inclusió d'anàlisis estadístiques, si s'escau;
- m) tota la informació relativa a qualsevol esdeveniment involuntari observat, nociu o no, així com les mesures consegüents que s'hagin adoptat; en la mesura que sigui possible, s'ha d'investigar la relació causa-efecte;
- n) l'efecte en la producció dels animals, si és procedent;
- o) la incidència en la qualitat dels productes alimentaris procedents d'animals tractats, en particular quan es tracti de medicaments utilitzats per estimular la producció;
- p) una conclusió sobre la seguretat i l'eficàcia en cada cas individual, o bé resumit en termes de freqüències o altres variables apropiades quan s'hagi aplicat un tractament col·lectiu.

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

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

S'ha de fer un resum sinòptic dels estudis i els resultats de cada assaig clínic, que inclogui:

- a) el nombre d'animals testimoni i d'experimentació, tractats individualment o col·lectivament, desglossats per espècie, raça o llinatge, edat i sexe;
- b) el nombre d'animals l'estudi dels quals hagi estat interromput abans del final, i els motius de la interrupció;
- c) per als animals testimoni, la informació següent:

si han estat sotmesos a tractament o no,
si han rebut un placebo,
si han rebut un altre medicament veterinari autoritzat a la comunitat per a la mateixa indicació per a ús en la mateixa espècie animal de destí,
si han rebut el principi actiu objecte d'estudi segons una altra formulació o per una altra via;

- d) la freqüència de les reaccions adverses observades;
- e) observacions relatives a l'efecte en la producció dels animals, si és procedent;
- f) les dades sobre els animals d'experimentació que puguin presentar més risc per raó de l'edat, la forma de cria, l'alimentació o el destí, o l'estat fisiològic o patològic dels quals requereixi una atenció especial;
- g) una avaluació estadística dels resultats.

Finalment, l'investigador ha de treure conclusions generals sobre l'eficàcia i la seguretat del medicament veterinari en les condicions d'ús proposades i, en particular, qualsevol informació relativa a les indicacions i contraindicacions, la posologia i la durada mitjana del tractament i, si s'escau, les interaccions observades amb altres medicaments veterinaris o additius dels pinsos, així com les precaucions particulars que s'hagin de prendre durant el tractament, i els signes clínics de sobredosificació, quan n'hi hagi.

Quan es tracti de combinacions fixes de medicaments, l'investigador també ha de treure conclusions relatives a la seguretat i eficàcia del medicament en comparació amb l'administració dels diferents principis actius per separat.

TÍTOL II

Requisits relatius als medicaments veterinaris immunològics

Sense perjudici dels requisits específics establerts per la legislació comunitària per al control i l'eradicació de malalties animals infeccioses específiques, els requisits següents s'apliquen als medicaments veterinaris immunològics, excepte quan estiguin destinats a l'ús en determinades espècies o amb indicacions específiques, segons el que es defineix al títol III i a les directrius corresponents.

PART 1: RESUM DE L'EXPEDIENT

A. Dades administratives

El medicament veterinari immunològic objecte de la sol·licitud s'ha d'identificar pel seu nom i el nom dels seus principis actius, juntament amb l'activitat biològica, la potència, la forma farmacèutica, la via i, si s'escau, el mètode d'administració i la descripció de la presentació final del producte, inclosos l'envàs, l'etiquetatge i el prospecte. Els diluents es poden envasar amb els vials de vacuna o per separat.

S'ha d'incloure a l'expedient la informació sobre els diluents necessària per fer la preparació final de la vacuna. Un medicament veterinari immunològic es considera un sol producte encara que necessiti més d'un diluent, de manera que es puguin obtenir diverses preparacions del producte acabat, que es pot administrar per diverses vies o mitjançant mètodes diferents.

S'ha de fer constar el nom i domicili del sol·licitant, juntament amb el nom i l'adreça dels fabricants i les instal·lacions que intervenen en les diferents fases de producció i verificació (inclosos el fabricant del producte acabat i el fabricant dels principis actius) i, si s'escau, de l'importador.

El sol·licitant ha de comunicar el nombre i el títol dels volums de documentació que envia en suport de la sol·licitud o bé s'ha de regir per la guia per a la presentació d'expedients en suport electrònic publicada per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris i indicar, si s'escau, les mostres que adjunta si l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris li ho sol·licita.

S'ha d'adjuntar a la informació administrativa una còpia d'un document que demostrï que el fabricant està autoritzat per fabricar medicaments veterinaris immunològics. També s'ha de presentar la llista dels organismes que es manipulen a les instal·lacions de producció.

El sol·licitant ha de presentar la relació dels països en què s'hagi concedit autorització i la llista de països en què s'hagi presentat la sol·licitud o hagi estat rebutjada.

B. *Resum de les característiques del producte, etiquetatge i prospecte*

El sol·licitant ha de proposar un resum de les característiques del producte de conformitat amb l'annex II del present Reial decret.

S'ha de presentar el text proposat per a l'etiquetatge de l'envàs primari i de l'envàs extern de conformitat amb l'annex III del present Reial decret, així com per al prospecte. A més, el sol·licitant ha de presentar una o diverses mostres de les maquetes del medicament veterinarí en la seva presentació per a la venda, almenys en castellà. Les maquetes poden ser en blanc i negre i es poden presentar en format electrònic.

C. *Resums exhaustius i crítics*

Cadascun dels resums exhaustius i crítics a què fa referència l'article 6, apartat 5 del present Reial decret s'ha d'elaborar tenint en compte l'estat dels coneixements científics en el moment de presentar la sol·licitud. Ha de contenir una avaluació dels diversos estudis i assajos que constitueixen l'expedient de sol·licitud d'autorització de comercialització, i abordar tots els punts necessaris per avaluar la qualitat, la seguretat i l'eficàcia del medicament veterinarí immunològic. Ha de donar resultats detallats dels estudis i dels assajos realitzats i referències bibliogràfiques exactes.

Totes les dades importants s'han de resumir en un apèndix dels resums exhaustius i crítics, sempre que sigui possible en forma de quadres o gràfics. Aquests resums exhaustius i crítics han de remetre amb precisió a la informació continguda en el document principal.

Els resums exhaustius i crítics han d'anar signats i datats, i han de contenir informació sobre l'educació, la formació acadèmica i l'experiència professional del seu autor. S'ha de fer constar la relació professional de l'autor amb el sol·licitant.

PART 2: INFORMACIÓ FARMACÈUTICA, FÍSICOQUÍMICA, BIOLÒGICA O MICROBIOLÒGICA (QUALITAT)

Tots els procediments de prova han de complir els criteris necessaris per a les anàlisis i el control de la qualitat dels materials de partida i del producte acabat i han d'estar validats. S'han de proporcionar els resultats dels estudis de validació. Així mateix s'ha de descriure amb el detall necessari qualsevol instrument o equip especial que es pugui emprar, quan sigui possible, també mitjançant esquemes. La composició dels reactius de laboratori s'ha de completar, si s'escau, amb el mètode de fabricació.

En el cas de procediments analítics inclosos en la "Farmacopea Europea" o en la farmacopea d'un Estat membre, aquesta descripció es pot substituir per una referència precisa a la farmacopea en qüestió.

Quan n'hi hagi, s'ha de fer servir material de referència químic i biològic de la "Farmacopea Europea". Si s'utilitzen altres preparacions i normes de referència, s'han d'identificar i descriure detalladament.

A. *Composició qualitativa i quantitativa*

1. Composició qualitativa.—S'entén per "composició qualitativa" la designació o descripció de tots els components del medicament veterinarí immunològic, és a dir:

els seus principis actius,
els components dels adjuvants,

els excipients, independentment de la seva naturalesa o quantitat, inclosos conservants, estabilitzants, emulgents, colorants, correctors del gust, agents aromàtics, marcadors, etc.,

els components de la forma farmacèutica administrada als animals.

Aquestes indicacions s'han de complementar amb qualsevol informació útil sobre l'envàs i, si s'escau, el tipus de tancament, i també s'han de descriure detalladament els dispositius que s'utilitzin per emprar o administrar el medicament veterinari immunològic i que se subministrin juntament amb aquest. Quan el dispositiu no se subministri juntament amb el medicament veterinari immunològic, se n'ha de donar la informació que sigui necessària per avaluar el medicament.

2. Terminologia usual.—Sense perjudici del que disposa l'article 6, apartat 5, lletra c) del present Reial decret, s'entén per "terminologia usual" per a la designació dels components dels medicaments veterinaris immunològics:

quan es tracti de components que figurin en la "Farmacopea Europea" o, si manquen, en la d'un dels estats membres, la denominació principal recollida en l'encapçalament de la corresponent monografia, amb referència a la farmacopea de què es tracti, i el seu equivalent amb la denominació oficial espanyola DOE.

per a la resta de components, la denominació comuna internacional (DCI) recomanada per l'Organització Mundial de la Salut (OMS) i el seu equivalent amb la denominació oficial espanyola DOE, que pot anar acompanyada per una altra denominació comuna o, si no, la denominació científica exacta; els components que no tinguin DCI o denominació científica exacta s'han de designar mitjançant referència al seu origen i forma d'obtenció, i aquestes dades s'han de completar amb qualsevol altra observació d'utilitat, en cas que sigui necessari,

per a les matèries colorants, la designació per l'indicatiu "E" que els atribueix la Directiva 94/36/CE.

3. Composició quantitativa.—Per proporcionar la "composició quantitativa" dels principis actius d'un medicament veterinari immunològic és necessari especificar sempre que sigui possible el nombre d'organismes, el seu contingut proteic específic, la massa, el nombre d'unitats internacionals (UI) o unitats d'activitat biològica, bé sigui per dosi o per unitat de volum, i, pel que fa a l'adjuvant i als excipients, la massa o el volum de cadascun d'aquests, tenint degudament en compte el que especifica la secció B.

Quan s'hagi definit una unitat internacional d'activitat biològica, s'ha d'utilitzar.

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

4. Desenvolupament farmacèutic.—S'ha d'explicar l'elecció de la composició, els components i els envasos, i s'ha de justificar amb dades científiques relatives al desenvolupament farmacèutic. S'ha d'indicar i justificar la possible sobredosificació.

B. *Descripció del mètode de fabricació*

La descripció del mètode de fabricació que, conforme al que estableix l'article 6, apartat 5, lletra d) del present Reial decret, ha d'acompanyar la sol·licitud d'autorització de comercialització s'ha de redactar de manera que ofereixi una idea clara del caràcter de les operacions efectuades.

Amb aquest fi, la descripció ha d'incloure com a mínim:

les diverses fases de fabricació (inclosos la producció de l'antigen i els processos de purificació), de manera que es puguin avaluar la reproductibilitat del procés de fabricació i els riscos d'efectes negatius en el producte acabat, com la contaminació microbiològica; s'ha de demostrar la validació d'etapes clau i del conjunt del procés de producció, presentant resultats de tres lots consecutius fabricats mitjançant el mètode descrit,

en cas de fabricació contínua, informació completa sobre les precaucions preses per garantir l'homogeneïtat i la constància de cada lot del producte acabat,
una relació de totes les substàncies en els diferents passos en què s'utilitzen, incloses les que no es poden recuperar en el curs de la fabricació,
dades sobre la mescla, amb la composició quantitativa de totes les substàncies utilitzades,
una declaració de les fases de fabricació en què es porta a terme el mostreig per a les proves de control durant la producció.

C. Producció i control dels materials de partida

Als efectes de la present secció, s'entén per "materials de partida" tots els components utilitzats en la producció del medicament veterinari immunològic. Els medis de cultiu que tinguin diversos components utilitzats per produir el principi actiu s'han de considerar un sol material de partida. No obstant això, s'ha de presentar la composició qualitativa i quantitativa de qualsevol medi de cultiu sempre que les autoritats considerin que aquesta informació és pertinent per a la qualitat del producte acabat i per a qualsevol risc que pugui sorgir. Si s'utilitzen materials d'origen animal per preparar aquests medis de cultiu, se n'ha d'indicar l'espècie animal i el teixit utilitzats.

L'expedient ha de contenir les especificacions, informació sobre els estudis que s'han de realitzar per al control de qualitat de tots els lots de materials de partida i els resultats en un lot per a tots els components utilitzats, i s'ha de presentar de conformitat amb les disposicions següents.

1. Materials de partida descrits en les farmacopees.—Les monografies de la "Farmacopea Europea" són aplicables a tots els productes que hi constin.

Per a la resta de substàncies, cada Estat membre pot exigir el compliment de la seva farmacopea nacional en relació amb els productes que es fabriquen en el seu territori.

Als efectes del compliment del que disposa l'article 6, apartat 5, lletra i), n'hi ha prou amb la conformitat dels components respecte a les prescripcions de la "Farmacopea Europea" o de la farmacopea d'un dels estats membres.

En aquests casos, la descripció dels mètodes d'anàlisi es pot substituir per una referència detallada a la farmacopea de què es tracti.

En tots els casos, els colorants han de reunir els requisits que estableix la Directiva 94/36/CE.

Els estudis sistemàtics que es realitzin en cada lot de materials de partida s'han de portar a terme tal com estiguin descrits en la sol·licitud d'autorització de comercialització. Si s'utilitzen estudis diferents dels esmentats en una farmacopea, s'ha de demostrar que els materials de partida corresponen a les exigències de qualitat de la dita farmacopea.

En els casos en què les especificacions o altres disposicions incloses en una monografia de la "Farmacopea Europea" o en la farmacopea d'un Estat membre puguin no ser suficients per garantir la qualitat de la substància, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris pot exigir al sol·licitant de l'autorització de comercialització que presenti característiques més apropiades. La presumpta insuficiència s'ha de notificar a les autoritats responsables de la farmacopea en qüestió.

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

Quan s'utilitzin materials de partida d'origen animal, han de complir les indicacions de les monografies pertinents, incloses les monografies generals i els capítols generals de la "Farmacopea Europea". Les proves i els controls que s'efectuïn han de ser apropiats per al material de partida.

El sol·licitant ha de subministrar documentació per demostrar que els materials de partida i la fabricació del medicament veterinari s'ajusten a la Nota explicativa sobre com

minimitzar els riscos de transmissió dels agents de les encefalopaties espongiformes animals a través dels medicaments humans i veterinaris, així com la corresponent monografia de la "Farmacopea Europea". Com a justificant del compliment es poden utilitzar els certificats de conformitat emesos per la Direcció Europea de Qualitat del Medicament i Assistència Sanitària, amb referència a la corresponent monografia de la "Farmacopea Europea".

2. Materials de partida no descrits en una farmacopea.

Materials de partida d'origen biològic.—La descripció s'ha de presentar en forma de monografia. Sempre que sigui possible, la producció de vacunes s'ha de basar en un sistema de lots de sembra i en línies cel·lulars ben establertes. Per a la producció de medicaments veterinaris immunològics consistents en sèrums s'han d'indicar l'origen, l'estat de salut general i la situació immunitària dels animals donants, i s'ha d'indicar la procedència del conjunt de sèrums utilitzats.

S'han de descriure i documentar l'origen, inclosa la regió geogràfica, i els antecedents dels materials de partida. En cas de materials de partida procedents d'enginyeria genètica, aquesta informació ha d'incloure aspectes com la descripció de l'origen de les cèl·lules o soques, la construcció del vector d'expressió (denominació, origen, funció del replicó, estimulador del promotor i altres elements reguladors), control de la seqüència d'ADN o ARN inserida correctament, seqüències d'oligonucleòtids del vector plasmídic en les cèl·lules, plàsmid utilitzat per a la cotransfecció, gens addicionats o suprimits, propietats biològiques de la construcció final i els gens expressats, nombre de còpies i estabilitat genètica.

S'ha de comprovar la identitat dels materials de sembra, les línies cel·lulars i el sèrum de partida per a producció d'antisèrums, i l'absència d'agents estranys en aquests.

S'ha de donar informació sobre totes les substàncies d'origen biològic utilitzades en qualsevol fase del procés de fabricació.

Aquesta informació ha d'incloure:

- dades sobre l'origen dels materials,
- dades sobre qualsevol procés, purificació o inactivació realitzats, així com sobre la validació d'aquests processos i els controls durant la fabricació,
- dades de les proves de control de contaminació realitzades amb cada lot de la substància.

Si es detecta o se sospita la presència d'agents estranys, el material corresponent s'ha d'eliminar o utilitzar en casos molt excepcionals únicament si el tractament posterior del producte garanteix l'eliminació o inactivació dels agents esmentats; aquesta eliminació o inactivació dels agents estranys s'ha de demostrar.

Quan s'utilitzin línies cel·lulars, s'ha de demostrar que les característiques cel·lulars s'han mantingut inalterades fins al pas més alt utilitzat en la producció.

En el cas de vacunes atenuades, s'ha de demostrar l'estabilitat de les característiques d'atenuació de la sembra.

S'ha de subministrar documentació per demostrar que els materials de sembra, les línies cel·lulars, els lots de sèrum i altres materials procedents d'espècies animals per les quals es puguin transmetre les EET s'ajusten a la Nota explicativa sobre com minimitzar els riscos de transmissió dels agents de les encefalopaties espongiformes animals a través dels medicaments humans i veterinaris, així com la corresponent monografia de la "Farmacopea Europea". Com a justificant del compliment es poden utilitzar els certificats de conformitat emesos per la Direcció Europea de Qualitat del Medicament i Assistència Sanitària, amb referència a la monografia corresponent de la "Farmacopea Europea".

En cas que sigui necessari, s'han de proporcionar a les autoritats competents mostres del material biològic de partida o dels reactius utilitzats en els mètodes d'assaig, a fi que puguin disposar la realització dels estudis de comprovació necessaris.

Materials de partida d'origen no biològic.—La descripció s'ha de presentar en forma de monografia amb els encapçalaments següents:

el nom del material de partida que compleixi els requisits del punt 2 de la secció A ha d'anar acompanyat pels seus sinònims comercials o científics,
la descripció del material de partida, establerta de forma similar a la utilitzada en les descripcions de la "Farmacopea Europea",
la funció del material de partida,
mètodes d'identificació,
qualsevol precaució que pugui ser necessària durant l'emmagatzematge del material de partida i, si s'escau, el seu període de validesa.

D. Proves de control efectuades durant la producció

1. L'expedient ha d'incloure detalls de les proves de control realitzades en productes intermedis per verificar la constància del procés de fabricació i del producte acabat.
2. Per a les vacunes inactivades o destoxicades, s'han de comprovar durant cada cicle de producció la inactivació o destoxicació com més aviat millor una vegada finalitzades i, si s'escau, després de la neutralització, però sempre abans de la següent fase de producció.

E. Proves de control del producte acabat

En totes les proves s'han de descriure de forma detallada les tècniques d'anàlisi del producte acabat, de manera que sigui possible l'avaluació de qualitat.

L'expedient ha de contenir dades de les proves de control del producte acabat. Quan hi hagi monografies adequades, si s'utilitzen mètodes de control i límits diferents dels esmentats en les monografies de la "Farmacopea Europea" o, si no, de la farmacopea d'un Estat membre, s'ha de demostrar que el producte acabat, si se sotmetés a control d'acord amb aquestes monografies, compliria els requisits de qualitat establerts en l'esmentada farmacopea per a la forma farmacèutica corresponent. La sol·licitud d'autorització de comercialització ha de presentar una relació d'aquestes proves, que s'han de realitzar amb mostres representatives de cada lot del producte acabat. S'ha d'indicar la freqüència de les proves que no es realitzin amb cada lot. També s'han d'indicar les especificacions a l'alliberament del lot.

Quan existeixi, s'ha d'utilitzar material de referència químic i biològic de la "Farmacopea Europea". Si s'utilitzen altres preparacions i normes de referència, s'han d'identificar i descriure detalladament.

1. Característiques generals del producte acabat.—Els controls de les característiques generals s'han de referir, sempre que sigui procedent, a la determinació de les masses mitjanes i les desviacions màximes, els estudis mecànics, físics o químics, les característiques físiques com la densitat, el pH, la viscositat, etc. El sol·licitant ha de definir les especificacions de cadascuna d'aquestes característiques, amb límits d'acceptació apropiats.
2. Identificació dels principis actius.—En cas que sigui necessari, s'ha de fer una prova específica d'identificació.
3. Valoració quantitativa o potència del lot.—El principi actiu s'ha de quantificar en cada lot per confirmar que cada lot conté la potència o la valoració quantitativa apropiada que en garanteixi la seguretat i l'eficàcia.
4. Identificació i determinació dels adjuvants.—En la mesura que es disposi de mètodes d'assaig, s'ha de verificar en el producte acabat la quantitat i la naturalesa de l'adjuvant i els seus components.
5. Identificació i determinació dels excipients.—En la mesura que calgui, l'excipient o excipients han de ser objecte, com a mínim, de proves d'identificació.
Els conservants s'han de presentar obligatòriament a una prova de límit superior i inferior. Qualsevol altre component de l'excipient que pugui produir una reacció adversa s'ha de presentar obligatòriament a una prova de límit superior.
6. Proves de seguretat.—A banda dels resultats d'estudis presentats d'acord amb la part 3 del present títol (estudis de seguretat), s'han d'indicar dades de les proves de

seguretat del lot. Aquestes proves han de consistir preferentment en estudis de sobredosificació realitzats en almenys una de les espècies de destí més sensibles i seguint, com a mínim, la via d'administració recomanada que plantegi el risc més alt. Es pot suprimir la realització sistemàtica de la prova de seguretat del lot, en nom del benestar animal, si s'ha fabricat un nombre suficient de lots consecutius de producció que compleixen els requisits de la prova.

7. Proves d'esterilitat i puresa.—S'han de realitzar proves adequades per demostrar l'absència de contaminació per agents estranys o altres substàncies, segons la naturalesa del medicament veterinari immunològic, el mètode i les condicions de fabricació. Si amb cada lot es realitza sistemàticament un nombre menor de proves que les requerides per la corresponent monografia de la "Farmacopea Europea", les proves que es portin a terme són vitals per determinar el compliment dels requisits.

És necessari demostrar que el medicament veterinari immunològic compliria els requisits si se sotmetés al conjunt de les proves de la monografia.

8. Humitat residual.—Cada lot de producte liofilitzat s'ha de presentar a una prova de determinació de la humitat residual.

9. Inactivació.—S'ha de fer una prova de les vacunes inactivades per verificar la inactivació en el seu envàs final, llevat que s'hagi portat a terme en les últimes fases del procés.

F. *Constància entre lots*

Amb la finalitat de garantir que la qualitat del medicament és constant entre lots i demostrar la seva conformitat amb les especificacions, s'ha de presentar un protocol complet de tres lots consecutius, en el qual han de figurar els resultats de totes les proves realitzades durant la fabricació i amb el producte acabat.

G. *Estudis d'estabilitat*

Les dades i els documents que acompanyin una sol·licitud d'autorització de comercialització de conformitat amb l'article 6, apartat 5, lletres f) i i) del present Reial decret, s'han de presentar d'acord amb les prescripcions següents.

S'han de descriure els estudis realitzats en suport del període de validesa proposat pel sol·licitant. Aquests estudis han de ser sempre estudis en temps real; s'han de portar a terme en un nombre suficient de lots fabricats segons el procés de producció descrit i en productes emmagatzemats en l'envàs final; han d'incloure estudis d'estabilitat biològica i fisicoquímica.

En les conclusions han de constar els resultats de les anàlisis i s'ha de justificar el període de validesa proposat en totes les condicions proposades d'emmagatzematge.

Quan es tracti de medicaments que s'administrin amb pinsos, també s'ha d'incloure la informació necessària sobre el període de validesa del producte en les diferents fases de barreja, quan es barregi d'acord amb les instruccions d'ús recomanades.

Si un producte acabat ha de ser reconstituït prèviament a l'administració, o s'administra amb l'aigua de beguda, s'ha d'especificar el període de validesa que es proposa per al medicament reconstituït segons el que s'hagi recomanat.

S'han de presentar dades que justifiquin el període de validesa proposat per al producte reconstituït.

Les dades d'estabilitat de medicaments combinats es poden fer servir com a dades preliminars dels productes derivats que continguin un o més dels mateixos components.

S'ha de justificar el període de validesa proposat per al medicament una vegada obert.

S'ha de demostrar l'eficàcia del sistema de conservació utilitzat.

Per a això pot ser suficient la informació sobre l'eficàcia dels conservants en altres medicaments veterinaris immunològics similars del mateix fabricant.

H. *Altra informació*

L'expedient pot contenir informació sobre la qualitat del medicament veterinari immunològic que no hagi quedat coberta en les seccions prèvies.

PART 3: ESTUDIS DE SEGURETAT

A. *Introducció i requisits generals*

Els estudis de seguretat han de mostrar els riscos potencials que es poden derivar del medicament veterinari immunològic en les condicions proposades d'utilització en els animals: aquests riscos s'han d'avaluar en relació amb els possibles efectes beneficiosos del producte.

Quan els medicaments veterinaris immunològics consisteixen en organismes vius, especialment els que puguin ser disseminats pels animals vacunats, s'ha d'avaluar el risc que suposin per als animals de la mateixa o de qualsevol altra espècie que s'hi pugui veure exposada.

Els estudis de seguretat s'han de realitzar en l'espècie de destí. La dosi que s'ha de fer servir és la quantitat del producte que s'ha de recomanar per a l'ús, i el lot utilitzat per a la prova de seguretat s'ha d'agafar d'un lot o lots produïts segons el procés de fabricació descrit a la part 2 de la sol·licitud.

En el cas d'un medicament veterinari immunològic que contingui un organisme viu, la dosi que s'ha de fer servir en els estudis de laboratori descrits a les seccions B.1 i B.2 és la quantitat del producte que contingui el títol màxim. En cas que sigui necessari es pot ajustar la concentració de l'antigen per aconseguir la dosi requerida. Tret que es justifiqui degudament, la dosi que s'ha de fer servir per a les vacunes inactivades és la quantitat recomanada per a l'ús que tingui el màxim contingut d'antigen.

Les dades de seguretat s'han d'utilitzar per avaluar els riscos que es poden derivar de l'exposició de les persones al medicament veterinari, per exemple durant l'administració a l'animal.

B. *Estudis de laboratori*

1. Seguretat de l'administració d'una sola dosi.—El medicament veterinari immunològic s'ha d'administrar en la dosi recomanada i per totes les vies d'administració recomanades a animals de cada espècie i categoria en què es prevegi utilitzar-lo, incloent-hi animals de l'edat mínima d'administració. S'han d'observar i examinar els animals per detectar-hi signes de reaccions generalitzades i locals. Quan correspongui, aquests estudis han d'incloure exàmens detallats microscòpics i macroscòpics del lloc de la injecció, realitzats després de la mort de l'animal. S'han de registrar altres criteris objectius, com la temperatura rectal i mesuraments de la producció.

S'han d'observar i examinar els animals fins que ja no es puguin esperar més reaccions, però en tots els casos el període d'observació i examen ha de durar almenys catorze dies a partir de l'administració.

Aquest estudi pot formar part de l'estudi d'administració repetida d'una dosi establert en el punt 3, o bé ometre's si l'estudi de sobredosi establert en el punt 2 no posa de manifest signes de reacció generalitzada o local.

2. Seguretat d'una sola administració d'una sobredosi.—Només els medicaments veterinaris immunològics que continguin microorganismes vius s'han de sotmetre a la prova de la sobredosi.

S'ha d'administrar una sobredosi del medicament veterinari immunològic per cada via recomanada d'administració a animals de les categories més sensibles de les espècies de destí, llevat que estigui justificat seleccionar la via més sensible de diverses de semblants. En el cas dels medicaments veterinaris immunològics administrats per injecció, s'han d'elegir les dosis i les vies d'administració per tenir en compte el volum màxim que es pot administrar en qualsevol punt únic d'injecció. S'han d'observar i examinar els animals

durant un període mínim de catorze dies a partir de l'última administració per detectar-hi possibles signes de reaccions generalitzades i locals. S'han de registrar altres criteris objectius, com la temperatura rectal i mesuraments de la producció.

Quan correspongui, aquests estudis han d'incloure exàmens detallats microscòpics i macroscòpics del lloc de la injecció, realitzats després de la mort de l'animal, si no s'han fet per al punt 1.

3. Seguretat de l'administració repetida d'una sola dosi.—En el cas dels medicaments veterinaris immunològics que s'han d'administrar més d'una vegada, com a part del sistema bàsic de vacunació, cal administrar repetidament una sola dosi per posar de manifest els possibles efectes adversos induïts per aquesta administració. Aquestes proves s'han de portar a terme en les categories més sensibles de les espècies de destí (com determinades races o categories d'edat), utilitzant cada via d'administració recomanada.

S'han d'observar i examinar els animals durant un període mínim de catorze dies a partir de l'última administració per detectar-hi possibles signes de reaccions generalitzades i locals. S'han de registrar altres criteris objectius, com la temperatura rectal i mesuraments de la producció.

4. Examen de la funció reproductora.—S'ha de tenir en compte un examen de la funció reproductora quan hi hagi dades que suggereixin que el material de partida del qual deriva el producte pot ser un factor de risc. S'ha d'estudiar la funció reproductora de mascles i de femelles gestants i no gestants amb la dosi recomanada i per la via d'administració més sensible. També s'han d'investigar els possibles efectes adversos en la progènie, així com els efectes teratogènics i abortius.

Aquests estudis poden formar part dels estudis de seguretat descrits en els punts 1, 2 i 3 o dels estudis de camp previstos a la secció C.

5. Examen de la funció immunològica.—Quan el medicament veterinar immunològic pugui afectar negativament la resposta immunitària de l'animal vacunat o la seva progènie, s'han de realitzar estudis adequats de la funció immunològica.

6. Requisits especials per a les vacunes atenuades.

6.1 Transmissió de la soca vacunal.—S'ha d'investigar la transmissió de la soca vacunal des dels animals de destí vacunats cap als no vacunats, per la via d'administració recomanada que amb més probabilitat pugui donar lloc a la transmissió. A més, pot ser necessari investigar la transmissió a espècies no destinatàries que puguin ser molt sensibles a la soca de la vacuna atenuada.

6.2 Distribució en l'animal vacunat.—S'ha d'investigar la presència del microorganisme en els excrements, orina, llet, ous i secrecions orals, nasals i d'un altre tipus, segons correspongui. A més, pot ser necessari realitzar estudis sobre la distribució de la soca vacunal en el cos, prestant especial atenció als llocs favorits de replicació del microorganisme. En el cas de les vacunes atenuades contra zoonosi, en el sentit del Reial decret 1940/2004, de 27 de setembre, sobre la vigilància de la zoonosi i agents zoonòtics, destinades a animals productors d'aliments, els estudis han de tenir en compte particularment la persistència del microorganisme en el lloc d'injecció.

6.3 Reversió a la virulència de vacunes atenuades.—La reversió a la virulència s'ha d'investigar amb la llavor primària. Si no es disposa de llavor primària en quantitat suficient, s'ha d'investigar amb material procedent del pas menys atenuat utilitzat per a la producció. S'ha de justificar l'ús d'un altre pas. La vacunació inicial s'ha de fer per la via d'administració recomanada que pugui produir amb més probabilitat la reversió a la virulència. S'han de portar a terme passos seriatos en cinc grups d'animals de l'espècie de destí, llevat que estigui justificat fer més passos o que el microorganisme desaparegui abans dels animals d'experimentació. Si el microorganisme no es replica adequadament, s'han de portar a terme tants passos com sigui possible en l'espècie de destí.

6.4 Propietats biològiques de la soca vacunal.—Pot ser necessari fer altres proves per determinar amb la màxima precisió possible les propietats biològiques intrínseques de la soca vacunal (per exemple, el neurotropisme).

6.5 Recombinació o redistribució genòmica de les soques.—S'ha de discutir la probabilitat de recombinació o redistribució genòmica amb soques silvestres o d'un altre tipus.

7. Seguretat per a l'usuari.—En aquesta secció s'han de comentar els efectes trobats en les precedents, que s'han de relacionar amb el tipus i grau d'exposició humana al medicament amb l'objectiu de formular les corresponents advertències per a l'usuari i altres mesures de gestió del risc.

8. Estudi dels residus.—En el cas de medicaments veterinaris immunològics, normalment no és necessari realitzar un estudi de residus. Tanmateix, quan s'utilitzin adjuvants o conservants en la fabricació de medicaments veterinaris immunològics, cal considerar la possibilitat que quedi algun residu en els aliments. En cas que sigui necessari, cal investigar els efectes d'aquests residus.

S'ha de presentar una proposta de temps d'espera i s'ha de comentar la seva validesa en relació amb els estudis de residus que s'hagin efectuat.

9. Interaccions.—Si en el resum de característiques del producte hi ha una declaració de compatibilitat amb altres productes immunitaris veterinaris, s'ha d'investigar la seguretat de l'associació. S'han de descriure altres interaccions conegudes amb medicaments veterinaris.

C. *Estudis de camp*

Llevat de casos degudament justificats, els resultats d'estudis de laboratori s'han de completar amb dades procedents d'estudis de camp, utilitzant lots segons el procés de fabricació descrit a la sol·licitud d'autorització de comercialització. En els mateixos estudis de camp es poden investigar tant la seguretat com l'eficàcia.

D. *Avaluació del risc mediambiental*

Mitjançant l'avaluació del risc mediambiental es tracta de sospesar els possibles efectes nocius per al medi ambient de l'ús del medicament i identificar qualsevol mesura preventiva que pugui ser necessària per reduir-los.

Aquesta avaluació s'ha de fer normalment en dues fases. La primera fase de l'avaluació s'ha de fer en tots els casos. Els detalls de l'avaluació s'han de presentar segons les directrius establertes. S'ha d'indicar la possible exposició del medi ambient al medicament i el risc associat amb l'exposició, tenint especialment en compte els punts següents:

- les espècies animals de destí i la utilització proposada,
- la forma d'administració i, en particular, el grau probable d'incorporació directa del producte a l'ecosistema,
- la possibilitat que el medicament o els seus principis actius passin dels animals tractats al medi ambient, i la seva persistència en les excretes,
- l'eliminació de medicaments no utilitzats o altres residus.

En el cas de soques de vacunes atenuades possiblement zoonòtiques, s'ha d'avaluar el risc per a les persones.

Quan les conclusions de la primera fase apuntin a una possible exposició mediambiental al medicament, el sol·licitant ha de passar a la segona fase i investigar el risc que el medicament veterinari podria constituir per al medi ambient.

Quan sigui necessari, s'han de fer estudis complementaris sobre les repercussions del medicament (en el sòl, les aigües, l'aire, els sistemes aquàtics o els organismes no de destí).

E. *Avaluació dels medicaments veterinaris que contenen organismes modificats genèticament o consisteixen en aquests organismes*

Quan un medicament veterinari contingui organismes modificats genèticament o consisteixi en aquests organismes, també s'han d'adjuntar a la sol·licitud els documents

que estableix el Reial decret 178/2004, de 30 de gener, pel qual s'aprova el Reglament general per al desplegament i l'execució de la Llei 9/2003, de 25 d'abril, per la qual s'estableix el règim jurídic de la utilització confinada, alliberament voluntari i comercialització d'organismes modificats genèticament.

PART 4: ESTUDIS D'EFICÀCIA

Capítol I

1. Principis generals.—L'objectiu dels estudis descrits en aquesta part consisteix a demostrar o confirmar l'eficàcia del medicament veterinari immunològic. Totes les declaracions realitzades pel sol·licitant en relació amb les propietats, efectes i utilització del medicament han d'estar plenament justificades pels resultats d'estudis específics inclosos en la sol·licitud d'autorització de comercialització.

2. Realització dels estudis.—Tots els estudis d'eficàcia s'han de realitzar d'acord amb un protocol detallat que s'ha de consignar per escrit abans de començar l'estudi. Durant l'elaboració de qualsevol protocol d'estudi i al llarg de la seva realització s'ha de tenir en compte en tot moment el benestar dels animals d'experimentació, aspecte que ha de ser objecte de supervisió veterinària.

S'exigeixen sistemàticament procediments escrits preestablerts referents a l'organització, realització, recopilació de dades, documentació i comprovació dels estudis d'eficàcia.

Tret que es justifiqui degudament, els estudis de camp s'han de portar a terme de conformitat amb els principis establerts de bones pràctiques clíniques.

Abans de començar qualsevol estudi de camp, cal obtenir i acreditar documentalment el consentiment fonamentat del propietari dels animals que s'han d'utilitzar en l'assaig. En particular, s'ha d'informar per escrit el propietari dels animals sobre les conseqüències de la participació en l'assaig pel que fa al destí posterior dels animals tractats o a l'obtenció de productes alimentaris a partir d'aquests. En la documentació de l'estudi s'ha d'incloure una còpia de la notificació, datada i ratificada pel propietari de l'animal. Llevat que l'estudi de camp es realitzi amb emmascarament, les disposicions del capítol III, secció 2a Garanties d'identificació del medicament: etiquetatge, són aplicables per analogia a l'etiquetatge de les formulacions que s'han d'utilitzar en els estudis veterinaris de camp. En tots els casos, en l'etiquetatge hi ha de figurar de forma visible i indeleble l'expressió "ús exclusiu en assajos clínics veterinaris".

Capítol II

A. Requisits generals

1. La selecció dels antigens de les soques vacunals s'ha de basar en dades epizoòtiques.

2. Els estudis d'eficàcia realitzats al laboratori han de ser estudis controlats que incloguin animals testimoni no tractats, llevat que això no sigui possible per raons de benestar animal i que es pugui demostrar l'eficàcia d'una altra manera.

En general, aquests estudis han d'anar acompanyats per estudis de camp amb animals testimoni no tractats.

Tots els estudis s'han de descriure amb el detall suficient perquè es puguin reproduir en estudis controlats realitzats a instància de les autoritats competents. L'investigador ha de demostrar la validesa de totes les tècniques utilitzades.

S'han d'indicar tots els resultats obtinguts, tant si són favorables com si no.

3. L'eficàcia d'un medicament veterinari immunològic s'ha de demostrar per a cada categoria d'espècie de destí la vacunació de la qual es recomani, utilitzant cadascuna de les vies d'administració recomanades i seguint la posologia proposada. S'ha d'avaluar adequadament la influència que tenen sobre l'eficàcia d'una vacuna els anticossos adquirits

passivament i els procedents de la mare. Tret que es justifiqui degudament, el començament i la durada de la immunitat s'han d'establir i confirmar per dades procedents dels estudis.

4. S'ha de demostrar l'eficàcia de cadascun dels components dels medicaments veterinaris immunològics multivalents o associats. Si es recomana administrar el medicament en associació amb un altre medicament veterinari o al mateix temps, cal demostrar-ne la compatibilitat.

5. Sempre que un medicament formi part d'un programa de vacunació recomanat pel sol·licitant, s'ha de demostrar l'efecte de sensibilització o de record o l'aportació del medicament veterinari immunològic a l'eficàcia del conjunt del programa.

6. La dosi que s'ha d'utilitzar és la quantitat del producte que s'ha de recomanar per a l'ús, i el lot utilitzat per a l'estudi d'eficàcia s'ha d'agafar d'un lot o lots produïts segons el procés de fabricació descrit a la part 2 de la sol·licitud.

7. Si en el resum de característiques del producte hi ha una declaració de compatibilitat amb altres productes immunitaris, s'ha d'investigar l'eficàcia de l'associació. S'han de descriure altres interaccions conegudes amb medicaments veterinaris. Es pot permetre un ús coincident o simultani si ho justifiquen estudis apropiats.

8. Si es tracta de medicaments veterinaris immunològics de diagnòstic administrats als animals, el sol·licitant ha d'indicar com cal interpretar les reaccions al producte.

9. Per a les vacunes destinades a diferenciar entre animals vacunats i infectats (vacunes marcadores) la declaració d'eficàcia de les quals es basa en estudis de diagnòstic in vitro, s'han de proporcionar prou dades dels estudis esmentats per poder avaluar adequadament el que s'hagi declarat sobre les propietats marcadores.

B. *Estudis de laboratori*

1. En principi, la demostració de l'eficàcia s'ha de fer en condicions de laboratori perfectament controlades mitjançant una prova de desafiament després d'administrar el medicament veterinari immunològic a l'animal de destí en les condicions d'ús recomanades. Sempre que sigui possible, les condicions en què es realitza la prova de desafiament han de reproduir les condicions naturals de la infecció. S'ha de donar informació detallada de la soca utilitzada en el desafiament i la seva rellevància.

Tret que es justifiqui degudament, en vacunes atenuades s'han d'emprar lots que continguin la potència o el valor quantitatiu mínim. Tret que es justifiqui degudament, en altres productes s'han d'emprar lots amb el mínim contingut antigènic.

2. Si és possible, s'ha d'especificar i documentar el mecanisme immunitari (humoral o intervingut per cèl·lules, immunoglobulines generals o locals) que es desencadena després d'administrar el medicament veterinari immunològic a l'espècie de destí per la via d'administració recomanada.

C. *Estudis de camp*

1. Tret que es justifiqui degudament, els resultats d'estudis de laboratori s'han de completar amb dades d'estudis de camp realitzats amb lots representatius del procés de fabricació descrit en la sol·licitud d'autorització de comercialització.

En els mateixos estudis de camp es poden investigar tant la seguretat com l'eficàcia.

2. Si els estudis de laboratori no poden demostrar l'eficàcia, es pot acceptar que únicament es realitzin estudis de camp.

PART 5: DADES I DOCUMENTS

A. *Introducció*

L'expedient dels estudis de seguretat i eficàcia ha de contenir una introducció per definir el tema i indicar els estudis que s'han portat a terme d'acord amb les parts 3 i 4, així com un resum, amb referències detallades a la bibliografia existent. El resum ha d'incloure una presentació objectiva de tots els resultats obtinguts i ha de portar a una conclusió

sobre la seguretat i l'eficàcia del medicament veterinari immunològic. S'ha d'indicar i justificar l'omissió de qualsevol d'aquestes proves.

B. *Estudis de laboratori*

En cada estudi s'ha de fer constar el següent:

- 1) un resum;
- 2) la denominació de l'organisme que ha realitzat els estudis;
- 3) un protocol experimental detallat amb una descripció dels mètodes, instruments i materials utilitzats, dades com l'espècie, raça o llinatge dels animals, categories d'animals, la seva procedència, identificació i nombre, condicions d'allotjament i alimentació (especificant, entre altres aspectes, si estaven lliures de patògens específics o d'anticossos específics, o la naturalesa i quantitat de qualsevol additiu dels pinsos), dosi, via, pla i dates d'administració, descripció i justificació dels mètodes estadístics utilitzats;
- 4) en cas d'animals testimoni, si han rebut un placebo o no han rebut tractament;
- 5) en el cas dels animals tractats, si és procedent, si han rebut el producte en estudi o un altre medicament autoritzat a la comunitat;
- 6) totes les observacions generals i individuals i els resultats obtinguts (amb mitjanes i desviacions estàndard), tant si són favorables com desfavorables. S'ha d'incloure una descripció de les dades prou detallada perquè es puguin avaluar críticament amb independència de la interpretació de l'autor. Les dades brutes s'han de presentar en forma de quadres. Com a explicació i il·lustració, els resultats poden anar acompanyats de reproduccions de registres, fotomicrografies, etc.;
- 7) la naturalesa, freqüència i durada de les reaccions adverses observades;
- 8) el nombre d'animals retirats dels estudis abans que finalitzessin i la causa de la retirada;
- 9) una anàlisi estadística dels resultats, quan ho exigeixi el programa de l'estudi, i discrepàncies entre les dades;
- 10) aparició i curs de qualsevol malaltia intercurrent;
- 11) tots els detalls relatius als medicaments veterinaris (diferents del producte en estudi) l'administració dels quals hagi estat necessària durant l'estudi;
- 12) una presentació objectiva dels resultats obtinguts que porti a una conclusió sobre la seguretat i l'eficàcia del medicament.

C. *Estudis de camp*

Les dades relatives als estudis de camp han de ser prou detallats perquè se'n pugui fer un judici objectiu. Han d'incloure els aspectes següents:

- 1) un resum;
- 2) nom, adreça, funció i qualificació de l'investigador encarregat;
- 3) lloc i data d'administració, codi d'identificació que es pugui relacionar amb el nom i l'adreça del propietari dels animals;
- 4) dades del protocol d'assaig, amb una descripció dels mètodes, instruments i materials utilitzats, amb aspectes com la via d'administració, el programa d'administració, la dosi, les categories d'animals, la durada de l'observació, la resposta serològica i altres estudis realitzats amb els animals després de l'administració;
- 5) en cas d'animals testimoni, si han rebut un placebo o no han rebut tractament;
- 6) identificació dels animals tractats i dels animals testimoni (col·lectiva o individual, segons correspongui), com espècie, raça o llinatge, edat, pes, sexe i estat fisiològic;
- 7) breu descripció del mètode de cria i alimentació, especificant la naturalesa i quantitat de qualsevol additiu dels pinsos;
- 8) totes les dades relatives a les observacions, producció dels animals i resultats (amb mitjanes i desviacions estàndard); s'han d'indicar les dades individuals quan els estudis i mesuraments s'hagin realitzat individualment;

9) totes les observacions i resultats dels estudis, tant si han estat favorables com desfavorables, amb una declaració completa de les observacions i resultats dels estudis objectius d'activitat requerides per avaluar el medicament; és necessari especificar les tècniques utilitzades i explicar la significació de qualsevol variació en els resultats;

10) efectes en la producció dels animals;

11) el nombre d'animals retirats dels estudis abans que finalitzessin i la causa de la retirada;

12) la naturalesa, freqüència i durada de les reaccions adverses observades;

13) aparició i curs de qualsevol malaltia intercurrent;

14) totes les dades sobre altres medicaments veterinaris (diferents del producte en estudi) que s'hagin administrat prèviament o bé simultàniament al producte en estudi, o durant el període d'observació; dades de les possibles interaccions observades;

15) una presentació objectiva dels resultats obtinguts que porti a una conclusió sobre la seguretat i l'eficàcia del medicament.

PART 6: BIBLIOGRAFIA

S'han de presentar una relació detallada i còpies de les cites bibliogràfiques incloses en el resum esmentat a la part 1.

TÍTOL III

Requisits relatius a sol·licituds específiques d'autorització de comercialització

1. Medicaments veterinaris genèrics.—Les sol·licituds basades en l'article 7 del present Reial decret (medicaments veterinaris genèrics) han de contenir les dades esmentades a les parts 1 i 2 del títol I del present annex, així com una avaluació del risc mediambiental i dades que demostrin que el medicament té la mateixa composició qualitativa i quantitativa en principis actius i la mateixa forma farmacèutica que el medicament de referència, juntament amb dades que demostrin la bioequivalència amb el medicament de referència. Si el medicament veterinar de referència és biològic, s'han de complir els requisits de documentació indicats a la secció 2 per a medicaments veterinaris biològics similars.

Els resums exhaustius i crítics de la seguretat i l'eficàcia dels medicaments veterinaris genèrics s'han de centrar particularment en els elements següents:

els motius pels quals s'afirma la similitud essencial,

un resum de les impureses presents en lots dels principis actius i en el producte acabat (i, quan escaigui, els productes de descomposició que es formen en emmagatzematge) tal com es proposa per a la seva comercialització, juntament amb una avaluació de les impureses,

una avaluació dels estudis de bioequivalència o la justificació de la seva ommissió, amb referència a directrius establertes,

el sol·licitant ha de presentar, si s'escau, dades addicionals per demostrar l'equivalència de les propietats de seguretat i eficàcia de diverses sals, èsters o derivats d'un principi actiu autoritzat; aquestes dades han de demostrar que no canvien les propietats farmacocinètiques o farmacodinàmiques de la fracció terapèutica ni la toxicitat de manera que es puguin alterar les característiques de seguretat o eficàcia.

Cada afirmació que figuri en el resum de les característiques del producte sense conèixer-se o haver-se deduït de les propietats del medicament o la seva categoria terapèutica s'ha de justificar en els resums clínics o no clínics recolzant-se en dades bibliogràfiques o en estudis suplementaris.

S'ha de donar la següent informació addicional dels medicaments veterinaris genèrics que s'hagin d'administrar per via intramuscular, subcutània o transdèrmica:

proves de l'eliminació equivalent o diferent dels residus del lloc d'administració, que poden consistir en estudis apropiats de depleció de residus,

proves de la tolerància per l'animal de destí en el lloc d'administració, que poden consistir en estudis apropiats de tolerància.

2. Medicaments veterinaris biològics similars.—De conformitat amb l'article 8 del present Reial decret, quan un medicament veterinari biològic que sigui similar a un medicament veterinari biològic de referència no compleixi les condicions de la definició de medicaments genèrics, la informació que s'ha de subministrar no es pot limitar a les parts 1 i 2 (dades farmacològiques, químiques i biològiques), complementades amb dades de bioequivalència i biodisponibilitat. En aquests casos s'han de presentar dades addicionals, en especial sobre la seguretat i l'eficàcia del medicament:

el tipus i la quantitat de dades suplementàries (dades toxicològiques, altres estudis de seguretat i estudis clínics pertinents) s'han de determinar en cada cas de conformitat amb les directrius científiques en la matèria,

atesa la diversitat de medicaments veterinaris biològics, l'autoritat competent ha de determinar els estudis necessaris que estableixen les parts 3 i 4, tenint en compte les característiques específiques de cada medicament veterinari biològic.

Els principis generals que s'han d'aplicar s'han de recollir en la directriu que publiqui l'Agència Europea del Medicament, tenint en compte les característiques del medicament veterinari biològic en qüestió. Si el medicament veterinari biològic de referència té més d'una indicació, s'han de justificar o, si cal, demostrar per separat per a cada una de les indicacions al·legades l'eficàcia i la seguretat del medicament veterinari biològic presumptament similar.

3. Ús veterinari ben establert.—S'han d'aplicar les normes específiques següents als principis actius de medicaments veterinaris que han tingut "un ús veterinari ben establert" en el sentit de l'article 9 del present Reial decret i presenten una eficàcia reconeguda i una seguretat acceptable.

El sol·licitant ha de presentar les parts 1 i 2 tal com s'especifica en el títol I del present annex.

Per a les parts 3 i 4, una bibliografia científica detallada ha d'abordar tots els aspectes de seguretat i eficàcia.

S'han d'aplicar les normes específiques següents per demostrar l'ús veterinari ben establert:

3.1 Per declarar un ús veterinari ben establert de components de medicaments veterinaris s'han d'estudiar els factors següents:

- a) el període durant el qual s'ha utilitzat un principi actiu;
- b) els aspectes quantitius del seu ús;
- c) el grau d'interès científic de la seva utilització (reflectit en la bibliografia científica);
- d) la coherència de les avaluacions científiques.

Poden ser necessaris lapses de temps diferents per declarar un ús veterinari ben establert de diverses substàncies. De tota manera, el lapse necessari per declarar que un component d'un medicament té un ús veterinari ben establert no pot ser inferior a deu anys, comptats a partir de la seva primera utilització sistemàtica i documentada com a medicament veterinari a la comunitat.

3.2 La documentació presentada pel sol·licitant ha de cobrir tots els aspectes de l'avaluació de seguretat i eficàcia del medicament per a la indicació proposada en les espècies de destí per la via d'administració i en les dosis proposades. Ha d'incloure un estudi de la bibliografia sobre això o fer referència a aquest estudi, com ara estudis previs i posteriors a la comercialització i bibliografia científica relativa a l'experiència, en forma

d'estudis epidemiològics, en particular comparatius. S'han de comunicar totes les dades existents, tant favorables com desfavorables.

Respecte a les disposicions sobre ús veterinari ben establert, és particularment necessari aclarir que la referència bibliogràfica a altres fonts (estudis posteriors a la comercialització, estudis epidemiològics, etc.), i no només les dades d'estudis i estudis, es pot considerar prova vàlida de la seguretat i l'eficàcia d'un medicament si una sol·licitud explica i justifica satisfactòriament la utilització d'aquestes fonts d'informació.

3.3 S'ha de fer atenció especialment a les dades que faltin i justificar per què es pot afirmar l'existència d'un nivell acceptable de seguretat o eficàcia malgrat l'absència de determinats estudis.

3.4 Els resums exhaustius i crítics relatius a la seguretat i a l'eficàcia han d'explicar la pertinència de qualsevol dada presentada referida a un producte diferent del que es pretén comercialitzar. S'ha d'apreciar si el producte en estudi es pot considerar similar al producte l'autorització de comercialització del qual s'ha sol·licitat, malgrat les diferències existents.

3.5 L'experiència posterior a la comercialització d'altres productes que continguin els mateixos components és molt important, i els sol·licitants han d'insistir especialment en aquest aspecte.

4. Noves associacions de principis actius autoritzats.—Per a les sol·licituds basades en l'article 10 del present Reial decret s'ha de presentar un expedient de l'associació que ha de contenir les parts 1, 2, 3 i 4. No és necessari presentar estudis sobre la seguretat i eficàcia de cada principi actiu. Tanmateix, es pot incloure informació sobre cada substància a la sol·licitud d'una combinació fixa.

La presentació de dades sobre cada principi actiu, juntament amb els estudis requerits de seguretat per a l'usuari, els de depleció de residus i els estudis clínics amb la combinació fixa de medicaments es poden considerar justificació suficient per ometre dades sobre aquesta combinació, per raons de benestar animal i per evitar estudis innecessaris amb animals, llevat que se sospiti una interacció amb risc de toxicitat afegida. Si és procedent, s'ha de facilitar informació sobre els llocs de fabricació i l'avaluació de la seguretat dels agents estranys.

5. Sol·licituds amb consentiment informat.—Les sol·licituds basades en l'article 11 del present Reial decret han de contenir les dades esmentades a la part 1 del títol I del present annex, sempre que el titular de l'autorització de comercialització del medicament veterinari original hagi donat al sol·licitant el seu consentiment perquè faci referència al contingut de les parts 2, 3 i 4 de l'expedient del dit medicament. En aquest cas, no cal presentar resums exhaustius i crítics de la qualitat, la seguretat i l'eficàcia.

6. Documentació per a sol·licituds d'autorització en circumstàncies excepcionals. Es pot concedir una autorització de comercialització supeditada al requisit que el sol·licitant presenti procediments específics, en particular respecte a la seguretat i l'eficàcia del medicament veterinari, quan, d'acord amb el que disposa l'article 28 del present Reial decret, el sol·licitant pugui demostrar que no pot donar dades completes de l'eficàcia i la seguretat en condicions normals d'ús.

La determinació de requisits essencials per a totes les sol·licituds esmentades en aquesta secció està subjecta a directrius que ha de publicar l'Agència Europea del Medicament.

7. Sol·licituds mixtes d'autorització de comercialització.—Les sol·licituds mixtes d'autorització de comercialització són aquelles en què les parts 3 o 4 de l'expedient consten d'estudis de seguretat i eficàcia realitzats pel sol·licitant juntament amb referències bibliogràfiques. Les altres parts s'ajusten a l'estructura descrita a la part 1 del títol I del present annex. L'autoritat competent ha de decidir si accepta el format proposat pel sol·licitant considerant individualment cada cas.

TÍTOL IV

Requisits relatius a sol·licituds d'autorització de comercialització de determinats medicaments veterinaris

En aquesta part s'estableixen requisits específics per a determinats medicaments veterinaris relacionats amb la naturalesa dels principis actius que contenen.

1. MEDICAMENTS VETERINARIS IMMUNOLÒGICS

A. *Arxiu de referència d'antígens vacunals*

Tot i el que disposa el títol II, part 2, secció C, sobre principis actius, per a medicaments veterinaris immunològics particulars s'introdueix el concepte d'"arxiu de referència d'antígens vacunals" (VAMF).

Als efectes del present annex, s'entén per "arxiu de referència d'antígens vacunals" una part independent de l'expedient de sol·licitud d'autorització de comercialització d'una vacuna, que conté tota la informació pertinent sobre la qualitat de cadascun dels principis actius que formen part d'aquest medicament veterinar. La part independent pot ser comuna a una o diverses vacunes monovalents o combinades que presenti el mateix sol·licitant o titular d'autorització de comercialització.

L'Agència Europea del Medicament ha de publicar directrius científiques de presentació i avaluació d'un arxiu de referència d'antígens vacunals. El procediment de presentació i avaluació d'un arxiu de referència d'antígens vacunals s'ha d'ajustar a l'orientació publicada per la Comissió en les Normes aplicables als medicaments a la Unió Europea, volum 6B, Nota als sol·licitants.

B. *Expedient multisoques*

No obstant el que disposa el títol II, part 2, secció C, sobre principis actius, per a determinats medicaments veterinaris immunològics (febre aftosa, influença aviària i llengua blava) s'introdueix el concepte de presentació d'un "expedient multisoques".

Per "expedient multisoques" s'entén que un sol expedient conté les dades pertinents per a una avaluació científica única i completa de les diverses opcions o combinacions de soques que permeten l'autorització de vacunes contra virus antigènica variables.

L'Agència Europea del Medicament ha de publicar directrius científiques de presentació i avaluació d'un expedient multisoques. El procediment de presentació i avaluació d'un expedient multisoques s'ha d'ajustar a l'orientació publicada per la Comissió en les Normes aplicables als medicaments a la Unió Europea, volum 6B, Nota als sol·licitants.

2. MEDICAMENTS VETERINARIS HOMEOPÀTICS

En aquesta secció s'estableixen disposicions específiques sobre l'aplicació del títol I, parts 2 i 3, als medicaments veterinaris homeopàtics segons es defineixen a l'article 2, lletra z) del present Reial decret.

Part 2

El que disposa la part 2 s'aplica als documents presentats de conformitat amb l'article 41 del present Reial decret en el registre simplificat de medicaments veterinaris homeopàtics esmentat a l'article 40 del present Reial decret, així com els documents per a l'autorització d'altres medicaments veterinaris homeopàtics a què fa referència l'article 39.a), amb les modificacions que s'exposen tot seguit.

a) Terminologia.–La denominació llatina de la soca homeopàtica descrita en l'expedient de sol·licitud d'autorització de comercialització ha de ser conforme amb la denominació llatina de la "Farmacopea Europea" o, si manca, amb la d'una farmacopea

oficial d'un Estat membre. Se n'han d'indicar, si s'escau, els noms tradicionals a Espanya.

b) Control dels materials de partida.–Les dades i documents sobre tots els materials de partida utilitzats (des de les primeres matèries, passant pels productes intermedis, fins a la dilució final que s'hagi d'incorporar al medicament homeopàtic final) que s'adjuntin a la sol·licitud s'han de completar amb dades addicionals sobre la soca homeopàtica.

Els requisits generals de qualitat s'han d'aplicar a tots els materials de partida i primeres matèries, així com els passos intermedis del procés de fabricació, fins a la dilució final que s'hagi d'incorporar al medicament homeopàtic final. Quan hi hagi un component tòxic, la seva presència en la dilució final s'ha de controlar si és possible. Tanmateix, si això no és possible perquè la dilució és elevada, el component tòxic s'ha de controlar en una fase prèvia. S'ha de descriure detalladament cada pas del procés de fabricació, des dels materials de partida fins a la dilució final que s'hagi d'incorporar al producte acabat.

Quan es realitzin dilucions, aquests passos de dilució s'han de fer d'acord amb els mètodes de fabricació homeopàtica establerts en la corresponent monografia de la "Farmacopea Europea" o, si no, d'una farmacopea oficial d'un Estat membre.

c) Proves de control del producte acabat.–Els requisits generals de qualitat s'han d'aplicar als medicaments veterinaris homeopàtics finals. Qualsevol excepció ha de ser degudament justificada pel sol·licitant.

S'ha d'efectuar la identificació i determinació quantitativa de tots els components pertinents des d'un punt de vista toxicològic. En cas que es pugui justificar que no és possible la identificació o l'assaig de tots els components pertinents des d'un punt de vista toxicològic (per exemple, atesa la seva dilució en el producte acabat), la qualitat s'ha de demostrar mitjançant la validació completa del procés de fabricació i dilució.

d) Estudis d'estabilitat.–S'ha de demostrar l'estabilitat del producte acabat. Les dades d'estabilitat de les soques homeopàtiques són generalment transferibles a les dilucions o potenciacions d'aquestes. Si no és possible la identificació o determinació quantitativa del principi actiu atès el grau de dilució, es poden considerar les dades d'estabilitat de la forma farmacèutica.

Part 3

El que disposa la part 3 s'aplica al registre simplificat de medicaments veterinaris homeopàtics esmentat a l'article 40 del present Reial decret amb la següent especificació, sense perjudici del que disposa el Reglament (CE) núm. 470/2009 del Parlament Europeu i del Consell, de 6 de maig de 2009, per a substàncies incloses en les soques homeopàtiques que s'han d'administrar a espècies animals destinades a la producció d'aliments.

S'ha de justificar l'absència de qualsevol dada com, per exemple, com es demostra un grau acceptable de seguretat malgrat l'absència de determinats estudis.»