

381L0852

N° L 317/16

Diario Oficial de las Comunidades Europeas

6. 11. 81

DIRECTIVA DEL CONSEJO

del 28 de septiembre de 1981

relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre las normas y protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos y clínicos en materia de pruebas de medicamentos veterinarios

(81/852/CEE)

EL CONSEJO DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS

Visto el Tratado constitutivo de la Comunidad Económica Europea y, en particular, su artículo 100,

Vista la propuesta de la Comisión ⁽¹⁾,

Considerando que importa, por una parte, proseguir la aproximación apuntada por la Directiva 81/851/CEE del Consejo, del 28 de septiembre de 1981, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre los medicamentos veterinarios ⁽²⁾ y, por otra parte, garantizar la aplicación de los principios estipulados en dicha Directiva;

Considerando que, por una parte, entre las disparidades que subsisten, las relacionadas con el control de los medicamentos veterinarios presentan una importancia primordial y que, por otra parte, el punto 10 del segundo párrafo del artículo 5 de la Directiva 81/851/CEE prevé la presentación de informaciones y documentos referentes a los resultados de pruebas efectuadas con el medicamento veterinario objeto de una solicitud de autorización de comercialización;

Considerando que las normas y protocolos para la ejecución de las pruebas de los medicamentos veterinarios son un medio eficaz para el control de éstos y, por tanto, para la salvaguarda de la salud pública, están encaminadas a facilitar la circulación de los medicamentos veterinarios si fijan normas comunes para la realización de las pruebas y la constitución de los expedientes;

Considerando que la adopción de las mismas normas y protocolos por todos los Estados miembros permitirá a las autoridades competentes pronunciarse basándose en ensayos uniformados y en función de criterios comunes, y contribuirá en consecuencia a evitar las divergencias de apreciación;

Considerando que los ensayos fisicoquímicos, biológicos o microbiológicos, estipulados en el punto 10 del segundo

párrafo del artículo 5 de la Directiva 81/851/CEE, están estrechamente vinculados a los puntos 3, 4, 6 y 9 del mismo párrafo y que, por tanto, es necesario precisar asimismo los datos que deban ser facilitados en virtud de dichos puntos;

Considerando que el tiempo de espera mencionado en el punto 8 del segundo párrafo del artículo 5 de la Directiva 81/851/CEE debe ser fijado en función de los resultados de las pruebas estipuladas en el punto 10 del citado artículo;

Considerando que las nociones de nocividad y de efecto terapéutico mencionadas en el artículo 11 de la Directiva 81/851/CEE sólo pueden ser examinadas en relación recíproca y sólo tienen una significación relativa apreciada en función del estado de avance de la ciencia y teniendo en cuenta el destino del medicamento; que los documentos e informaciones que deban ser adjuntados a la solicitud de autorización de comercialización deben hacer resaltar el aspecto favorable de la relación entre la eficacia y los riesgos potenciales; que, en caso negativo, la solicitud debe ser rechazada;

Considerando que lo esencial es la calidad de las pruebas; que, así pues, las pruebas efectuadas de conformidad con las presentes disposiciones deben ser tomadas en consideración cualquiera que sea la nacionalidad de los expertos que procedan a ello y el país donde sean efectuadas,

HA ADOPTADO LA PRESENTE DIRECTIVA:

Artículo 1

Los Estados miembros tomarán todas las disposiciones apropiadas para que las informaciones y documentos que deban ser adjuntados a la solicitud de autorización de comercialización de un medicamento veterinario, en virtud de los puntos 3, 4, 6, 8, 9 y 10 del segundo párrafo del artículo 5 de la Directiva 81/851/CEE, sean presentados por los interesados de conformidad con el anexo de la presente Directiva.

En el caso en que, en virtud de los incisos a) o b) del punto 10 del segundo párrafo del artículo 5 de la citada

⁽¹⁾ DO n° C 152 de 5. 7. 1976, p. 11.

⁽²⁾ DO n° L 317 ar 6. 11. 1981, p. 1.

Directiva, se presentase una documentación bibliográfica, la presente Directiva será aplicable por analogía.

Artículo 2

El Comité de medicamentos veterinarios contemplado en el artículo 16 de la Directiva 81/851/CEE podrá examinar toda cuestión relativa a la aplicación de la presente Directiva.

Artículo 3

Los Estados miembros pondrán en vigor las disposiciones necesarias para atenerse a la presente Directiva en el plazo de los veinticuatro meses siguientes a su notificación, e informarán inmediatamente de ello a la Comisión.

Los Estados miembros comunicarán a la Comisión los textos de las disposiciones esenciales de Derecho interno que adopten en el ámbito regulado por la presente Directiva.

Artículo 4

Los destinatarios de la presente Directiva serán los Estados miembros.

Hecho en Bruselas, el 28 de septiembre de 1981.

Por el Consejo

El Presidente

P. WALKER

ANEXO

PRIMERA PARTE

ENSAYOS ANALÍTICOS (FISICOQUÍMICOS, BIOLÓGICOS Y MICROBIOLÓGICOS) DE LOS MEDICAMENTOS VETERINARIOS

A. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA DE LOS COMPONENTES

Las informaciones y documentos que deban ser adjuntados a la solicitud de autorización en virtud del punto 3 del segundo párrafo del artículo 5 de la Directiva 81/851/CEE serán presentados de conformidad con las prescripciones siguientes, dando todas las justificaciones en caso de modificaciones en relación a dichas prescripciones por razones que tengan que ver con el estado de adelanto de la ciencia.

1. Por «composición cualitativa» de todos los componentes del medicamento, habrá que entender la designación o la descripción:

- del o de los principios activos,
- del o de los constituyentes del excipiente, cualquiera que sea la cantidad incorporada, incluidos los colorantes, conservantes, estabilizantes, espesantes, antiaglutinantes, correctores de gusto, aromatizantes, fluidos propelentes, etc.,
- de los constituyentes de la forma farmacéutica destinados a ser ingeridos o, más generalmente, administrados al animal.

Dichas indicaciones serán completadas por todo tipo de informaciones útiles sobre el recipiente y, eventualmente, sobre su sistema de cierre.

2. Por «términos usuales» destinados a designar los componentes del medicamento, habrá que entender, sin perjuicio de la aplicación de otras precisiones estipuladas en el punto 3 del segundo párrafo del artículo 5 de la Directiva 51/851/CEE:

- para los productos que figuren en la farmacopea europea o, en su defecto, en la farmacopea nacional de uno de los Estados miembros, obligatoriamente la denominación principal que aparece en la monografía respectiva, con referencia a la farmacopea en cuestión.
- para los otros productos, la denominación común internacional recomendada por la Organización Mundial de la Salud que puede ser acompañada de otra denominación común o, en su defecto, de la denominación científica exacta; los productos que carezcan de denominación común internacional o de denominación científica exacta serán designados por una evocación del origen y del modo

de obtención, completada, en su caso, por todo tipo de precisiones apropiadas,

- para las materias colorantes, la designación por el código «E» que les es asignada en la Directiva 78/25/CEE del Consejo, del 12 de diciembre de 1977, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre las materias que puedan ser añadidas a los medicamentos para su coloración⁽¹⁾, modificada por la Directiva 81/464/CEE⁽²⁾.

3. Para dar la «composición cuantitativa» de todos los componentes del medicamento, habrá que precisar según la forma farmacéutica, para los principios activos, el peso y el número de unidades internacionales, sea por unidad de toma, sea por unidad de peso o de volumen, y para los constituyentes del excipiente, el peso o el volumen de cada uno de ellos, teniendo en cuenta las precisiones estipuladas en el punto B.

Dichas indicaciones serán completadas:

- para los medicamentos que deban ser administrados por gotas, por el peso de cada principio activo contenido en el número de gotas que corresponda a la dosis recomendada;
- para los jarabes, emulsiones, granulados y otras formas farmacéuticas que deban ser administradas según medidas, por el peso de cada principio activo por medida.

Los principios activos en estado de compuesto o de derivados serán designados cuantitativamente por su peso global y, si fuera necesario o significativo, por el peso de la o de las fracciones activas de la molécula (por ejemplo, para el palmitato de cloranfenicol correspondientes.

Las unidades biológicas de productos no definidos químicamente, para los cuales no exista documentación bibliográfica suficiente, serán expresados de forma que se informe sin equívoco sobre la actividad de la substancia, por ejemplo evocando el efecto fisiológico sobre el que se basa el método de dosificación.

⁽¹⁾ DO n° L 11 del 14. 1. 1978, p. 18.

⁽²⁾ DO n° L 183 del 4. 7. 1981, p. 33.

B. DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO DE PREPARACIÓN

La descripción sumaria del método de preparación, adjunta a la solicitud de autorización en virtud del punto 4 del segundo párrafo del artículo 5 de la Directiva 81/851/CEE, será enunciada de forma que se dé una idea satisfactoria del carácter de las operaciones realizadas.

A tal efecto, constará como mínimo de:

- la evocación de las diversas etapas de la fabricación que permita apreciar si los procedimientos empleados para la consecución de la forma farmacéutica no han podido provocar la alteración de los componentes,
- en caso de fabricación continua, todo tipo de informaciones sobre las garantías de homogeneidad del preparado terminado,
- la fórmula real de fabricación, con indicación cuantitativa de todas las sustancias utilizadas, las cantidades de excipientes, que podrán ser dadas, sin embargo, de forma aproximada, en la medida en que la forma farmacéutica lo requiera; se hará mención a los productos eventuales que desaparezcan en el curso de la fabricación;
- la designación de las fases de la fabricación en las que se efectúen tomas de muestras para pruebas en el curso de la fabricación, cuando éstas resulten necesarias según otros elementos del expediente para el control de la calidad del medicamento.

C. CONTROL DE LAS MATERIAS PRIMAS

Para la aplicación del presente apartado, habrá que entender por «materias primas» todos los componentes del medicamento y, si hubiera necesidad de ello, el recipiente, tal como son mencionados en el apartado 1 del punto A.

Las informaciones y documentos que deban ser adjuntados a la solicitud de autorización en virtud de los puntos 9 y 10 del segundo párrafo del artículo 5 de la Directiva 81/851/CEE incluirán en particular los resultados de las pruebas que se refieran al control de calidad de todos los constituyentes incorporados. Las informaciones y documentos serán presentados de conformidad con las prescripciones siguientes.

1. Materias primas inscritas en las farmacopeas

Se impondrán las monografías de la farmacopea europea para todos los productos que figuren en ellas.

Para los otros, cada Estado miembro podrá imponer, para las fabricaciones realizadas en su territorio, la observancia de su farmacopea nacional.

El cumplimiento por los componentes de las prescripciones de la farmacopea europea o de la farmacopea de uno de los Estados miembros será suficiente para la aplicación de las disposiciones del punto 9 del párrafo segundo del artículo 5 de la Directiva 81/851/CEE. En tal caso, la descripción de los métodos de análisis podrá ser reemplazada por la referencia detallada en la farmacopea de que se trate.

Sin embargo, cuando una materia prima inscrita en la farmacopea europea o en la farmacopea de uno de los Estados miembros haya sido preparada según un método que pueda dejar impurezas no mencionadas en la monografía de dicha farmacopea, dichas impurezas deberán ser señaladas con indicación del nivel máximo admisible y deberá proponerse un método de investigación apropiado.

La referencia a cualquiera de las farmacopeas de terceros países podrá ser autorizada si la sustancia no fuera descrita ni en la farmacopea europea, ni en la farmacopea nacional respectiva; en tal caso, se presentará la monografía utilizada, acompañada, en su caso, de una traducción hecha bajo responsabilidad del solicitante.

Las materias colorantes deberán satisfacer, en todos los casos, las exigencias de la Directiva 78/25/CEE.

Los ensayos de rutina que deban realizarse en cada lote de materias primas deberán ser declarados en la solicitud de autorización de comercialización. Dichos ensayos deberán permitir probar que cada lote de materias primas responda a las exigencias de calidad de la monografía de la farmacopea respectiva.

En el caso en que una especificación de una monografía de la farmacopea europea o de la farmacopea nacional de un Estado miembro no bastara para garantizar la calidad del producto, las autoridades competentes podrán exigir del responsable de la comercialización especificaciones más apropiadas.

2. Materias primas no inscritas en una farmacopea

Los componentes que no figuren en ninguna farmacopea serán objeto de una monografía sobre cada uno de los siguientes epígrafes:

- a) la denominación de la sustancia, que responda a las exigencias del número 2 del punto A, será completada por sinónimos, sea comerciales, sea científicos;
- b) la descripción de la sustancia, conforme a la que sea tenida en cuenta para la redacción de un artículo de la farmacopea europea, será acompañada por todas las justificaciones necesarias, en particular en lo referente a la estructura molecular si existieran motivos para ello; ésta deberá ser acompañada entonces de la indicación somera del modo de fabricación sintética; en lo referente a los productos que no puedan ser definidos más que por su modo de preparación, éste deberá ser suficientemente detallado como para caracterizar un producto constante en cuanto a su composición y a sus efectos;
- c) los medios de identificación podrán ser clasificados en técnicas completas, tal como hayan sido empleadas con ocasión de la puesta a punto del medicamento, y en pruebas que deban ser practicadas como rutina;
- d) las pruebas de pureza serán descritas en función del conjunto de las impurezas previsibles, en particular de aquellas que puedan tener un efecto nocivo y, si fuera necesario, de aquellas que, teniendo en cuenta la asociación medicamentos objeto de la solicitud, pudieran ejercer un efecto desfavorable sobre la estabilidad del medicamento o perturbar los resultados analíticos;

- e) la o las técnicas de determinación del contenido serán detalladas a fin de ser reproducibles el los controles efectuados a petición de las autoridades competentes; el material particular que pueda ser empleado será objeto de una descripción suficiente con un eventual esquema como su apoyo, y la fórmula de las reactivos de laboratorio será completada, si fuese necesario, por una descripción del método de preparación;

Se precisarán el error tipo del método, su fidelidad y los límites de aceptación de sus resultados injustificándolos, eventualmente, teniendo en cuenta las posibilidades y la evolución de los conocimientos científicos.

En lo referente a los productos complejos de origen vegetal o animal, habrá que distinguir el caso en que los efectos farmacológicas múltiples requieran un control químico, físico o biológico de los principales constituyentes, y el caso de los productos que contengan uno o varios grupos de principios de actividad análoga, para los cuales pueda admitirse un método global de determinación del contenido;

- f) Se indicarán las eventuales precauciones particulares de almacenamiento, así como, si fuese necesario, los períodos de conservación de la materia prima.

D. CONTROLES DURANTE LA FABRICACIÓN

Las informaciones y documentos que deban ser adjuntados a la solicitud de autorización en virtud de los puntos 9 y 10 del segundo párrafo del artículo 5 de la Directiva 81/851/CEE harán constar en particular los que se refieran a los controles que puedan efectuarse en los productos intermedios de la fabricación, para garantizar la constancia de las características tecnológicas y la regularidad de la fabricación.

Dichas pruebas son indispensables para controlar la concordancia del medicamento con la fórmula, cuando, excepcionalmente, el solicitante presente una técnica de ensayo analítico del producto final que no incluya la determinación del contenido de la totalidad de los principios activos (o de los constituyentes del excipiente sometidos a las mismas exigencias que los principios activos).

Ocurrirá lo mismo cuando las verificaciones efectuadas durante la fabricación condicionen el control de la calidad del producto terminado, en particular en el caso en que el medicamento sea esencialmente definido por su procedimiento de preparación.

E. CONTROLES DEL PRODUCTO TERMINADO

Las informaciones y documentos que deban adjuntarse a la solicitud de autorización en virtud de los puntos 9 y 10 del segundo párrafo del artículo 5 de la Directiva 81/851/CEE harán constar en particular los que se refieran a los controles efectuados sobre el producto terminado. Dichas informaciones y documentos se darán con arreglo a las prescripciones siguientes.

1. Carácteres generales de las diversas formas farmacéuticas

Determinados controles de los caracteres generales que puedan ser efectuados durante la fabricación figurarán de manera obligatoria entre las pruebas del producto terminado.

A título indicativo y sin perjuicio de las eventuales prescripciones de la farmacopea europea o de las farmacopeas nacionales de los Estados miembros, los caracteres generales que deban ser verificados para diversas formas farmacéuticas se hallan mencionados en el punto 5.

Dichos controles afectarán, cuando sean necesarios, a la determinación de los pesos medios y de las desviaciones máximas, a las pruebas mecánicas, físicas o microbiológicas, a las características organolépticas como la limpidez, color, sabor, a las características físicas como la densidad, el pH, el índice de reflexión, etc. En cada caso particular, el solicitante especificará para cada una de dichas características las normas y los límites.

2. Identificación y determinación del contenido del principio o los principios activos

La descripción de las técnicas de análisis del producto terminado incluirá, con las precisiones suficientes que permitan reproducirlos directamente, los métodos empleados para la identificación y la determinación del contenido del principio o los principios activos, bien en una muestra media representativa del lote de producción o bien en un número de unidades de dosificación consideradas individualmente.

En todo caso, los métodos han de corresponder al estado de la ciencia en el momento concreto, dando detalles y explicaciones sobre las desviaciones tipo, la fiabilidad del método analítico y las desviaciones máximas admisibles.

En algunos casos excepcionales de mezclas particularmente complejas con numerosos principios activos o con cantidades muy pequeñas de los mismos, por lo cual la determinación del contenido requeriría una complicada investigación difícil de realizar en cada lote de producción, puede omitirse la determinación del contenido de uno o más principios activos en el producto terminado, bajo la condición expresa de que dichas determinaciones se efectúen en productos intermedios de la fabricación. Esta excepción no puede extenderse a la caracterización de las sustancias respectivas. Se completará entonces esta técnica simplificada, cuando ello sea posible, con un método de evaluación cuantitativa que permita a las autoridades competentes verificar la concordancia del fármaco con su fórmula una vez que éste se ha comercializado.

Será obligatoria una determinación de la actividad biológica cuando los métodos fisicoquímicos sean insuficientes para informar sobre la calidad del producto.

Cuando las indicaciones proporcionadas en el punto B hagan aparecer una sobredosificación importante en principio activo para la fabricación del medicamento, la descripción de los métodos de

control del producto terminado hará constar, en su caso, el estudio químico, e incluso toxicofarmacológico de la alteración sufrida por dicha substancia con eventualmente caracterización o contenido en productos de degradación.

3. Identificación y contenido de los constituyentes del excipiente

Serán obligatoriamente sometidos a una prueba de límite superior los constituyentes del excipiente sujetos a la regulación de las substancias tóxicas o que sean utilizados como conservantes; asimismo, se efectuará una determinación cuantitativa de los que pudieran afectar a las funciones orgánicas.

La técnica presentada para la identificación de los colorantes deberá permitir verificar si son admitidos en virtud de la Directiva 78/25/CEE.

En la medida en que ello sea necesario, los otros constituyentes del excipiente serán sometidos a pruebas de caracterización.

4. Pruebas de inocuidad

Independientemente de las pruebas toxicofarmacológicas presentadas con la solicitud de autorización de comercialización, en el expediente analítico figurarán controles de inocuidad (toxicidad anormal) o de tolerancia local en el animal, cada vez que deban ser practicados por rutina para verificar la calidad del medicamento.

5. Caracteres generales que deban ser sistemáticamente verificados en los medicamentos según la forma farmacéutica que presenten

Las exigencias antes mencionadas serán a título indicativo y sin perjuicio de las eventuales prescripciones de la farmacopea europea o de las farmacopeas nacionales de los estados miembros.

- *Comprimidos y píldoras*: color, peso y desviaciones toleradas de peso por unidad; si fuera necesario, tiempo de disgregación con método de determinación.
- *Comprimidos envueltos*: color, tiempo de disgregación con método de determinación; peso de los comprimidos terminados; peso del núcleo y desviaciones toleradas de peso por unidad.
- *Cápsulas y grageas*: color, tiempo de disgregación con método de determinación; aspecto y peso del contenido con desviaciones toleradas de peso por unidad.
- *Preparados ácido-resistentes (comprimidos, cápsulas, grageas, granulados)*: además de las exigencias particulares de cada forma farmacéutica, las indicaciones referentes al tiempo de resistencia y al tiempo de disgregación en las condiciones de

acidez variables (en diferentes pH), con método de determinación.

- *Preparados con envoltorio protector particular (comprimidos, cápsulas, grageas, granulados)*: además de las exigencias particulares de cada forma farmacéutica, verificación de la eficacia del envoltorio para conseguir el fin perseguido.
- *Preparados de liberación progresiva del principio activo*: además de las exigencias particulares de cada forma farmacéutica, exigencias referentes a la liberación progresiva con método de determinación.
- *Sellos, paquetes y papelillos*: naturaleza y peso del contenido y desviaciones de peso unitario toleradas.
- *Preparados para inyecciones*: color, volumen del contenido y desviaciones toleradas por dicho volumen; pH, limpidez de las soluciones, dimensión límite de las partículas para las suspensiones; control de la esterilidad, con descripción del método y, si fuese necesario, prueba de apirogenicidad, con descripción del método.
- *Ampollas de contenido sólido*: cantidad de medicamento por ampolla y límites permitidos de variación de peso; pruebas y exigencias de esterilidad.
- *Ampollas bebibles*: color, aspecto, volumen del contenido y desviaciones toleradas.
- *Pomadas, cremas, etc.*: color y consistencia; peso y márgenes tolerados naturaleza del recipiente; control microbiológico en determinados casos.
- *Suspensiones*: color; cuando haya formación de un depósito, facilidad de obtener de nuevo la suspensión.
- *Emulsiones*: color; tipo; estabilidad.
- *Supositorios, lápices y preparados para introducir en la cavidad uterina*: color, peso y desviaciones toleradas de peso por unidad; temperatura de fusión o tiempo de disgregación, con descripción del método.
- *Aerosoles*: descripción del recipiente y de la válvula, con precisiones sobre la venta; dimensión límite de las partículas cuando el medicamento esté destinado a la inhalación.
- *Colirios, pomadas oftalmológicas, baños oculares*: color; aspecto; control de esterilidad con descripción del método; en su caso, limpidez o dimensión límite de las partículas para las suspensiones, determinación del pH.
- *Jarabes, soluciones, etc.*: color, aspecto.
- *Premezclas para alimentos medicamentosos*: Además de las exigencias particulares de cada forma farmacéutica, todas las indicaciones útiles sobre las características de la premezcla que puedan permitir la preparación de un alimento medicamentoso suficientemente homogéneo y suficientemente estable.
- *Preparados destinados a ser administrados en el interior de la mama por el canal del pezón*: color, consistencia; peso del

contenido y, para los productos presentados en dosis unitaria inyectable, peso utilizable con desviación tolerable; control de esterilidad; determinación del pH.

la caducidad de los alimentos medicamentosos fabricados a partir de dichas premezclas, de conformidad con el modo de empleo preconizado.

F. PRUEBAS DE ESTABILIDAD

Las informaciones y documentos que deban ser adjuntados a la solicitud de autorización en virtud de los puntos 6 y 9 del segundo párrafo del artículo 5 de la Directiva 81/851/CEE serán entregados de conformidad con las prescripciones siguientes:

El solicitante quedará obligado a describir las investigaciones que hayan permitido determinar el período de caducidad propuesto; en el caso de premezclas para alimentos medicamentosos, se deberán facilitar asimismo si fuera necesarios las indicaciones referentes a

Cuando un producto terminado pueda dar productos tóxicos de degradación, el solicitante deberá señalarlos indicando los métodos de caracterización o de dosificación.

Las conclusiones deberán hacer constar los resultados de los análisis justificando la caducidad propuesta en condiciones normales o, en su caso, en condiciones particulares de conservación.

Se presentará un estudio sobre la interacción del medicamento y del recipiente en todos los casos en que pueda preverse un riesgo de tal orden, en particular cuando se trate de preparados inyectables o de aerosoles para uso interno.

2ª PARTE

PRUEBAS TOXICOLÓGICAS Y FARMACOLÓGICAS

Deberá tomarse en consideración la protección del animal en tanto que ser vivo; sin embargo, está reconocido que, en lo referente a los medicamentos veterinarios, son aceptables una determinada toxicidad y un determinado riesgo para el animal, a condición de que dicha toxicidad no tenga consecuencias en el hombre y cuando el tratamiento del animal esté justificado por motivos terapéuticos y/o económicos.

Las informaciones y documentos que deban adjuntarse a la solicitud de autorización en virtud del punto 10 del segundo párrafo del artículo 5 de la Directiva 81/851/CEE serán presentados de conformidad con las disposiciones de los capítulos I y II.

alimenticios obtenidos a partir de dicho animal, cuáles serán los eventuales efectos nocivos de estos últimos para el hombre y los inconvenientes que puedan implicar para la transformación industrial de los productos alimenticios.

Todos los resultados deberán ser fiables y generalizables. En la medida en que ello resulte justificado, se utilizarán procedimientos matemáticos y estadísticos para la elaboración de los métodos experimentales y la apreciación de los resultados. Además, será necesario ilustrar a los clínicos sobre la posibilidad de utilizar el producto en terapéutica y sobre los riesgos anejos a su empleo.

CAPÍTULO I

REALIZACIÓN DE LAS PRUEBAS

A. INTRODUCCIÓN

Las pruebas toxicológicas y farmacológicas deberán poner en evidencia:

1. los límites de toxicidad del medicamento y sus eventuales efectos peligrosos o indesables en las condiciones de empleo previstas en el animal, debiendo ser éstos estimados en función de la gravedad del estado patológico;
2. sus propiedades farmacológicas en relación cualitativa y cuantitativa con el empleo preconizado en el animal;
3. en qué medida y durante cuánto tiempo tras el empleo de dicho medicamento en el animal existirán residuos en los productos

B. ESTUDIO DE LA TOXICIDAD

1. Toxicidad por administración única

Por prueba de toxicidad por administración única se entenderá el estudio cualitativo y cuantitativo de los fenómenos tóxicos que sea posible encontrar tras administración única de la o de las sustancias activas contenidas en el medicamento, en las proporciones en que las citadas sustancias se presenten en el propio medicamento.

Cada vez que ello fuera considerado necesario, el propio producto en forma farmacéutica será sometido a una prueba de toxicidad aguda.

La prueba de toxicidad por administración única deberá ser efectuada al menos en dos especies de mamíferos de cepa definida y, normalmente, al menos por dos vías de administración. El estudio en dos especies de mamíferos podrá ser reemplazado por el estudio en una especie de mamífero y en una especie animal de otra clase, a la cual se destine el medicamento. Una de las formas de

administración deberá ser idéntica o parecida a la preconizada para el animal de destino y la otra una vía capaz de garantizar la reabsorción del producto. El estudio deberá ser efectuado en un número igual de animales machos y hembras.

Dichos estudio describirá los síntomas observados, incluidos los fenómenos locales, y proporcionará en la medida en que ello sea posible la indicación de la DL₅₀ con sus límites de confianza (95%). La duración de la observación de los animales será precisada por el experimentador y no será inferior a una semana.

En el caso de asociaciones de principios activos, el estudio será efectuado de manera que se verifique si hay o no fenómenos de potencialización o efectos tóxicos nuevos.

2. Toxicidad por administración reiterada

Las pruebas de toxicidad por administración reiterada tendrán por objeto poner en evidencia las alteraciones funcionales y/o anatomopatológicas consecutivas a las administraciones repetidas de la sustancia activa o de la asociación de las sustancias activas examinadas y establecer las condiciones de aparición de dichas alteraciones en función de la posología.

De forma general, será deseable realizar al menos una prueba, cuya duración dependerá de las condiciones de aplicación clínica y que tenga por objeto verificar los límites de inocuidad experimental del producto examinado durante el ensayo. El experimentador deberá justificar la extensión y la duración de los ensayos así como las dosis escogidas.

Si, sin embargo, teniendo en cuenta en particular el modo de empleo del medicamento, el experimentador responsable juzgara conveniente no efectuar dicho examen, estará obligada a proporcionar una adecuada justificación de ello.

Las experimentaciones por administraciones reiteradas deberán ser efectuadas en dos especies de mamíferos, de las cuales una no deberá pertenecer al orden de los roedores. El estudio en dos especies de mamíferos podrá ser sustituido por el estudio en una especie de mamífero y otra especie animal a la que se destine el medicamento. La elección de la o de las vías de administración deberá tener en cuenta las previstas para el empleo terapéutico y las posibilidades de resorción. El modo y el ritmo de las administraciones y la duración de los ensayos deberán ser indicados claramente.

Será útil escoger la dosis más elevada para hacer aparecer efectos nocivos, mientras las dosis inferiores permitirán situar el margen de tolerancia del nuevo producto en el animal.

La apreciación de los efectos tóxicos se hará a partir del examen del comportamiento, del crecimiento, de la fórmula sanguínea y de las pruebas funcionales, particularmente las que afecten a los órganos excretores, así como, eventualmente, a partir de los informes necrópsicos, acompañados de los exámenes histológicos relacionados con ellos. El tipo y la extensión de cada categoría de

examen serán escogidos teniendo en cuenta la especie animal utilizada y el estado de los conocimientos científicos.

En el caso de nuevas asociaciones de sustancias ya conocidas y estudiadas según las disposiciones de la presente Directiva, las pruebas por administración reiterada podrán ser simplificadas convenientemente, con la justificación del experimentador, salvo en el caso en que el examen de la toxicidad haya revelado fenómenos de potencialización o nuevos efectos tóxicos. Serán asimiladas a las sustancias ya conocidas y estudiadas según las presentes disposiciones las sustancias que hayan resultado no ser nocivas en el curso de una utilización muy amplia en terapéutica humana o animal, de al menos tres años, y, en los resultados de exámenes controlados.

3. Tolerancia en el animal de destino

Dicho estudio deberá ser efectuado en todas las especies animales a las que se destine el medicamento. Tendrá por objeto realizar, en la o las especies animales a las que se destine el medicamento, pruebas de tolerancia local y general fijando una dosis tolerada suficientemente amplia como para establecer un margen de seguridad adecuado y los síntomas clínicos de intolerancia por la o las vías recomendadas, en la medida en que sea posible conseguirlo aumentando la dosis terapéutica. El protocolo de las experimentaciones deberá hacer constar un máximo de precisiones sobre los efectos farmacológicos esperados y los efectos secundarios indeseables, debiendo ser estimados éstos teniendo en cuenta el eventual altísimo valor de los animales de experimento.

El medicamento será administrado por las vías apropiadas para hacer aparecer los efectos farmacológicos buscados.

En el caso en que las pruebas deban ser realizadas en animales cuyo precio por unidad sea elevado, la experimentación podrá ser efectuada utilizando el método secuencial descrito en apéndice.

4. Toxicidad fetal

Dicho estudio consistirá en examinar los fenómenos tóxicos y abortivos que sea posible observar en el producto de la concepción cuando el medicamento examinado sea asimismo destinado a la hembra en el curso de la gestación. Cuando los estudios experimentales sobre los efectos de los residuos hayan descubierto manifestaciones de toxicidad fetal o cuando otras observaciones efectuadas fuera de dichos estudios entrañen una duda sobre dicha cuestión, podrán exigirse pruebas en el animal de destino. Estas podrán ser efectuadas en el marco de las pruebas clínicas.

5. Examen de la función reproductora

Si los resultados de las otras experimentaciones efectuadas dejaran aparecer elementos tales que hagan sospechar alteraciones de la

fecundidad masculina o femenina o efectos nocivos para la descendencia, la función reproductora deberá ser controlada por medio de las pruebas convenientes.

Un excipiente utilizado por primera vez en el campo farmacéutico se consideró como principio activo.

C. ESTUDIO DE LAS PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

1. Farmacodinamia

Se entenderá por farmacodinamia el estudio de las variaciones provocadas por el medicamento en las funciones del organismo, sean normales o alteradas experimentalmente.

Dicho estudio deberá ser efectuado según dos principios distintos.

Por una parte, dicho estudio deberá describir de manera adecuada las acciones que estén en la base de las aplicaciones prácticas preconizadas, expresando los resultados en forma cuantitativa (curvas dosis — efecto, tiempo — efecto, u otros) y, en la medida de lo posible, en comparación con un producto cuya actividad sea bien conocida. Si un producto se presentara como si tuviera un coeficiente terapéutico superior, la diferencia deberá ser demostrada con el apoyo de los límites de confianza.

Por otra parte, el experimentado deberá proporcionar una apreciación farmacológica general de la sustancia, contemplando especialmente la posibilidad de efectos secundarios. En general, convendrá explorar las principales funciones, y dicha exploración deberá ser tanto más profunda cuanto más se acerquen las dosis que puedan suscitar dichos efectos secundarios a las que producen las acciones terapéuticas para las que se haya propuesto el producto.

Salvo justificación apropiada, la eventual modificación cuantitativa de los efectos como consecuencia de la repetición de las dosis deberá ser asimismo investigada.

Las asociaciones de medicamentos podrán resultar de premisas farmacológicas o de indicaciones clínicas. En el primer caso, el estudio farmacodinámico deberá poner al descubierto las interacciones que hagan a la propia asociación recomendable para uso clínico. En el segundo caso, al buscarse la justificación científica de la asociación medicamentosa en la experimentación clínica, deberá investigarse si los efectos esperados de la asociación pueden ser puestos en evidencia en el animal y deberá controlarse como mínimo la importancia de los efectos colaterales. Si una asociación

incluyera una nueva sustancia activa, esta última deberá haber sido sometida a un profundo estudio previo.

2. Farmacocinética

Se entenderá por farmacocinética la suerte que las sustancias corran en el organismo. La farmacocinética incluirá el estudio de la absorción, de la distribución, de la biotransformación (o metabolismo) y de la eliminación.

El estudio de estas diferentes fases podrá ser efectuado con la ayuda de métodos físicos, químicos o biológicos, así como por la observación de la actividad farmacodinámica real del medicamento.

Las informaciones referentes a la distribución y eliminación serán necesarias para los productos quimioterapéuticos (antibióticos, etc.) y para aquellos cuyo uso descansa en efectos no farmacodinámicos y en todos los casos en que las informaciones obtenidas sean indispensables para la aplicación en el animal o para el conocimiento de los residuos en los productos alimenticios.

En el caso de nuevas asociaciones de sustancias ya conocidas y estudiadas según las disposiciones de la presente Directiva, las investigaciones farmacocinéticas no serán exigidas si los efectos toxicológicos y la experimentación clínica lo justificaran. Serán asimiladas a las sustancias ya conocidas y estudiadas según las presentes normas las sustancias que se hayan mostrado eficaces y no nocivas en el curso de una utilización muy amplia de, al menos, tres años en terapéutica humana o animal y como consecuencia de exámenes controlados.

D. ESTUDIO DE LOS RESIDUOS

Para la aplicación de la presente Directiva, se entenderá por «residuos» todos los principios activos o sus metabolitos que subsistan en las carnes u otros productos alimenticios que procedan del animal al que se haya administrado el medicamento de que se trate.

El estudio de los residuos tendrá por objeto determinar si, y en caso afirmativo en qué condiciones y en qué medida, subsisten residuos en los productos alimenticios que procedan de animales tratados, así como los plazos de espera que deban ser respetados para eliminar un riesgo para la salud humana y/o inconvenientes para la transformación industrial de los productos alimenticios.

La apreciación del peligro presentado por los residuos implicará la determinación de la presencia eventual de los residuos en los animales tratados en las condiciones normales de empleo y el estudio de los efectos de dichos residuos.

1. Determinación de los residuos

La determinación de los residuos será efectuada teniendo en cuenta en particular los resultados de las pruebas farmacocinéticas. En tiempos variables, tras la última administración del medicamento en el animal de experimentación, se determinarán las cantidades de residuos mediante métodos físicos, químicos o biológicos apropiados; deberán precisarse las modalidades técnicas, la fiabilidad y la sensibilidad de los métodos utilizados.

Los resultados deberán ser verificados en la medida de lo posible si ello tuviera un valor práctico, examinando al menos por sondeo los animales enfermos para los que esté recomendado dicho medicamento.

Será indispensable proponer modalidades de verificación practicable en examen de rutina y cuyo límite de sensibilidad permita determinar con certeza, en los productos comestibles de origen animal, concentraciones de residuos de las que se pueda temer que pudiesen afectar a la salud.

2. Estudio de los efectos de los residuos

a) Toxicidad de los residuos por vía oral

El estudio de la toxicidad de los residuos por vía oral será realizado de manera diferente según que se trate de un medicamento eliminado sin transformación, o de un medicamento metabolizado. En el primer caso, será posible operar directamente con el medicamento. En el segundo caso, habrá que operar de la misma manera con los principales metabolitos que se encuentren principalmente en los productos alimenticios. Cuando éstos no puedan ser aislados o sintetizados, el estudio de la toxicidad deberá ser efectuado de una manera diferente; a este respecto, podrá recurrirse al estudio de la «toxicidad de sustitución».

Las experimentaciones deberán efectuarse por vía oral en dos especies de mamíferos, una de las cuales no deberá pertenecer al orden de los roedores. Su duración habitual será de tres a seis meses. Si se operara directamente sobre el medicamento o sobre un metabolito, las dosis deberán ser establecidas teniendo en cuenta los residuos realmente presentes y escogidos de tal manera que la dosis más elevada haga aparecer los máximos efectos nocivos posibles, mientras que las dosis inferiores permitirán situar el margen de tolerancia en el animal. Si se recurriera al estudio de «toxicidad de relevo», la gradación de las dosis hacia arriba será limitada por la cantidad de los residuos realmente presentes.

La apreciación de los efectos tóxicos se hará a partir del examen del comportamiento, del crecimiento, de estado hemático y de las pruebas funcionales, particularmente las que afecten a los órganos excretores, así como a partir de los informes necroscópicos acompañados por los exámenes histológicos relacionados con ellos. El tipo y la extensión de cada categoría de examen serán escogidos teniendo en cuenta la especie animal utilizada y el estado de los conocimientos científicos.

b) Otros efectos de los residuos por vía oral

Los efectos de los residuos en las funciones de reproducción deberán ser controlados en los roedores de ambos sexos.

Las experimentaciones destinadas a revelar efectos cancerígenos serán indispensables:

1. para las sustancias que presenten una estrecha analogía química con componentes reconocidos como cancerígenos o cocancerígenos;
2. para las sustancias que, en el estudio de la toxicidad por administración reiterada, hayan provocado manifestaciones sospechosas;
3. cuando a la vista de los resultados del estudio de los efectos mutágenos resulte que se pueda temer un efecto cancerígeno.

Las experimentaciones destinadas a revelar efectos teratógenos serán indispensables:

1. para las sustancias que presenten una estrecha analogía química con productos reconocidos como teratógenos;
2. para las sustancias que, en el estudio de los efectos en las funciones reproductoras, hayan provocado manifestaciones sospechosas;
3. para las moléculas nuevas que presenten una estructura química sin analogía con los productos conocidos.

El estudio de los efectos teratógenos deberá ser efectuado al menos en dos especies de animales: el conejo (de una raza sensible a sustancias reconocidas como dotadas de toxicidad fetal) y la rata o el ratón (precisando la cepa). Las modalidades del experimento (número de animales, dosis, momento de la administración y criterios de evaluación de los resultados) serán determinadas teniendo en cuenta el estado de los conocimientos científicos en el momento de la presentación del expediente y la significación estadística que deban alcanzar los resultados.

Además, será necesario el estudio de los efectos mutágenos efectuados por medio de una prueba apropiada (por ejemplo el Test Ames) para la apreciación de los riesgos.

Será deseable el estudio de los fenómenos de alergia.

c) Inconvenientes para la transformación industrial de los productos alimenticios

En determinados casos, podrá ser necesario proceder a experimentaciones que permitan determinar si los residuos presentan inconvenientes para los procesos tecnológicos en la transformación industrial de los productos alimenticios.

3. Excepciones

El estudio de los efectos de los residuos, de conformidad con los puntos a) a c), no será necesario si se comprobara que el medicamento es rápida y completamente eliminado o si su uso fuera ocasional. En dichos casos, el plazo de espera será fijado en función de las informaciones disponibles, de manera que no se pueda temer ningún peligro para los consumidores de los productos alimenticios.

E. MEDICAMENTOS DE USO TÓPICO

En el caso en que un medicamento sea destinado al uso tópico, la resorción deberá ser estudiada en el animal de destino. Si se probara que la resorción es desdeñable, podrán suprimirse las pruebas de toxicidad fetal y el control de la función reproductora mencionados en los números 2, 4 y 5 del punto B.

Si el medicamento fuera reabsorbido en cantidad significativa desde el punto de vista de farmacodinamia (concentración) o si hubiera que contar, en las condiciones de utilización previstas, con una absorción oral del medicamento por el animal, el medicamento deberá ser estudiado de conformidad con las prescripciones de los puntos B a D.

En todos los casos, deben efectuarse pruebas de tolerancia local tras aplicación repetida, incluyendo exámenes histológicos. Cuando un medicamento no resorbido pueda pasar a un producto alimentario procedente del animal tratado (aplicación en la ubre, etc.), deberá efectuarse cada vez la prueba de residuos de conformidad con el punto D.

F. RESISTENCIA

Convendrá facilitar los datos relativos a la aparición de organismos resistentes en el caso de medicamentos (en particular de antimicrobianos) utilizados en la prevención o el tratamiento de enfermedades que ataquen a los animales.

CAPÍTULO II

PRESENTACIÓN DE LAS INFORMACIONES Y DOCUMENTOS

Como en todo trabajo científico, el expediente de las experimentaciones toxicológicas y farmacológicas deberá incluir:

- a) un prefacio que permita situar el tema, acompañado eventualmente de los datos bibliográficos apropiados;
- b) un plan experimental detallado con la justificación de la ausencia eventual de determinadas pruebas previstas más arriba, una descripción de los métodos seguidos, de aparatos y del material utilizados de la raza o de la cepa de los animales, de su origen, de su número y de las condiciones de entorno y de alimentación adoptadas, precisando, entre otros factores, si están exentos de gérmenes patógenos específicos (SPF) o tradicionales;
- c) todos los resultados obtenidos, favorables o desfavorables, los datos originales detallados de tal manera que permitan su especificación crítica, independientemente de la interpretación que el autor dé; a título de explicación y de ejemplo, los resultados podrán ser acompañados de documentos que reproduzcan trazados kimográficos, microfotografías, etc.;
- d) una apreciación estadística de los resultados, cuando así lo exija la programación de las pruebas, y de la variabilidad;
- e) una discusión objetiva de los resultados conseguidos proporcionando conclusiones sobre las propiedades toxicológicas y farmacológicas del producto, sobre sus márgenes de seguridad en el animal del experimento y en animal de destino y sus efectos secundarios eventuales, sobre los campos de aplicación, sobre las dosis activas y las posibles incompatibilidades;
- f) informaciones que indiquen si las sustancias contenidas en el medicamento son empleadas como medicamento en la medicina humana; si así fuera, convendrá informar de todos los efectos comprobados (incluidos los efectos secundarios) para el hombre y de su causa, en la medida en que puedan tener importancia para la evaluación del medicamento veterinario, a la luz de resultados de ensayos o de documentos bibliográficos en su caso; cuando las sustancias contenidas en el medicamento no sean ya empleadas como medicamento en la medicina humana, convendrá dar las razones de ello;
- g) una descripción detallada y una discusión profundizada de los resultados del estudio sobre la presencia eventual de residuos en los productos alimenticios y la apreciación de los peligros que presenten para el hombre. Convendrá tener en cuenta todos los elementos que puedan tener importancia, en particular en atención a los hábitos alimentarios y a la tasa de contaminación por sustancias extrañas del entorno. Dicha descripción deberá conducir, para cada aplicación recomendada, a la formulación de propuestas a propósito de los plazos de espera que, teniendo en cuenta un margen de seguridad adecuado, deban ser fijados para que no subsista ya ningún residuo en los productos o, si ello fuera imposible, para que todo peligro para el hombre sea eliminado por la aplicación de criterios reconocidos en el plano internacional: dosis sin efecto en el animal, dosis diaria aceptable (DDA), margen de seguridad 1 : 100 o $</>$ 1 : 100 según las informaciones disponibles, etc.;
- h) todos los elementos necesarios para ilustrar lo mejor posible al clínico sobre la utilidad del producto propuesto; la discusión se completará con sugerencias relativas a los efectos secundarios y a las posibilidades de tratamiento de las intoxicaciones agudas en el animal de destino;
- i) un resumen y referencias bibliográficas exactas.

3ª PARTE

PRUEBAS CLÍNICAS

Las informaciones y documentos que deban adjuntarse a la solicitud de autorización en virtud del punto 10 del segundo párrafo del artículo 5 de la Directiva 81/851/CEE serán dadas de conformidad con los capítulos I y II.

CAPÍTULO I

REALIZACIÓN DE LAS PRUEBAS

Las pruebas clínicas tendrán por objeto poner en evidencia o verificar el efecto terapéutico del medicamento, precisar sus indicaciones y contra-indicaciones por especie, edad, sus modalidades de empleo, sus efectos secundarios eventuales y su inocuidad en las condiciones normales de empleo.

Las pruebas clínicas deberán ser precedidos de ensayos toxicológicos y farmacológicos suficientes, efectuados según las disposiciones de la presente Directiva y, cuando sean realizables, de pruebas efectuadas preferentemente en la o las especies animales a las que se destine el medicamento. El experimentador tomará buena nota de las conclusiones de dichas pruebas preliminares.

En la medida de lo posible, las pruebas clínicas deberán ser realizadas utilizando animales testigos (pruebas controladas); si ello se justificara económicamente, convendrá comparar el efecto (terapéutico) obtenido tanto con el de un «placebo» como con una ausencia de tratamiento y/o con el de un medicamento ya aplicado cuyo efecto terapéutico ya sea conocido. Todos los resultados obtenidos, tanto positivos como negativos, deberán ser indicados.

Deberán precisarse los métodos aplicados para establecer el diagnóstico. Los resultados deberán ser presentados recurriendo a criterios cuantitativos o a criterios convencionales (sistema de cruces, etc.).

CAPÍTULO II

INFORMACIONES Y DOCUMENTOS

Las informaciones facilitadas referentes a las pruebas clínicas deberán ser lo suficientemente detalladas como para permitir un juicio objetivo.

1. Fichas de observaciones clínicas

Todas las informaciones deberán ser facilitadas por cada uno de los experimentadores por medio de fichas de observaciones clínicas individuales, colectivas para los tratamientos colectivos.

Las informaciones facilitadas serán presentadas según la clasificación siguiente:

a) nombre, dirección, títulos universitarios del experimentador;

b) lugar y fecha del tratamiento efectuado, así como el nombre y la dirección del propietario de los animales;

c) Para los tratamientos individuales y, en la medida en que sean realizados, para los tratamientos colectivos, identificación completa de los animales objeto del ensayo, nombre o número de registro especie, raza o cepa, edad, peso, sexo (para las hembras, precisar el estado de gestación, lactancia, puesta, etc.);

d) sistema de cría y de alimentación, con indicación de la naturaleza y la cantidad de los aditivos eventualmente contenidos en los alimentos;

e) anamnesis tan completa como sea posible; aparición y evolución de las eventuales enfermedades intercurrentes;

f) diagnóstico y medios aplicados para establecerlo;

g) síntomas y gravedad de la enfermedad, si fuera posible según los criterios convencionales (sistema de las cruces, etc.);

h) dosificación del medicamento, modo y vía de administración, posología y, eventualmente, precauciones tomadas en la administración (duración de inyección, etc.);

i) duración del tratamiento y período de observación subsiguiente;

j) todas las precisiones sobre los medicamentos que no sean el aplicado, administrados en el curso del período de examen, sea previamente, sea simultáneamente, y en este caso sobre las interacciones comprobadas;

k) todos los resultados de las pruebas clínicas (incluidos los resultados desfavorables o negativos) con mención completa de las observaciones clínicas y de los resultados de los tests objetivos de actividad (análisis de laboratorio, pruebas funcionales) necesarios para la apreciación de la solicitud, los métodos seguidos deberán ser indicados, así como la significación de las diversas desviaciones observadas (varianza del método, varianza individual, influencia de la medicación); la ilustración del efecto farmacodinámico en el animal no bastará por sí sola para justificar conclusiones en cuanto a un eventual efecto terapéutico;

l) todas las informaciones sobre los efectos secundarios comprobados, nocivos o no, así como las medidas tomadas en consecuencia; si fuera posible, deberá estudiarse la relación causa-efecto;

m) incidencia sobre los momentos excepcionales en la vida de los animales (por ejemplo, puesta, lactancia, fecundidad);

n) conclusión sobre cada caso particular o, para los tratamientos colectivos, sobre cada caso colectivo.

Si faltaran una o varias de las informaciones mencionadas en las letras a) a n), deberá facilitarse una justificación.

Cuando, para determinadas indicaciones terapéuticas, el solicitante pudiera demostrar que no está en condiciones de proporcionar informaciones completas sobre el efecto terapéutico porque:

- a) las indicaciones previstas para los medicamentos de que se trate se presentasen tan raramente que el solicitante no pudiera ser obligado razonablemente a proporcionar las informaciones completas;
- b) el estado actual de la ciencia no permita dar las informaciones completas,

Podrá concederse la autorización de comercialización, con las reservas siguientes:

- a) el medicamento de que se trate sólo podrá ser expedido con prescripción veterinaria y, en su caso, su administración sólo podrá hacerse bajo estricto control veterinario;
- b) el prospecto y toda la información deberán atraer la atención del veterinario sobre el hecho de que, en determinados aspectos, especialmente señalados, no existen todavía suficientes informaciones sobre el medicamento en cuestión.

El responsable de la comercialización del medicamento veterinario tomará todas las disposiciones apropiadas a fin de garantizar que los documentos originales que hayan servido de base a las informaciones proporcionadas sean conservados al menos durante cinco años a partir del día de transmisión del expediente a la autoridad competente.

2. Resumen y conclusiones

Las observaciones clínicas mencionadas en el apartado 1 deberán ser resumidas recapitulando los ensayos y sus resultados e indicando en particular:

- a) el número de animales tratados individual o colectivamente con repartición por especie, raza o cepa, edad y sexo;
- b) el número de animales en los que las pruebas hayan sido interrumpidas antes del final, así como los motivos de dicha interrupción;
- c) para los animales de control, precisar si éstos;
 - no han sido sometidos a ninguna terapéutica;
 - han recibido un placebo,
 - han recibido un medicamento de efecto conocido;
- d) la frecuencia de los efectos secundarios comprobados;
- e) observaciones relativas a la incidencia en momentos excepcionales de la vida del animal (po ejemplo, puesta, lactancia, fecundidad) cuando el medicamento se destine a animales cuyo rendimiento tenga importancia;
- f) precisiones sobre los animales que presenten susceptibilidades particulares en razón de su edad, de su modo de cría o de alimentación o de su destino, o cuyo estado fisiológico o patológico deba ser tomado en consideración;
- g) una apreciación estadística de los resultados, cuando así lo exija la programación de los ensayos.

El experimentador deberá finalmente sacar conclusiones generales pronunciándose, en el marco de la experimentación, sobre la inocuidad en las condiciones normales de empleo, el efecto terapéutico del medicamento con todas las precisiones apropiadas sobre las indicaciones y contraindicaciones, la posología y la duración media del tratamiento, así como, en su caso, las interacciones comprobadas con otros medicamentos o aditivos alimentarios, las precauciones particulares de empleo y los signos clínicos de sobredosificación.

Apéndice

METODO SEQUENCIAL

Dicho método consiste en calcular una dosis teórica no mortal para el animal respectivo a partir de dosis farmacológicamente eficaces determinadas en pruebas experimentales del medicamento y teniendo en cuenta las dosis máximas toleradas observadas en el estudio de toxicidad por administración única, de conformidad con el número 1 del punto B. Dicha dosis será administrada a un animal al que se vigile muy atentamente a fin de obtener un máximo de informaciones sobre los efectos del medicamento. Si el animal no manifestara síntomas de intolerancia, el experimento se empezaría nuevamente en otro animal con una dosis más fuerte, cuyo nivel se deja a la discreción del experimentador. Si el animal tolerara bien esta nueva dosis, el experimento se proseguirá con una dosis nueva más fuerte. La aparición — en un momento dado — de síntomas de toxicidad permitirá deducir la dosis que no deba ser rebasada. Si el animal muriera, el experimento se empezaría nuevamente con una dosis más débil, y así sucesivamente. En todos los casos, importará determinar una posología única que permita obtener el efecto farmacológico favorable sin ser nocivo para el animal.