

Este texto es exclusivamente un instrumento de documentación y no surte efecto jurídico. Las instituciones de la UE no asumen responsabilidad alguna por su contenido. Las versiones auténticas de los actos pertinentes, incluidos sus preámbulos, son las publicadas en el Diario Oficial de la Unión Europea, que pueden consultarse a través de EUR-Lex. Los textos oficiales son accesibles directamente mediante los enlaces integrados en este documento

► **B** **REGLAMENTO (UE) 2019/6 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO**
de 11 de diciembre de 2018
sobre medicamentos veterinarios y por el que se deroga la Directiva 2001/82/CE
(Texto pertinente a efectos del EEE)
(DO L 4 de 7.1.2019, p. 43)

Modificado por:

		Diario Oficial		
		nº	página	fecha
► <u>M1</u>	Reglamento Delegado (UE) 2021/805 de la Comisión de 8 de marzo de 2021	L 180	3	21.5.2021

Rectificado por:

► **C1** Rectificación, DO L 199 de 26.7.2019, p. 18 (2019/6)



REGLAMENTO (UE) 2019/6 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO

de 11 de diciembre de 2018

**sobre medicamentos veterinarios y por el que se deroga la Directiva
2001/82/CE**

(Texto pertinente a efectos del EEE)

CAPÍTULO I

OBJETO, ÁMBITO DE APLICACIÓN Y DEFINICIONES

Artículo 1

Objeto

El presente Reglamento establece normas relativas a la introducción en el mercado, la fabricación, la importación, la exportación, el suministro, la distribución, la farmacovigilancia, el control y el uso de los medicamentos veterinarios.

Artículo 2

Ámbito de aplicación

1. El presente Reglamento se aplicará a los medicamentos veterinarios preparados industrialmente o con un método que implique un proceso industrial y destinados a ser introducidos en el mercado.
2. Además de los medicamentos contemplados en el apartado 1 del presente artículo, los artículos 94 y 95 también se aplicarán a los principios activos utilizados como materiales de partida de medicamentos veterinarios.
3. Además de los medicamentos contemplados en el apartado 1 del presente artículo, los artículos 94, 105, 108, 117, 120, 123 y 134 se aplicarán también a los medicamentos veterinarios inmunológicos inactivados que se fabrican a partir de patógenos y antígenos obtenidos de uno o varios animales de una unidad epidemiológica y utilizados para el tratamiento de dicho animal o animales de la misma unidad epidemiológica o para el tratamiento de uno o varios animales en una unidad respecto de la cual se haya confirmado la existencia de una relación epidemiológica.
4. No obstante lo dispuesto en los apartados 1 y 2 del presente artículo, solo los artículos 55, 56, 94, 117, 119, 123, 134 y la sección 5 del capítulo IV se aplicarán a los medicamentos veterinarios autorizados de conformidad con el artículo 5, apartado 6.
5. No obstante lo dispuesto en el apartado 1 del presente artículo, los artículos 5 a 15, 17 a 33, 35 a 54, 57 a 72, 82 a 84, 95, 98, 106, 107, 110, 112 a 116, 128, 130 y 136 no se aplicarán a los medicamentos veterinarios homeopáticos registrados de conformidad con el artículo 86.
6. Además de los medicamentos contemplados en el apartado 1 del presente artículo, el capítulo VII se aplicará a:
 - a) las sustancias que tengan propiedades anabolizantes, antiinfecciosas, antiparasitarias, antiinflamatorias, hormonales, estupefacientes o psicótropas y que puedan utilizarse en animales;
 - b) los medicamentos veterinarios preparados en farmacia o por una persona autorizada al efecto por el Derecho nacional, de acuerdo con una prescripción veterinaria para un animal determinado o un grupo reducido de animales (fórmulas magistrales);

▼B

- c) los medicamentos veterinarios preparados en farmacia de acuerdo con las indicaciones de una farmacopea, y destinados a su entrega directa al usuario final (fórmulas oficinales). Dichas fórmulas oficinales estarán sujetas a una prescripción veterinaria cuando se destinen a animales productores de alimentos.
7. El presente Reglamento no se aplicará a:
- a) los medicamentos veterinarios que contengan células o tejidos autólogos o alogénicos que no hayan sido sometidos a un proceso industrial;
- b) los medicamentos veterinarios a base de isótopos radiactivos;
- c) los aditivos para alimentación animal, tal como se definen en el artículo 2, apartado 2, letra a), del Reglamento (CE) n.º 1831/2003 del Parlamento Europeo y del Consejo ⁽¹⁾;
- d) los medicamentos veterinarios destinados a la investigación y el desarrollo;
- e) los piensos medicamentosos y los productos intermedios tal como se definen en el artículo 3, apartado 2, letras a) y b), del Reglamento (UE) 2019/4.
8. El presente Reglamento, excepto por lo que se refiere al procedimiento centralizado de autorización de comercialización, se entenderá sin perjuicio de las disposiciones nacionales en materia de tasas.
9. Lo dispuesto en el presente Reglamento no impedirá que un Estado miembro mantenga o introduzca en su territorio cualquier medida de control nacional que considere adecuada en relación con las sustancias estupefacientes y psicotrópicas.

*Artículo 3***Conflicto de normas**

1. Cuando un medicamento veterinario contemplado en el artículo 2, apartado 1, del presente Reglamento también esté incluido en el ámbito de aplicación del Reglamento (UE) n.º 528/2012 ⁽²⁾ o del Reglamento (CE) n.º 1831/2003, y exista un conflicto entre el presente Reglamento y el Reglamento (UE) n.º 528/2012 o del Reglamento (CE) n.º 1831/2003, prevalecerá el presente Reglamento.
2. A efectos del apartado 1 del presente artículo, la Comisión, mediante actos de ejecución, podrá adoptar decisiones sobre si un producto o un grupo de productos concreto ha de considerarse un medicamento veterinario. Dichos actos de ejecución se adoptarán de conformidad con el procedimiento de examen a que se refiere el artículo 145, apartado 2.

*Artículo 4***Definiciones**

A efectos del presente Reglamento, se entenderá por:

⁽¹⁾ Reglamento (CE) n.º 1831/2003 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 22 de septiembre de 2003, sobre los aditivos en la alimentación animal (DO L 55 de 18.10.2003, p. 29).

⁽²⁾ Reglamento (UE) n.º 528/2012 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 22 de mayo de 2012, relativo a la comercialización y el uso de los biocidas (DO L 167 de 27.6.2012, p. 1).

▼B

- 1) «medicamento veterinario»: toda sustancia o combinación de sustancias que cumple al menos una de las condiciones siguientes:
 - a) se presenta como poseedora de propiedades para el tratamiento o prevención de enfermedades en animales,
 - b) se destina a usarse en animales o a administrarse a estos con el fin de restaurar, corregir o modificar funciones fisiológicas al ejercer una acción farmacológica, inmunológica o metabólica,
 - c) se destina a usarse en animales con el fin de establecer un diagnóstico médico,
 - d) se destina a usarse para la eutanasia de animales;
- 2) «sustancia»: cualquier materia de los siguientes orígenes:
 - a) humano,
 - b) animal,
 - c) vegetal,
 - d) químico;
- 3) «principio activo»: toda sustancia o mezcla de sustancias destinadas a la fabricación de un medicamento veterinario, que, al ser utilizada en su producción, se convierte en un componente activo de este;
- 4) «excipiente»: todo componente de un medicamento veterinario distinto del principio activo o del material de acondicionamiento;
- 5) «medicamento veterinario inmunológico»: medicamento veterinario destinado a ser administrado a un animal con objeto de producir una inmunidad activa o pasiva o de diagnosticar su estado de inmunidad;
- 6) «medicamento veterinario biológico»: medicamento veterinario en el que un principio activo es una sustancia biológica;
- 7) «sustancia biológica»: sustancia producida por una fuente biológica o extraída de ella y que necesita, para su caracterización y la determinación de su calidad, de una combinación de ensayos físicos, químicos y biológicos, junto con el conocimiento del proceso de producción y su control;
- 8) «medicamento veterinario de referencia»: medicamento veterinario autorizado, de conformidad con los artículos 44, 47, 49, 52, 53 o 54 como se contempla en el artículo 5, apartado 1, sobre la base de una solicitud presentada de conformidad con el artículo 8;
- 9) «medicamento veterinario genérico»: medicamento veterinario que tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa de principios activos y la misma forma farmacéutica que el medicamento veterinario de referencia y cuya bioequivalencia con el medicamento veterinario de referencia haya sido demostrada;
- 10) «medicamento veterinario homeopático»: medicamento veterinario obtenido a partir de cepas homeopáticas de conformidad con un procedimiento de fabricación homeopático descrito en la Farmacopea Europea o, en su defecto, en las farmacopeas utilizadas actualmente de forma oficial en los Estados miembros;

▼B

- 11) «resistencia a los antimicrobianos»: capacidad de los microorganismos para sobrevivir o multiplicarse en presencia de una concentración de un agente antimicrobiano que normalmente es suficiente para inhibir o matar microorganismos de la misma especie;
- 12) «antimicrobiano»: toda sustancia con una acción directa sobre los microorganismos utilizada para el tratamiento o la prevención de infecciones o de enfermedades infecciosas, incluidos los antibióticos, los antivirales, los antimicóticos y los antiprotazoarios;
- 13) «antiparasitario»: sustancia que mata o interrumpe el desarrollo de los parásitos utilizada para el tratamiento o la prevención de una infección, infestación o enfermedad causada o transmitida por parásitos, incluidas las sustancias repelentes;
- 14) «antibiótico»: toda sustancia con una acción directa sobre las bacterias utilizada para el tratamiento o la prevención de infecciones o de enfermedades infecciosas;
- 15) «metafilaxis»: administración de un medicamento a un grupo de animales previo diagnóstico de una enfermedad clínica en parte del grupo, con el fin de tratar a los animales clínicamente enfermos y controlar la transmisión de la enfermedad a animales en estrecho contacto y en peligro y que ya puedan estar infectados de forma subclínica;
- 16) «profilaxis»: administración de un medicamento a un animal o grupo de animales antes de existir signos clínicos de una enfermedad, a fin de evitar la aparición de tal enfermedad o infección;
- 17) «ensayo clínico»: estudio cuyo objetivo es examinar, en condiciones de campo, la seguridad o la eficacia de un medicamento veterinario en condiciones normales de cría de animales o como parte de prácticas veterinarias normales con el fin de obtener una autorización de comercialización o una modificación de esta;
- 18) «estudio preclínico»: estudio no cubierto por la definición de ensayo clínico cuyo objetivo es investigar la seguridad o la eficacia de un medicamento veterinario con el fin de obtener una autorización de comercialización o una modificación de esta;
- 19) «relación beneficio-riesgo»: evaluación de los efectos positivos del medicamento veterinario en relación con los siguientes riesgos relacionados con su uso:
 - a) cualquier riesgo relacionado con la calidad, la seguridad y la eficacia del medicamento veterinario respecto a la sanidad animal o la salud humana,
 - b) cualquier riesgo de efectos no deseados en el medio ambiente,
 - c) cualquier riesgo relacionado con el desarrollo de resistencias;
- 20) «denominación común»: la denominación común internacional recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para una sustancia, o bien, si no existe, la denominación habitual;
- 21) «denominación del medicamento veterinario»: nombre inventado que no puede confundirse con la denominación común, o denominación común o científica acompañada de una marca comercial o del nombre del titular de la autorización de comercialización;

▼B

- 22) «concentración»: el contenido de principios activos de un medicamento veterinario, expresado en cantidad por unidad de toma, por unidad de volumen o por unidad de peso, según la forma farmacéutica;
- 23) «autoridad competente»: autoridad designada por un Estado miembro de conformidad con el artículo 137;
- 24) «etiquetado»: la información que figura en el acondicionamiento primario o en el embalaje exterior;
- 25) «acondicionamiento primario»: envase o cualquier otra forma de acondicionamiento que se encuentra en contacto directo con el medicamento veterinario;
- 26) «embalaje exterior»: embalaje dentro del cual se encuentra el acondicionamiento primario;
- 27) «prospecto»: folleto de documentación sobre un medicamento veterinario que contiene información para garantizar su uso seguro y eficaz;
- 28) «carta de acceso»: documento original, firmado por el propietario de los datos o su representante, donde se declara que dichos datos pueden ser utilizados en beneficio del solicitante por lo que respecta a las autoridades competentes, la Agencia Europea de Medicamentos, establecida por el Reglamento (CE) n.º 726/2004 (en lo sucesivo, «Agencia»), o la Comisión a efectos del presente Reglamento;
- 29) «mercado limitado»: el mercado de uno de los siguientes tipos de medicamentos:
 - a) medicamentos veterinarios para el tratamiento o la prevención de enfermedades que se producen con poca frecuencia o en zonas geográficas limitadas,
 - b) medicamentos veterinarios destinados a especies animales distintas de los bovinos, ovinos destinados a la producción de carne, porcinos, pollos, perros y gatos;
- 30) «farmacovigilancia»: la ciencia y las actividades vinculadas a la detección, la evaluación, la comprensión y la prevención de las sospechas de acontecimientos adversos o cualquier otro problema relacionado con un medicamento;
- 31) «archivo maestro del sistema de farmacovigilancia»: descripción detallada del sistema de farmacovigilancia utilizado por el titular de la autorización de comercialización en relación con uno o varios medicamentos veterinarios autorizados;
- 32) «control»: toda tarea realizada por una autoridad competente para verificar el cumplimiento del presente Reglamento;
- 33) «prescripción veterinaria»: documento expedido por un veterinario para un medicamento veterinario o un medicamento de uso humano para su uso en animales;
- 34) «tiempo de espera»: período mínimo entre la última administración de un medicamento veterinario a un animal y la obtención de productos alimenticios de dicho animal que, en condiciones normales de uso, resulta necesario para garantizar que dichos productos alimenticios no contengan residuos en cantidades nocivas para la salud pública;
- 35) «introducción en el mercado»: primera comercialización de un medicamento veterinario en todo el mercado de la Unión o en uno o varios Estados miembros, según corresponda;

▼B

- 36) «distribución al por mayor»: toda actividad que consista en obtener, conservar, suministrar o exportar medicamentos veterinarios, sea o no con ánimo de lucro, excluido el suministro al por menor de medicamentos veterinarios al público;
- 37) «especies acuáticas»: las especies contempladas en el artículo 4, punto 3, del Reglamento (UE) 2016/429 del Parlamento Europeo y del Consejo ⁽³⁾;
- 38) «animales productores de alimentos»: animales productores de alimentos tal como se definen en el artículo 2, letra b), del Reglamento (CE) n.º 470/2009;
- 39) «modificación»: un cambio en los términos de la autorización de comercialización de un medicamento veterinario contemplada en el artículo 36;
- 40) «publicidad de medicamentos veterinarios»: la creación de toda forma de representación relacionada con los medicamentos veterinarios con el fin de promover el suministro, la distribución, la venta, la prescripción o la utilización de medicamentos veterinarios, incluidos también el suministro de muestras y los patrocinios;
- 41) «proceso de gestión de señales»: proceso dirigido a realizar un seguimiento activo de los datos de farmacovigilancia de los medicamentos veterinarios, al objeto de evaluar los datos de farmacovigilancia y determinar si hay algún cambio de la relación beneficio-riesgo de los medicamentos veterinarios, con vistas a detectar riesgos para la salud pública, la sanidad animal o la protección del medio ambiente;
- 42) «riesgo potencial grave para la salud humana, la sanidad animal o el medio ambiente»: situación en la que existe una muy alta probabilidad de que un peligro grave resultante del uso de un medicamento veterinario afecte a la salud humana, la sanidad animal o el medio ambiente;
- 43) «medicamento veterinario para nuevas terapias»:
- a) medicamento veterinario específicamente concebido para terapia génica, medicina regenerativa, ingeniería tisular, terapia de productos sanguíneos o terapia de fagos;
 - b) medicamento veterinario generado a partir de nanotecnología, o
 - c) cualquier otra terapia considerada como un campo emergente de la medicina veterinaria;
- 44) «unidad epidemiológica»: unidad epidemiológica tal como se define en el artículo 4, punto 39, del Reglamento (UE) 2016/429.

⁽³⁾ Reglamento (UE) 2016/429 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 9 de marzo de 2016, relativo a las enfermedades transmisibles de los animales y por el que se modifican o derogan algunos actos en materia de sanidad animal («Legislación sobre sanidad animal») (DO L 84 de 31.3.2016, p. 1).



CAPÍTULO II

AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN – DISPOSICIONES GENERALES Y NORMAS SOBRE SOLICITUDES

Sección 1

Disposiciones generales

Artículo 5

Autorizaciones de comercialización

1. Únicamente podrán introducirse en el mercado los medicamentos veterinarios para los que una autoridad competente o la Comisión, según corresponda, hayan concedido una autorización de comercialización de conformidad con los artículos 44, 47, 49, 52, 53 o 54.
2. La autorización de comercialización de un medicamento veterinario será válida durante un período ilimitado.
3. Las decisiones de conceder, denegar, suspender, revocar o modificar mediante una modificación una autorización de comercialización se harán públicas.
4. Se concederá una autorización de comercialización de un medicamento veterinario únicamente a aquellos solicitantes que estén establecidos en la Unión. El requisito de estar establecido en la Unión también se aplicará a los titulares de una autorización de comercialización.
5. Una autorización de comercialización de un medicamento veterinario destinado a una o varias especies animales productoras de alimentos únicamente podrá concederse si la sustancia farmacológicamente activa está permitida conforme a lo dispuesto en el Reglamento (CE) n.º 470/2009 y los actos adoptados sobre la base de este para las especies animales afectadas.
6. En el caso de medicamentos veterinarios destinados a animales que se posean exclusivamente como animales de compañía -peces de acuario o estanque, peces ornamentales, pájaros de jaula, palomas mensajeras, animales de terrario, pequeños roedores, hurones y conejos-, los Estados miembros podrán permitir excepciones a lo dispuesto en el presente artículo, siempre que dichos medicamentos veterinarios no estén sujetos a prescripción veterinaria y se hayan tomado todas las medidas necesarias en el Estado miembro para evitar el uso no autorizado de tales medicamentos en otros animales.

Artículo 6

Presentación de solicitudes de autorizaciones de comercialización

1. Las solicitudes de autorizaciones de comercialización se presentarán a la autoridad competente cuando se refieran a la concesión de autorizaciones de comercialización con arreglo a uno de los procedimientos siguientes:
 - a) el procedimiento nacional establecido en los artículos 46 y 47;
 - b) el procedimiento descentralizado establecido en los artículos 48 y 49;
 - c) el procedimiento de reconocimiento mutuo establecido en los artículos 51 y 52;
 - d) el procedimiento de reconocimiento posterior establecido en el artículo 53.
2. Las solicitudes de autorizaciones de comercialización se presentarán a la Agencia cuando se refieran a la concesión de autorizaciones de comercialización conforme al procedimiento centralizado establecido en los artículos 42 a 45.

▼B

3. Las solicitudes a que se refieren los apartados 1 y 2 se presentarán por vía electrónica y utilizarán los modelos facilitados por la Agencia.
4. El solicitante será responsable de la exactitud de la información y documentación presentadas respecto de su solicitud.
5. En un plazo de quince días a partir de la recepción de la solicitud, la autoridad competente o la Agencia, según corresponda, comunicarán al solicitante si toda la información y documentación exigida en virtud del artículo 8 ha sido presentada y si la solicitud es válida.
6. En caso de que la autoridad competente o la Agencia, según corresponda, consideren que la solicitud está incompleta, informarán de ello al solicitante y fijarán un plazo para la presentación de la información y documentación que falte. Si el solicitante no facilita la información y documentación omitidas en el plazo fijado, la solicitud se considerará retirada.
7. Si el solicitante no facilita una traducción completa de la documentación exigida en el plazo de seis meses tras la recepción de la información a que se refieren el artículo 49, apartado 7, el artículo 52, apartado 8, o el artículo 53, apartado 2, la solicitud se considerará retirada.

*Artículo 7***Lenguas**

1. El resumen de las características del medicamento y la información en el etiquetado y en el prospecto figurará en una o varias lenguas oficiales del Estado miembro en el que se comercialice el medicamento veterinario, salvo que el Estado miembro lo determine de otro modo.
2. El medicamento veterinario podrá ir etiquetado en varias lenguas.

*Sección 2***Requisitos aplicables a los expedientes***Artículo 8***Datos que deben presentarse con la solicitud**

1. La solicitud de autorización de comercialización contendrá lo siguiente:
 - a) la información que figura en el anexo I;
 - b) la documentación técnica necesaria para demostrar la calidad, seguridad y eficacia del medicamento veterinario, de conformidad con los requisitos del anexo II;
 - c) un resumen del archivo maestro del sistema de farmacovigilancia.
2. Cuando la solicitud se refiera a un antimicrobiano veterinario, además de la información, la documentación técnica y el resumen indicados en el apartado 1, se presentará lo siguiente:

▼B

a) documentación sobre los riesgos directos o indirectos para la salud pública o la sanidad animal o el medio ambiente del uso del medicamento veterinario antimicrobiano en animales;

b) información sobre medidas de mitigación de riesgos para limitar la aparición de resistencias a los antimicrobianos relacionadas con el uso del medicamento veterinario.

3. Cuando la solicitud se refiera a un medicamento veterinario para animales productores de alimentos y que contenga sustancias farmacológicamente activas no permitidas de conformidad con el Reglamento (CE) n.º 470/2009 y con los actos adoptados en virtud de este para la especie animal de que se trate, además de la información, la documentación técnica y el resumen indicados en el apartado 1 del presente artículo, se presentará un documento que certifique la presentación a la Agencia, de conformidad con dicho Reglamento, de una solicitud válida para el establecimiento de límites máximos de residuos.

4. El apartado 3 del presente artículo no se aplicará a los medicamentos veterinarios que se destinen a animales de la especie equina declarados como no destinados al sacrificio para consumo humano en el documento de identificación permanente y único a que se refiere el artículo 114, apartado 1, letra c), del Reglamento (UE) 2016/429 y en cualquier acto adoptado en virtud de este y los principios activos contenidos en dichos medicamentos veterinarios no están permitidos de conformidad con el Reglamento (CE) n.º 470/2009 o con cualquier acto adoptados en virtud de este.

5. Cuando la solicitud se refiera a un medicamento veterinario que contenga o consista en organismos modificados genéticamente en el sentido del artículo 2 de la Directiva 2001/18/CE del Parlamento Europeo y del Consejo⁽⁴⁾, además de la información, la documentación técnica y el resumen indicados en el apartado 1 del presente artículo, irá acompañada de lo siguiente:

a) una copia de la autorización por escrito de las autoridades competentes de la liberación intencional en el medio ambiente de los organismos modificados genéticamente con fines de investigación y desarrollo, con arreglo a lo dispuesto en la Parte B de la Directiva 2001/18/CE;

b) el expediente técnico completo con la información exigida en los anexos III y IV de la Directiva 2001/18/CE;

c) la evaluación de los riesgos para el medio ambiente de conformidad con los principios del anexo II de la Directiva 2001/18/CE; y

d) los resultados de cualquier estudio realizado con fines de investigación o de desarrollo.

6. Cuando la solicitud se presente con arreglo al procedimiento nacional establecido en los artículos 46 y 47, el solicitante presentará, además de la información, la documentación técnica y el resumen indicados en el apartado 1 del presente artículo, una declaración de que no presentó una solicitud de autorización de comercialización del mismo medicamento veterinario en otro Estado miembro o en la Unión y, en su caso, de que no se concedió tal autorización de comercialización en otro Estado miembro o en la Unión.

⁽⁴⁾ Directiva 2001/18/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de marzo de 2001, sobre la liberación intencional en el medio ambiente de organismos modificados genéticamente y por la que se deroga la Directiva 90/220/CEE del Consejo (DO L 106 de 17.4.2001, p. 1).



Sección 3

Ensayos clínicos

Artículo 9

Ensayos clínicos

1. La solicitud de aprobación de un ensayo clínico se enviará, de conformidad con el Derecho nacional aplicable, a la autoridad competente del Estado miembro en el que vaya a realizarse el ensayo.
2. Las aprobaciones de ensayos clínicos se concederán con la condición de que ni los animales productores de alimentos utilizados en los ensayos clínicos ni sus productos entren en la cadena alimentaria, a no ser que la autoridad competente haya establecido un tiempo de espera adecuado.
3. La autoridad competente emitirá una decisión sobre la aprobación o el rechazo de un ensayo clínico en los sesenta días siguientes a la recepción de una solicitud válida.
4. Los ensayos clínicos se efectuarán teniendo debidamente en cuenta las directrices internacionales de buenas prácticas clínicas de la Conferencia Internacional sobre Armonización de los Requisitos Técnicos para el registro de Medicamentos Veterinarios.
5. Junto con la solicitud de autorización de comercialización se presentarán los datos procedentes de ensayos clínicos a fin de aportar la documentación contemplada en el artículo 8, apartado 1, letra b).
6. Los datos procedentes de ensayos clínicos realizados fuera de la Unión podrán ser tomados en consideración al evaluar una solicitud de autorización de comercialización únicamente si dichos ensayos han sido diseñados, aplicados y comunicados de conformidad con las directrices internacionales de buenas prácticas clínicas de la Conferencia Internacional sobre Armonización de los Requisitos Técnicos para el registro de Medicamentos Veterinarios.

Sección 4

Etiquetado y prospecto

Artículo 10

Etiquetado del acondicionamiento primario de los medicamentos veterinarios

1. El acondicionamiento primario de un medicamento veterinario contendrá la siguiente información y, sin perjuicio de lo dispuesto en el artículo 11, apartado 4, no contendrá otra información que no sea:
 - a) la denominación del medicamento veterinario, seguida de su concentración y su forma farmacéutica;
 - b) la mención de los principios activos expresados cualitativa y cuantitativamente por unidad o, según la forma de administración, para un determinado volumen o peso, utilizando sus denominaciones comunes;
 - c) el número de lote, precedido de la palabra «Lot»;
 - d) el nombre, la razón social o el logotipo del titular de la autorización de comercialización;
 - e) las especies de destino;
 - f) la fecha de caducidad en el formato «mm/aaaa», precedida de la abreviatura «Exp.»;
 - g) las precauciones especiales de conservación, en su caso;

▼B

- h) la vía de administración; y
 - i) cuando sea de aplicación, el tiempo de espera, aunque sea igual a cero.
2. La información indicada en el apartado 1 del presente artículo figurará en caracteres fácilmente legibles y claramente comprensibles o en abreviaturas o pictogramas comunes a toda la Unión, incluidos en la lista contemplada en el artículo 17, apartado 2.
3. No obstante lo dispuesto en el apartado 1, un Estado miembro podrá decidir que, en el acondicionamiento primario de un medicamento veterinario comercializado en su territorio, se añada un código de identificación a la información exigida en virtud del apartado 1.

*Artículo 11***Etiquetado del embalaje exterior de los medicamentos veterinarios**

1. El embalaje exterior de un medicamento veterinario contendrá la información que figura más abajo y no contendrá otra información que no sea:
- a) la información indicada en el artículo 10, apartado 1;
 - b) el contenido en peso, volumen o número de unidades de acondicionamiento primario del medicamento veterinario;
 - c) una advertencia de que el medicamento veterinario debe mantenerse fuera de la vista y del alcance de los niños;
 - d) una advertencia de que el medicamento veterinario es únicamente «para el tratamiento de animales»;
 - e) sin perjuicio de lo dispuesto en el artículo 14, apartado 4, una recomendación de que se lea el prospecto;
 - f) si se trata de medicamentos veterinarios homeopáticos, la indicación «medicamento veterinario homeopático»;
 - g) si se trata de medicamentos veterinarios no sujetos a prescripción veterinaria, la indicación o indicaciones;
 - h) el número de la autorización de comercialización.
2. Un Estado miembro podrá decidir que, en el embalaje exterior de un medicamento veterinario comercializado en su territorio, se añada un código de identificación a la información exigida en virtud del apartado 1. Dicho código podrá utilizarse para sustituir al número de la autorización de comercialización contemplado en el apartado 1, letra h).
3. La información indicada en el apartado 1 del presente artículo figurará en caracteres fácilmente legibles y claramente comprensibles o en abreviaturas o pictogramas comunes a toda la Unión, incluidos en la lista contemplada en el artículo 17, apartado 2.
4. En caso de ausencia de embalaje exterior, toda la información indicada en los apartados 1 y 2 figurarán en el acondicionamiento primario.

*Artículo 12***Etiquetado de unidades pequeñas de acondicionamiento primario de medicamentos veterinarios**

1. No obstante lo dispuesto en el artículo 10, las unidades de envase primario que sean demasiado pequeñas para incluir de forma legible la información indicada en dicho artículo contendrán la siguiente información y no contendrán otra información que no sea:
- a) la denominación del medicamento veterinario;

▼B

- b) los datos cuantitativos de los principios activos;
- c) el número de lote, precedido de la palabra «Lot»;
- d) la fecha de caducidad en el formato «mm/aaaa», precedida de la abreviatura «Exp.».

2. Las unidades de acondicionamiento primario contempladas en el apartado 1 del presente artículo tendrán un embalaje exterior que contenga la información exigida en el artículo 11, apartados 1, 2 y 3.

*Artículo 13***Información adicional en el acondicionamiento primario el embalaje exterior de los medicamentos veterinarios**

No obstante lo dispuesto en el artículo 10, apartado 1, el artículo 11, apartado 1, y el artículo 12, apartado 1, los Estados miembros podrán, dentro de su territorio, y a petición del solicitante, permitir que el solicitante incluya en el acondicionamiento primario o en el embalaje exterior de un medicamento veterinario información adicional de utilidad que sea compatible con el resumen de las características del medicamento y que no sea publicidad de un medicamento veterinario.

*Artículo 14***Prospecto de los medicamentos veterinarios**

1. El titular de la autorización de comercialización facilitará un prospecto para cada medicamento veterinario. Dicho prospecto contendrá, como mínimo, la siguiente información:

- a) el nombre o la razón social y la dirección permanente o el domicilio social del titular de la autorización de comercialización y del fabricante y, en su caso, del representante del titular de la autorización de comercialización;
- b) la denominación del medicamento veterinario, seguida de su concentración y su forma farmacéutica;
- c) la composición cualitativa y cuantitativa del principio o principios activos;
- d) las especies de destino, la posología para cada especie, el modo y la vía de administración y, en caso necesario, recomendaciones para una administración correcta;
- e) las indicaciones de uso;
- f) las contraindicaciones y los acontecimientos adversos;
- g) cuando sea de aplicación, el tiempo de espera, aunque sea igual a cero;
- h) las precauciones especiales de conservación, en su caso;
- i) la información esencial para la protección de la seguridad o de la salud, incluidas las precauciones especiales relativas al uso y otras advertencias;
- j) la información sobre los sistemas de recogida contemplados en el artículo 117 aplicables al medicamento veterinario de que se trate;
- k) el número de la autorización de comercialización;
- l) los datos de contacto del titular de la autorización de comercialización o de su representante, según corresponda, para informar sobre sospechas de acontecimientos adversos;
- m) la clasificación del medicamento veterinario contemplada en el artículo 34.

▼B

2. El prospecto podrá llevar información adicional relativa a la distribución, la posesión o cualquier precaución necesaria de conformidad con la autorización de comercialización, siempre que dicha información no tenga carácter publicitario. Dicha información adicional figurará en el prospecto claramente separada de la información contemplada en el apartado 1.

3. El prospecto estará redactado y diseñado de forma legible, clara y comprensible, en un lenguaje al alcance del público en general. Los Estados miembros podrán decidir que se facilitará en papel o por vía electrónica, o ambas cosas.

4. No obstante lo dispuesto en el apartado 1, la información exigida de conformidad con el presente artículo podrá, alternativamente, facilitarse en el embalaje del medicamento veterinario.

*Artículo 15***Requisito general relativo a la información sobre el medicamento**

La información que se indica en los artículos 10 a 14 se ajustará al resumen de las características del medicamento, tal como se establece en el artículo 35.

*Artículo 16***Prospecto de los medicamentos veterinarios homeopáticos registrados**

No obstante lo dispuesto en el artículo 14, apartado 1, el prospecto de los medicamentos veterinarios homeopáticos registrados con arreglo al artículo 86 contendrá como mínimo la siguiente información:

- a) el nombre científico de la cepa o cepas, seguido del grado de dilución, usando los símbolos de la Farmacopea Europea o, en su defecto, de las farmacopeas utilizadas oficialmente en los Estados miembros;
- b) el nombre o razón social y la dirección permanente o el domicilio social del titular del registro y, en su caso, del fabricante;
- c) el modo de administración y, en caso necesario, la vía de administración;
- d) la forma farmacéutica;
- e) las precauciones especiales de conservación, en su caso;
- f) las especies de destino y, en su caso, la posología para cada una de estas especies;
- g) una advertencia especial, en caso necesario, para el medicamento veterinario homeopático;
- h) el número de registro;
- i) el tiempo de espera, cuando sea de aplicación;
- j) la indicación «medicamento veterinario homeopático».

*Artículo 17***Competencias de ejecución con respecto a la presente sección**

1. La Comisión, cuando sea oportuno, mediante actos de ejecución, establecerá normas uniformes sobre el código de identificación a que se refieren el artículo 10, apartado 3, y el artículo 11, apartado 2. Dichos actos de ejecución se adoptarán de conformidad con el procedimiento de examen a que se refiere el artículo 145, apartado 2.
2. La Comisión, mediante actos de ejecución, adoptará una lista de las abreviaturas y los pictogramas comunes a toda la Unión que habrán de utilizarse a efectos de lo dispuesto en el artículo 10, apartado 2, y en el artículo 11, apartado 3. Dichos actos de ejecución se adoptarán de conformidad con el procedimiento de examen a que se refiere el artículo 145, apartado 2.
3. La Comisión establecerá, mediante actos de ejecución, normas uniformes sobre el tamaño de las unidades pequeñas de acondicionamiento primario a las que se refiere el artículo 12. Dichos actos de ejecución se adoptarán de conformidad con el procedimiento de examen a que se refiere el artículo 145, apartado 2.

*Sección 5***Requisitos específicos aplicables a los expedientes para los medicamentos veterinarios genéricos, híbridos y combinados y a las solicitudes basadas en el consentimiento informado y en datos bibliográficos***Artículo 18***Medicamentos veterinarios genéricos**

1. No obstante lo dispuesto en el artículo 8, apartado 1, letra b), no se exigirá que la solicitud de autorización de comercialización para un medicamento veterinario genérico contenga la documentación sobre seguridad y eficacia si se cumplen todas las condiciones siguientes:
 - a) los estudios de biodisponibilidad han demostrado la bioequivalencia de un medicamento veterinario genérico con el medicamento veterinario de referencia o se ha facilitado una justificación de por qué no se han realizado tales estudios;
 - b) la solicitud cumple los requisitos del anexo II;
 - c) el solicitante demuestra que la solicitud se refiere al genérico de un medicamento de referencia para el que el período de protección de la documentación técnica establecido en los artículos 39 y 40 ha transcurrido ya o va a transcurrir en menos de dos años.
2. Si el principio activo de un medicamento veterinario genérico consiste en sales, ésteres, éteres, isómeros y mezclas de isómeros, complejos o derivados diferentes del principio activo utilizado en el medicamento

▼B

veterinario de referencia, se considerará que es el mismo principio activo que el utilizado en el medicamento veterinario de referencia, a menos que difiera significativamente en sus propiedades de seguridad o eficacia. Si difiere significativamente en esas propiedades, el solicitante presentará información adicional para demostrar la seguridad o eficacia de las sales, ésteres o derivados del principio activo autorizado del medicamento veterinario de referencia.

3. Si se presentan varias formas farmacéuticas orales de liberación inmediata de un medicamento veterinario genérico, estas se considerarán una misma forma farmacéutica.

4. Si el medicamento veterinario de referencia no está autorizado en el Estado miembro en el que se presenta la solicitud relativa al medicamento veterinario genérico, o la solicitud se presenta con arreglo al artículo 42, apartado 4, y el medicamento veterinario de referencia está autorizado en un Estado miembro, el solicitante indicará en la solicitud el Estado miembro en el que el medicamento veterinario de referencia ha sido autorizado.

5. La autoridad competente o la Agencia, según corresponda, podrán pedir información sobre el medicamento veterinario de referencia a la autoridad competente del Estado miembro en el que esté autorizado. Esta información se transmitirá en un plazo de treinta días a partir de la recepción de la solicitud.

6. El resumen de las características del medicamento genérico será esencialmente similar al del medicamento veterinario de referencia. No obstante, este requisito no se aplicará a las partes del resumen de las características del medicamento veterinario de referencia que se refieran a indicaciones o formas farmacéuticas que aún estén amparadas por el Derecho de patentes en el momento en el que sea autorizado el medicamento veterinario genérico.

7. Una autoridad competente o la Agencia, según corresponda, podrán exigir al solicitante que facilite datos de seguridad relativos a los riesgos para el medio ambiente que presente el medicamento veterinario genérico en caso de que la autorización de comercialización del medicamento veterinario de referencia haya sido concedida antes del 1 de octubre de 2005.

*Artículo 19***Medicamentos veterinarios híbridos**

1. No obstante lo dispuesto en el artículo 18, apartado 1, se exigirán los resultados de estudios preclínicos o ensayos clínicos adecuados cuando el medicamento veterinario no reúna todas las características de los medicamentos veterinarios genéricos debido a una o varias de las siguientes razones:

▼B

- a) hay cambios en el principio o principios activos, las indicaciones de uso, la concentración, la forma farmacéutica o la vía de administración del medicamento veterinario genérico con respecto al medicamento veterinario de referencia;
- b) no pueden utilizarse estudios de biodisponibilidad para demostrar la bioequivalencia con el medicamento veterinario de referencia; o
- c) hay diferencias relacionadas con las materias primas o los procesos de fabricación entre el medicamento veterinario biológico y el medicamento veterinario biológico de referencia.

2. Los estudios preclínicos o ensayos clínicos en relación con un medicamento veterinario híbrido podrán realizarse con lotes del medicamento veterinario de referencia autorizado en la Unión o en un tercer país.

El solicitante demostrará que el medicamento veterinario de referencia autorizado en un tercer país ha sido autorizado de conformidad con requisitos equivalentes a los establecidos en la Unión para el medicamento veterinario de referencia y que ambos son tan similares que uno puede sustituir al otro en los ensayos clínicos.

*Artículo 20***Medicamentos veterinarios basados en la combinación de principios activos**

No obstante lo dispuesto en el artículo 8, apartado 1, letra b), cuando se trate de medicamentos veterinarios que contengan principios activos utilizados en la composición de medicamentos veterinarios autorizados, no será obligatorio facilitar datos sobre seguridad y eficacia en relación con cada uno de los principios activos.

*Artículo 21***Solicitud basada en el consentimiento informado**

No obstante lo dispuesto en el artículo 8, apartado 1, letra b), el solicitante de una autorización de comercialización de un medicamento veterinario no estará obligado a presentar la documentación técnica sobre calidad, seguridad y eficacia si demuestra, con una carta de acceso, que está autorizado a utilizar dicha documentación presentada en relación con el medicamento veterinario ya autorizado.

*Artículo 22***Solicitud basada en datos bibliográficos**

1. No obstante lo dispuesto en el artículo 8, apartado 1, letra b), el solicitante no tendrá obligación de proporcionar la documentación sobre seguridad y eficacia si demuestra que los principios activos del medicamento veterinario han tenido un uso veterinario bien establecido dentro de la Unión durante diez años como mínimo, que su eficacia está documentada y que proporcionan un nivel aceptable de seguridad.

2. La solicitud cumplirá los requisitos del anexo II.



Sección 6

Autorizaciones de comercialización para mercados limitados y en circunstancias excepcionales

Artículo 23

Solicitudes para mercados limitados

1. No obstante lo dispuesto en el artículo 8, apartado 1, letra b), el solicitante no estará obligado a proporcionar la documentación exhaustiva sobre seguridad o eficacia exigida en el anexo II si se cumplen todas las condiciones siguientes:

- a) el beneficio de la disponibilidad del medicamento veterinario en el mercado para la sanidad animal o la salud pública supera el riesgo derivado de que no se hayan proporcionado determinados documentos;
- b) el solicitante demuestra que el medicamento veterinario se destina a un mercado limitado.

2. Cuando un medicamento veterinario haya obtenido una autorización de comercialización de conformidad con el presente artículo, el resumen de las características del medicamento indicará claramente que solo se ha efectuado una evaluación limitada de seguridad o eficacia debido a la falta de datos exhaustivos sobre ambas.

Artículo 24

Validez de una autorización de comercialización para un mercado limitado y procedimiento para su reexamen

1. No obstante lo dispuesto en el artículo 5, apartado 2, la autorización de comercialización para un mercado limitado tendrá una validez de cinco años.

2. Antes de que expire el período de validez de cinco años contemplado en el apartado 1 del presente artículo, se reexaminarán las autorizaciones de comercialización para un mercado limitado concedidas con arreglo al artículo 23 sobre la base de una solicitud del titular de esa autorización de comercialización. Dicha solicitud incluirá una evaluación actualizada de la relación beneficio-riesgo.

3. El titular de una autorización de comercialización para un mercado limitado presentará una solicitud de reexamen a la autoridad competente que haya concedido la autorización o a la Agencia, según corresponda, como mínimo seis meses antes de que expire el período de validez de cinco años contemplado en el apartado 1 del presente artículo. La solicitud de reexamen se limitará a demostrar que las condiciones mencionadas en el artículo 23, apartado 1, siguen cumpliéndose.

4. Cuando se haya presentado una solicitud de reexamen, la autorización de comercialización para un mercado limitado seguirá siendo válida hasta que la autoridad competente o la Comisión, según corresponda, adopte una decisión sobre la solicitud.

5. La autoridad competente o a la Agencia, según corresponda, evaluará las solicitudes de reexamen y de prórroga de la validez de la autorización de comercialización.

Sobre la base de esa evaluación, si la relación beneficio-riesgo sigue siendo positiva, la autoridad competente o a la Comisión, según corresponda, prorrogará la validez de la autorización de comercialización por períodos adicionales de cinco años.

▼B

6. La autoridad competente o la Comisión, según corresponda, podrá, en cualquier momento, conceder una autorización de comercialización sin límite temporal a un medicamento veterinario autorizado para un mercado limitado, siempre que su titular presente la documentación que faltaba sobre seguridad o eficacia a la que se refiere el artículo 23, apartado 1.

*Artículo 25***Solicitudes en circunstancias excepcionales**

No obstante lo dispuesto en el artículo 8, apartado 1, letra b), en circunstancias excepcionales relacionadas con la sanidad animal o la salud pública, un solicitante podrá presentar una solicitud que no cumpla todos los requisitos de dicha letra, en la que el beneficio de la disponibilidad inmediata en el mercado del medicamento veterinario de que se trate para la sanidad animal o la salud pública supere el riesgo inherente al hecho de que no se haya facilitado determinada documentación sobre calidad, seguridad o eficacia. En tal caso, se exigirá al solicitante que demuestre que, por razones objetivas y verificables, no se puede proporcionar determinada documentación sobre calidad, seguridad o eficacia exigida de conformidad con el anexo II.

*Artículo 26***Términos de la autorización de comercialización en circunstancias excepcionales**

1. En las circunstancias excepcionales contempladas en el artículo 25, podrá concederse una autorización de comercialización siempre que el titular de la autorización de comercialización cumpla uno o varios de los siguientes requisitos:

- a) introducir condiciones o restricciones, en particular relativas a la seguridad del medicamento veterinario;
- b) informar a las autoridades competentes o a la Agencia, según corresponda, de todo acontecimiento adverso relacionado con la utilización del medicamento veterinario;
- c) realizar estudios posautorización.

2. Cuando un medicamento veterinario haya obtenido una autorización de comercialización de conformidad con el presente artículo, el resumen de las características del medicamento indicará claramente que solo se ha efectuado una evaluación limitada de la calidad, la seguridad o la eficacia debido a la falta de datos globales sobre estas.

*Artículo 27***Validez de una autorización de comercialización en circunstancias excepcionales y procedimiento para su reexamen**

1. No obstante lo dispuesto en el artículo 5, apartado 2, la autorización de comercialización en circunstancias excepcionales tendrá una validez de un año.

2. Antes de que expire el período de validez de un año contemplado en el apartado 1 del presente artículo, las autorizaciones de comercialización concedidas con arreglo a los artículos 25 y 26 se reexaminarán sobre la base de una solicitud del titular de la autorización de comercialización. Dicha solicitud incluirá una evaluación actualizada de la relación beneficio-riesgo.

▼B

3. En circunstancias excepcionales, el titular de una autorización de comercialización presentará una solicitud de reexamen a la autoridad competente que haya concedido la autorización o a la Agencia, según corresponda, como mínimo tres meses antes de que expire el período de validez de un año contemplado en el apartado 1. La solicitud de reexamen demostrará que las circunstancias excepcionales relacionadas con la sanidad animal o la salud pública siguen vigentes.

4. Cuando se haya presentado una solicitud de reexamen, la autorización de comercialización seguirá siendo válida hasta que la autoridad competente o la Comisión, según corresponda, adopten una decisión sobre la solicitud.

5. La autoridad competente o la Agencia, según corresponda, evaluará la solicitud.

Sobre la base de esa evaluación, si la relación beneficio-riesgo sigue siendo positiva, la autoridad competente o la Comisión, según corresponda, prorrogará la validez de la autorización de comercialización por un año.

6. La autoridad competente o la Comisión, según corresponda, podrá, en cualquier momento, conceder una autorización de comercialización sin límite temporal a un medicamento veterinario autorizado con arreglo a los artículos 25 y 26, siempre que el titular de la autorización de comercialización presente la documentación que faltaba sobre calidad, seguridad o eficacia a la que se refiere el artículo 25.

Sección 7

Examen de las solicitudes y fundamento para la concesión de autorizaciones de comercialización

Artículo 28

Examen de las solicitudes

1. La Agencia o la autoridad competente, según corresponda, a la que se haya presentado la solicitud de conformidad con el artículo 6 deberá:

- a) verificar que los datos presentados cumplan los requisitos establecidos en el artículo 8;
- b) evaluar el medicamento veterinario a la vista de la documentación aportada sobre su calidad, seguridad y eficacia;
- c) elaborar una conclusión sobre la relación beneficio-riesgo del medicamento veterinario.

2. Durante el proceso de examen de las solicitudes de autorización de comercialización de medicamentos veterinarios que contengan o consistan en organismos modificados genéticamente, mencionados en el artículo 8, apartado 5, del presente Reglamento, la Agencia mantendrá las consultas necesarias con las entidades establecidas por la Unión o por los Estados miembros de conformidad con la Directiva 2001/18/CE.



Artículo 29

Peticiones a laboratorios durante el examen de las solicitudes

1. La Agencia o la autoridad competente, según corresponda, que examine la solicitud podrá exigir al solicitante que facilite al laboratorio de referencia de la Unión Europea, a un laboratorio oficial de control de medicamentos o a un laboratorio designado por un Estado miembro a tal efecto las muestras necesarias para:

- a) someter a prueba el medicamento veterinario, sus materiales de partida y, en caso necesario, los productos intermedios u otros componentes, a fin de asegurarse de que los métodos de control empleados por el fabricante y descritos en los documentos de solicitud son satisfactorios;
- b) verificar que, en lo que respecta a los medicamentos veterinarios para animales productores de alimentos, el método analítico de detección propuesto por el solicitante a efectos de las pruebas de eliminación de residuos es satisfactorio y adecuado para usarlo a fin de revelar la presencia de niveles de residuos, en particular los que superen el límite máximo de residuos del principio activo establecido por la Comisión de conformidad con lo dispuesto en el Reglamento (CE) n.º 470/2009, y para efectuar controles oficiales de animales y productos de origen animal de conformidad con el Reglamento (UE) 2017/625.

2. Los plazos establecidos en los artículos 44, 47, 49, 52 y 53 quedarán suspendidos hasta que se hayan facilitado las muestras solicitadas de conformidad con el apartado 1 del presente artículo.

Artículo 30

Información sobre los fabricantes en terceros países

La autoridad competente o la Agencia, según corresponda, a la que se haya presentado la solicitud con arreglo al artículo 6 comprobará, a través del procedimiento establecido en los artículos 88, 89 y 90, que los fabricantes de medicamentos veterinarios de terceros países están capacitados para fabricar el medicamento veterinario de que se trate o efectuar las pruebas de control de conformidad con los métodos descritos en la documentación presentada en apoyo de la solicitud con arreglo al artículo 8, apartado 1. Una autoridad competente o a la Agencia, según corresponda, podrá solicitar a la autoridad competente de que se trate que presente información que confirme que los fabricantes de medicamentos veterinarios están capacitados para llevar a cabo las actividades contempladas en el presente artículo.

Artículo 31

Información adicional del solicitante

La Agencia o la autoridad competente, según corresponda, a la que se haya presentado la solicitud con arreglo al artículo 6, informará al solicitante si la documentación presentada en apoyo de la solicitud es insuficiente. La autoridad competente o la Agencia, según corresponda, instará al solicitante a que facilite información adicional en un plazo determinado. En tal caso, los plazos establecidos en los artículos 44, 47, 49, 52 y 53 quedarán suspendidos hasta que se haya facilitado la información adicional.



Artículo 32

Retirada de las solicitudes

1. Un solicitante podrá retirar su solicitud de autorización de comercialización presentada ante una autoridad competente o a la Agencia, según corresponda, en cualquier momento antes de que haya sido adoptada la decisión a que se refieren los artículos 44, 47, 49, 52 o 53.
2. En caso de que un solicitante retire su solicitud de autorización presentada a una autoridad competente o la Agencia, según corresponda, antes de que haya concluido el examen de la solicitud a que se refiere el artículo 28, el solicitante comunicará los motivos a la Agencia o a la autoridad competente, según corresponda, a la que haya presentado la solicitud con arreglo al artículo 6.
3. La autoridad competente o a la Agencia, según corresponda, hará pública la información de que la solicitud se ha retirado, junto con el informe o con el dictamen, según corresponda, si ya ha sido elaborado, una vez eliminada cualquier información comercial confidencial.

Artículo 33

Resultado de la evaluación

1. La autoridad competente o la Agencia, según corresponda, que examine la solicitud de conformidad con el artículo 28, elaborará, respectivamente, un informe de evaluación o un dictamen. En caso de evaluación favorable, dicho informe de evaluación o dictamen incluirá los siguientes elementos:
 - a) un resumen de las características del medicamento que contenga la información establecida en el artículo 35;
 - b) información detallada de las condiciones o restricciones que deban imponerse al suministro o al uso seguro y efectivo del medicamento veterinario de que se trate, incluida la clasificación del medicamento veterinario, de conformidad con el artículo 34;
 - c) el texto de la etiqueta y del prospecto a que se refieren los artículos 10 a 14.
2. En el caso de evaluación desfavorable, el informe de evaluación o el dictamen contemplados en el apartado 1 incluirá la justificación de sus conclusiones.

Artículo 34

Clasificación de los medicamentos veterinarios

1. La autoridad competente o la Comisión, según corresponda, que conceda la autorización de comercialización contemplada en el artículo 5, apartado 1, clasificará los siguientes medicamentos veterinarios como sujetos a prescripción veterinaria:
 - a) los medicamentos veterinarios que contengan estupefacientes o sustancias psicotrópicas, o sustancias utilizadas con frecuencia en la fabricación ilícita de dichos estupefacientes o sustancias, incluidos los cubiertos por la Convención única de las Naciones Unidas sobre Estupefacientes de 1961, enmendada por el Protocolo de 1972, y el Convenio de las Naciones Unidas sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971, la Convención de las Naciones Unidas contra el Tráfico Ilícito de Estupefacientes y Sustancias Psicotrópicas de 1988 o por la legislación de la Unión en materia de precursores de drogas;

▼B

- b) los medicamentos veterinarios para animales productores de alimentos;
- c) los antimicrobianos veterinarios;
- d) los medicamentos veterinarios destinados al tratamiento de procesos patológicos que exijan un diagnóstico previo preciso, o cuyo uso pueda tener efectos que impidan o interfieran con posteriores medidas diagnósticas o terapéuticas;
- e) los medicamentos veterinarios utilizados para la eutanasia de animales;
- f) los medicamentos veterinarios que contengan un principio activo que esté autorizado en la Unión desde hace menos de cinco años;
- g) los medicamentos veterinarios inmunológicos;
- h) sin perjuicio de lo dispuesto en la Directiva 96/22/CE del Consejo ⁽⁵⁾, los medicamentos veterinarios que contengan principios activos de efecto hormonal o tireostático o sustancias β -agonistas.

2. La autoridad competente o la Comisión, según corresponda, podrá, no obstante lo dispuesto en el apartado 1 del presente artículo, clasificar un medicamento veterinario como sujeto a prescripción veterinaria si está clasificado como estupefaciente con arreglo al Derecho nacional o si el resumen de las características del medicamento a que se refiere el artículo 35 señala precauciones especiales.

3. No obstante lo dispuesto en el apartado 1, la autoridad competente o la Comisión, según corresponda, podrá, excepto en lo que respecta a los medicamentos veterinarios contemplados en el apartado 1, letras a), c), e) y h), clasificar un medicamento veterinario como no sujeto a prescripción veterinaria si se cumplen todas las condiciones siguientes:

- a) la administración del medicamento veterinario está limitada a formas farmacéuticas que no exigen conocimientos o habilidades particulares;
- b) el medicamento veterinario no entraña ningún riesgo directo o indirecto, incluso si se administra incorrectamente, para el animal o animales tratados o para otros animales, las personas que lo administran o el medio ambiente;
- c) el resumen de las características del medicamento veterinario no contiene ninguna advertencia de posibles acontecimientos adversos graves derivados de su uso correcto;
- d) ni el medicamento veterinario ni otro producto que contenga el mismo principio activo han sido previamente objeto de informes frecuentes de acontecimientos adversos;
- e) el resumen de las características del medicamento no hace referencia a contraindicaciones relacionadas con la utilización del medicamento en cuestión en combinación con otros medicamentos veterinarios utilizados comúnmente sin prescripción;

⁽⁵⁾ Directiva 96/22/CE del Consejo, de 29 de abril de 1996, por la que se prohíbe utilizar determinadas sustancias de efecto hormonal y tirostático y sustancias β -agonistas en la cría de ganado y por la que se derogan las Directivas 81/602/CEE, 88/146/CEE y 88/299/CEE (DO L 125 de 23.5.1996, p. 3).

▼B

- f) no existe riesgo alguno para la salud pública con respecto a los residuos en alimentos obtenidos de animales tratados, incluso en caso de que el medicamento veterinario se use incorrectamente;
- g) no existe riesgo alguno para la salud pública ni la sanidad animal con respecto al desarrollo de resistencia a determinadas sustancias, incluso en caso de que el medicamento veterinario que las contenga se use incorrectamente.

*Artículo 35***Resumen de las características del medicamento**

1. El resumen de las características del medicamento a que se refiere el artículo 33, apartado 1, letra a), contendrá la siguiente información, en el orden que se indica a continuación:

- a) la denominación del medicamento veterinario, seguida de su concentración y su forma farmacéutica, y, en su caso, una lista de las denominaciones del medicamento veterinario, como se haya autorizado en distintos Estados miembros;
- b) la composición cualitativa y cuantitativa del principio o principios activos y la composición cualitativa de los excipientes y otros componentes, indicando sus denominaciones comunes o descripciones químicas y su composición cuantitativa, en caso de que dicha información sea esencial para una buena administración del medicamento veterinario;
- c) información clínica:
 - i) especies de destino,
 - ii) indicaciones de uso para cada una de las especies de destino,
 - iii) contraindicaciones,
 - iv) advertencias especiales,
 - v) precauciones especiales de uso, incluidas las precauciones especiales para una utilización segura en las especies de destino, las precauciones especiales que deba tomar la persona que administre el medicamento a los animales y las precauciones especiales para la protección del medio ambiente,
 - vi) frecuencia y gravedad de los acontecimientos adversos,
 - vii) uso durante la gestación, lactancia o puesta,
 - viii) interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción,
 - ix) vía de administración y dosificación,
 - x) síntomas de sobredosis, así como, cuando corresponda, procedimientos de urgencia y antídotos para tales casos,
 - xi) restricciones especiales de uso,

▼B

- xii) condiciones especiales de uso, incluidas las restricciones del uso de antimicrobianos y medicamentos veterinarios antiparasitarios con el fin de limitar el riesgo de resistencias,
 - xiii) cuando sean de aplicación, tiempos de espera, aunque sean iguales a cero;
- d) la siguiente información farmacológica:
- i) Código Anatómico Terapéutico Químico Veterinario («código ATC-VET»),
 - ii) farmacodinámica,
 - iii) farmacocinética.
- En el caso de un medicamento veterinario inmunológico, en lugar de los incisos (i), (ii) y (iii), información inmunológica;
- e) datos farmacéuticos:
- i) principales incompatibilidades,
 - ii) período de validez, en su caso tras la reconstitución del medicamento o cuando se abra por primera vez el acondicionamiento primario,
 - iii) precauciones especiales de almacenamiento,
 - iv) naturaleza y composición del acondicionamiento primario,
 - v) obligación de utilizar los sistemas de retirada de medicamentos veterinarios para eliminar los medicamentos veterinarios no utilizados o los residuos derivados de su uso y, en su caso, de las precauciones adicionales para la eliminación de residuos peligrosos de medicamentos veterinarios no utilizados o de residuos derivados de su uso;
- f) el nombre del titular de la autorización de comercialización;
- g) el número o números de autorización de comercialización;
- h) la fecha de la primera autorización de comercialización;
- i) la fecha de la última revisión del resumen de las características del medicamento;
- j) en su caso, en relación con los medicamentos veterinarios contemplados en los artículos 23 o 25, la indicación:
- i) «autorización de comercialización concedida para un mercado limitado y evaluación basada por consiguiente en requisitos de documentación adaptados», o
 - ii) «autorización de comercialización concedida en circunstancias excepcionales y evaluación basada por consiguiente en requisitos de documentación adaptados»;
- k) la información sobre los sistemas de recogida contemplados en el artículo 117 aplicables al medicamento veterinario de que se trate;
- l) la clasificación del medicamento veterinario a que se refiere el artículo 34 para cada Estado miembro en el que está autorizado.

▼B

2. En el caso de medicamentos veterinarios genéricos, podrán omitirse las partes del resumen de las características del medicamento veterinario de referencia relativas a indicaciones o formas farmacéuticas que estén protegidas por el Derecho de patentes en un Estado miembro en el momento de la introducción en el mercado del medicamento veterinario genérico.

*Artículo 36***Decisiones de concesión de autorizaciones de comercialización**

1. Las decisiones de concesión de autorizaciones de comercialización contempladas en el artículo 5, apartado 1, se adoptarán sobre la base de los documentos elaborados con arreglo al artículo 33, apartado 1, y establecerán cualesquiera condiciones a las que se supedita la introducción en el mercado del medicamento veterinario y el resumen de las características del medicamento (en lo sucesivo, «términos de la autorización de comercialización»).

2. Si la solicitud se refiere a un medicamento veterinario antimicrobiano, la autoridad competente o la Comisión, según corresponda, podrá exigir al titular de la autorización de comercialización que realice estudios posautorización a fin de garantizar que la relación beneficio-riesgo sigue siendo positiva habida cuenta del desarrollo potencial de resistencia a los antimicrobianos.

*Artículo 37***Decisiones de denegación de autorizaciones de comercialización**

1. Las decisiones de denegación de autorizaciones de comercialización a que se refiere el artículo 5, apartado 1, se adoptarán sobre la base de los documentos elaborados de conformidad con el artículo 33, apartado 1, y estarán debidamente justificadas e incluirán los motivos de la denegación.

2. Una autorización de comercialización será denegada si se cumple cualquiera de las condiciones siguientes:

- a) la solicitud no es conforme con el presente capítulo;
- b) la relación beneficio-riesgo del medicamento veterinario es negativa;
- c) el solicitante no ha aportado suficiente información sobre la calidad, la seguridad o la eficacia del medicamento veterinario;
- d) el medicamento veterinario es un medicamento veterinario antimicrobiano presentado para su uso como promotor del rendimiento, para fomentar el crecimiento o aumentar el rendimiento de los animales tratados;
- e) el tiempo de espera propuesto no es suficientemente largo para garantizar la inocuidad de los alimentos o no se justifica suficientemente;
- f) el riesgo para la salud pública en caso de desarrollo de resistencias a los antimicrobianos o a los antiparasitarios supera los beneficios del medicamento veterinario para la sanidad animal;

▼B

- g) el solicitante no ha aportado pruebas suficientes de la eficacia en las especies de destino;
- h) la composición cualitativa o cuantitativa del medicamento veterinario no responde a lo declarado en la solicitud;
- i) no han abordado suficientemente los riesgos para la salud pública, la sanidad animal o el medio ambiente; o
- j) el principio activo en el medicamento veterinario cumple los criterios para ser considerado persistente, bioacumulable y tóxico, o muy persistente y muy bioacumulable, y el medicamento veterinario está destinado a utilizarse en animales productores de alimentos, a menos que se demuestre que el principio activo es esencial para prevenir o controlar un grave peligro para la sanidad animal.

3. Se denegará la autorización de comercialización de un medicamento veterinario antimicrobiano si este está reservado para el tratamiento de determinadas infecciones en las personas, con arreglo a lo dispuesto en el apartado 5.

4. La Comisión adoptará actos delegados con arreglo al artículo 147 a fin de completar el presente Reglamento mediante el establecimiento de criterios para la designación de los antimicrobianos que estén reservados para el tratamiento de determinadas infecciones en las personas, con el fin de preservar la eficacia de dichos antimicrobianos.

5. La Comisión, mediante actos de ejecución, designará los antimicrobianos o grupos de antimicrobianos reservados para el tratamiento de determinadas infecciones en las personas. Dichos actos de ejecución se adoptarán de conformidad con el procedimiento de examen a que se refiere el artículo 145, apartado 2.

6. La Comisión, al adoptar los actos contemplados en los apartados 4 y 5, tendrá en cuenta los dictámenes científicos de la Agencia, la EFSA y otras agencias pertinentes de la Unión.

Sección 8

Protección de la documentación técnica

Artículo 38

Protección de la documentación técnica

1. Sin perjuicio de los requisitos y obligaciones establecidos en la Directiva 2010/63/UE, la documentación técnica sobre calidad, seguridad y eficacia presentada inicialmente con vistas a obtener una autorización de comercialización o una modificación de autorización de comercialización no será utilizada como referencia por otros solicitantes de autorización o modificación para un medicamento veterinario a menos que:

- a) haya transcurrido el período de protección de la documentación técnica establecido en los artículos 39 y 40 del presente Reglamento, o vaya a transcurrir en menos de dos años;
- b) los solicitantes hayan obtenido el consentimiento por escrito en forma de carta de acceso a dicha documentación.

2. La protección de la documentación técnica tal como se establece en el apartado 1 (en lo sucesivo, «protección de la documentación técnica»), se aplicará también a los Estados miembros en los que el medicamento veterinario no esté autorizado o haya dejado de estarlo.

▼B

3. La autorización de comercialización o modificación de términos que difiera de la autorización de comercialización concedida previamente al mismo titular de la autorización de comercialización únicamente en lo que atañe a especies de destino, concentración, formas farmacéuticas, vías de administración o presentaciones se considerará la misma autorización de comercialización concedida previamente al mismo titular de la autorización de comercialización a efectos de la aplicación de las normas de protección de la documentación técnica.

*Artículo 39***Períodos de protección de la documentación técnica**

1. El período de protección de la documentación técnica será de:
 - a) diez años, en el caso de los medicamentos veterinarios para bovinos, ovinos destinados a la producción de carne, porcinos, pollos, perros y gatos;
 - b) catorce años, en el caso de los medicamentos veterinarios antimicrobianos para bovinos, ovinos destinados a la producción de carne, porcinos, pollos, perros y gatos que contengan un principio activo antimicrobiano que no fuera un principio activo de un medicamento veterinario autorizado dentro de la Unión en la fecha de presentación de la solicitud;
 - c) dieciocho años, en el caso de los medicamentos veterinarios para las abejas;
 - d) catorce años, en el caso de los medicamentos veterinarios para especies animales distintas de las contempladas en las letras a) y c).
2. La protección de la documentación técnica se aplicará a partir del día en que se haya concedido la autorización de comercialización del medicamento veterinario con arreglo al artículo 5, apartado 1.

*Artículo 40***Prolongación y períodos adicionales de protección de la documentación técnica**

1. Cuando se conceda la primera autorización de comercialización para más de una especie animal mencionada en el artículo 39, apartado 1, letras a) o b), o se autorice, de conformidad con el artículo 67, una modificación que amplíe la autorización de comercialización a otra especie mencionada en el artículo 39, apartado 1, letras a) o b), el período de protección establecido en el artículo 39 se prolongará un año para cada especie de destino adicional, a condición de que, en caso de modificación, la solicitud haya sido presentada como mínimo tres años antes de la expiración del período de protección establecido en el artículo 39, apartado 1, letras a) o b).
2. Cuando se conceda la primera autorización de comercialización para más de una especie animal mencionada en el artículo 39, apartado 1, letra d), o se autorice, de conformidad con el artículo 67, una modificación que amplíe la autorización de comercialización a otra especie animal no mencionada en el artículo 39, apartado 1, letra a), el período de protección establecido en el artículo 39 se prolongará cuatro años, a condición de que, en caso de modificación, la solicitud haya sido presentada como mínimo tres años antes de la expiración del período de protección establecido en el artículo 39, apartado 1, letra d).
3. El período de protección de la documentación técnica previsto en el artículo 39 de la primera autorización de comercialización, prolongado por nuevos períodos de protección a raíz de modificaciones o nuevas autorizaciones pertenecientes a la misma autorización de comercialización no excederá de dieciocho años.

▼B

4. Cuando el solicitante de una autorización de comercialización de un medicamento veterinario o de una modificación de los términos de una autorización de comercialización presente una solicitud, con arreglo a lo dispuesto en el Reglamento (CE) n.º 470/2009, relativa a la fijación de un límite máximo de residuos, junto con pruebas de seguridad y de residuos y estudios preclínicos y ensayos clínicos, durante el procedimiento de solicitud, otros solicitantes no se referirán a los resultados de tales pruebas, estudios y ensayos para fines comerciales durante un período de cinco años a partir de la concesión de la autorización de comercialización para la que se efectuaron. La prohibición de utilizar dichos resultados no se aplicará, en la medida en que los demás solicitantes hayan obtenido una carta de acceso a tales pruebas, estudios y ensayos.

5. Cuando una modificación de los términos de la autorización de comercialización aprobada de conformidad con el artículo 67 implique un cambio en la forma farmacéutica, la vía de administración o la dosificación, que, según la evaluación de la Agencia o las autoridades competentes mencionadas en el artículo 66, ha demostrado:

- a) una reducción de la resistencia a los antimicrobianos o antiparasitarios; o
- b) una mejora de la relación beneficio-riesgo del medicamento veterinario,

los resultados de los estudios preclínicos o ensayos clínicos en cuestión gozarán de cuatro años de protección.

La prohibición de utilizar dichos resultados no se aplicará, en la medida en que los demás solicitantes hayan obtenido una carta de acceso a dichos estudios y ensayos.

*Artículo 41***Derechos relativos a las patentes**

La realización de las pruebas, estudios y ensayos necesarios para solicitar una autorización de comercialización con arreglo al artículo 18 no se considerarán contrarios a los derechos relativos a las patentes ni a los certificados complementarios de protección para medicamentos veterinarios y medicamentos de uso humano.

*CAPÍTULO III***PROCEDIMIENTOS APLICABLES A LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN****Sección 1****Autorizaciones de comercialización válidas en toda la Unión («autorizaciones de comercialización centralizadas»)***Artículo 42***Ámbito de aplicación del procedimiento centralizado de autorización de comercialización**

1. Las autorizaciones de comercialización centralizadas serán válidas en toda la Unión.

▼B

2. Se aplicará el procedimiento centralizado de autorización de comercialización respecto a los siguientes medicamentos veterinarios:

- a) los medicamentos veterinarios desarrollados mediante uno de los siguientes procesos biotecnológicos:
 - i) técnica del ADN recombinante,
 - ii) expresión controlada de codificación de genes para las proteínas biológicamente activas en procariotas y eucariotas, incluidas las células de mamífero transformadas,
 - iii) métodos del hibridoma y del anticuerpo monoclonal;
- b) los medicamentos veterinarios destinados principalmente al uso como promotores del rendimiento a fin de fomentar el crecimiento o aumentar el rendimiento de los animales tratados;
- c) los medicamentos veterinarios que contengan un principio activo que no haya sido autorizado como medicamento veterinario en la Unión en la fecha de la presentación de la solicitud;
- d) los medicamentos veterinarios biológicos que contengan o consistan en células o tejidos alogénicos obtenidos mediante ingeniería;
- e) los medicamentos veterinarios para nuevas terapias.

3. Las letras d) y e) del apartado 2 no se aplicarán a los medicamentos veterinarios que consistan exclusivamente en componentes sanguíneos.

4. En el caso de medicamentos veterinarios distintos de los contemplados en el apartado 2, podrá concederse una autorización de comercialización centralizada en caso de que no se haya concedido otra autorización de comercialización para el mismo medicamento veterinario en la Unión.

Artículo 43

Solicitud de autorización de comercialización centralizada

1. Las solicitudes de autorizaciones de comercialización centralizadas se presentarán a la Agencia. Irán acompañadas del pago a la Agencia de la tasa de examen de la solicitud.

2. La solicitud de autorización de comercialización centralizada de un medicamento veterinario indicará una denominación única para el medicamento veterinario que vaya a utilizarse en toda la Unión.

Artículo 44

Procedimiento centralizado de autorización de comercialización

1. La Agencia evaluará la solicitud contemplada en el artículo 43. La Agencia preparará, como resultado de la evaluación, un dictamen que contenga la información contemplada en el artículo 33.

2. La Agencia emitirá el dictamen a que se refiere el apartado 1 dentro de los doscientos diez días siguientes a la recepción de una solicitud válida. Excepcionalmente, cuando se exijan conocimientos especializados, este plazo podrá prorrogarse en un máximo de noventa días.

▼B

3. Cuando se presente una solicitud de autorización de comercialización relativa a medicamentos veterinarios de especial interés, particularmente desde el punto de vista de la sanidad animal y la innovación terapéutica, el solicitante podrá pedir un procedimiento acelerado de evaluación. Dicha solicitud estará debidamente motivada. Si la Agencia acepta la solicitud, el plazo de doscientos diez días se reducirá a ciento cincuenta días.
4. La Agencia transmitirá el dictamen al solicitante. En un plazo de quince días a partir de la recepción del dictamen, el solicitante podrá avisar por escrito a la Agencia de su intención de pedir un reexamen del mismo. En tal caso se aplicará el artículo 45.
5. Cuando el solicitante no haya avisado por escrito de conformidad con el apartado 4, la Agencia, sin dilación indebida, transmitirá su dictamen a la Comisión.
6. La Comisión podrá pedir aclaraciones a la Agencia en relación con el contenido del dictamen, en cuyo caso la Agencia responderá a esta petición en un plazo de noventa días.
7. El solicitante presentará a la Agencia las traducciones necesarias del resumen de las características del medicamento, del prospecto y del etiquetado de conformidad con el artículo 7, en el plazo señalado por la Agencia, pero a más tardar en la fecha en que el proyecto de decisión se transmita a las autoridades competentes de conformidad con el apartado 8 del presente artículo.
8. En un plazo de quince días a partir de la recepción del dictamen de la Agencia, la Comisión preparará un proyecto de decisión respecto de la solicitud. Cuando un proyecto de decisión prevea la concesión de una autorización de comercialización, incluirá el dictamen de la Agencia preparado de conformidad con el apartado 1. En caso de que el proyecto de decisión difiera del dictamen de la Agencia, la Comisión adjuntará una motivación detallada de las diferencias. La Comisión transmitirá el proyecto de decisión a las autoridades competentes de los Estados miembros y al solicitante.
9. La Comisión, mediante actos de ejecución, adoptará una decisión por la que se conceda o deniegue una autorización de comercialización centralizada, de conformidad con la presente sección y sobre la base del dictamen de la Agencia. Dichos actos de ejecución se adoptarán de conformidad con el procedimiento de examen a que se refiere el artículo 145, apartado 2.
10. La Agencia publicará su dictamen, una vez eliminada cualquier información comercial confidencial.

*Artículo 45***Reexamen del dictamen de la Agencia**

1. En caso de que el solicitante solicite un reexamen del dictamen de la Agencia con arreglo al artículo 44, apartado 4, dicho solicitante transmitirá a la Agencia los motivos detallados de esta solicitud en un plazo de sesenta días a partir de la recepción del dictamen.
2. En un plazo de noventa días a partir de la recepción de los motivos detallados de la solicitud, la Agencia reexaminará su dictamen. Las conclusiones alcanzadas y la motivación de dichas conclusiones se adjuntarán a su dictamen y formarán parte integrante de este.
3. En un plazo de quince días a partir del reexamen de su dictamen, la Agencia transmitirá su dictamen a la Comisión y al solicitante.

▼B

4. Tras el procedimiento establecido en el apartado 3 del presente artículo, se aplicará el artículo 44, apartados 6 a 10.

Sección 2**Autorizaciones de comercialización válidas en un único Estado miembro («autorizaciones nacionales de comercialización»)***Artículo 46***Ámbito de aplicación de la autorización nacional de comercialización**

1. Las solicitudes de autorización nacional de comercialización se presentarán a la autoridad competente del Estado miembro para el que se solicita la autorización. La autoridad competente concederá la autorización nacional de comercialización con arreglo a la presente sección y a las disposiciones nacionales aplicables. Una autorización nacional de comercialización solo será válida en el Estado miembro de la autoridad competente que la haya concedido.

2. No se concederán autorizaciones nacionales de comercialización para medicamentos veterinarios que entren en el ámbito de aplicación del artículo 42, apartado 2, o para los que se haya concedido una autorización nacional de comercialización, o para los que esté pendiente una solicitud de autorización nacional de comercialización en otro Estado miembro en el momento de la solicitud.

*Artículo 47***Procedimiento de autorización nacional de comercialización**

1. El procedimiento para la concesión o la denegación de una autorización nacional de comercialización de un medicamento veterinario se completará dentro de un máximo de doscientos diez días a partir de la presentación de la solicitud válida.

2. La autoridad competente preparará un informe de evaluación que contenga la información contemplada en el artículo 33.

3. La autoridad competente publicará el informe de evaluación, una vez eliminada cualquier información comercial confidencial.

Sección 3**Autorizaciones de comercialización válidas en varios Estados miembros («autorizaciones de comercialización descentralizadas»)***Artículo 48***Ámbito de aplicación de la autorización de comercialización descentralizada**

1. Las autorizaciones de comercialización descentralizadas serán concedidas por las autoridades competentes de los Estados miembros en los que el solicitante trata de obtener una autorización de comercialización (en lo sucesivo, «Estados miembros interesados»), con arreglo a la presente sección. Dichas autorizaciones de comercialización descentralizadas serán válidas en esos Estados miembros.

▼B

2. No se concederán autorizaciones de comercialización descentralizadas para medicamentos veterinarios para los que se haya concedido una autorización nacional de comercialización, o para los que esté pendiente una autorización de comercialización en el momento de la solicitud de autorización de comercialización descentralizada, o que entren en el ámbito de aplicación del artículo 42, apartado 2.

*Artículo 49***Procedimiento descentralizado de autorización de comercialización**

1. Toda solicitud de autorización de comercialización descentralizadas se presentará a la autoridad competente del Estado miembro elegido por el solicitante para preparar un informe de evaluación y actuar de conformidad con la presente sección (en lo sucesivo, «Estado miembro de referencia») y a las autoridades competentes de los demás Estados miembros interesados.

2. La solicitud incluirá una lista de los Estados miembros interesados.

3. Si el solicitante indica que uno o varios de los Estados miembros interesados ya no deberán ser considerados como tales, las autoridades competentes de dichos Estados miembros facilitarán a la autoridad competente del Estado miembro de referencia y a las autoridades competentes de los demás Estados miembros interesados cualquier información que consideren pertinente con respecto a la retirada de la solicitud.

4. En un plazo de ciento veinte días a partir de la recepción de una solicitud válida, la autoridad competente del Estado miembro de referencia elaborará un informe de evaluación que contenga la información contemplada en el artículo 33, y lo remitirán a las autoridades competentes de los Estados miembros interesados y al solicitante.

5. En un plazo de noventa días a partir de la recepción del informe de evaluación a que se refiere el apartado 4, las autoridades competentes de los Estados miembros interesados examinarán el informe e informarán a la autoridad competente del Estado miembro de referencia de si tienen objeciones a este alegando que el medicamento veterinario presentaría un riesgo potencial grave para la salud humana o la sanidad animal o para el medio ambiente. La autoridad competente del Estado miembro de referencia transmitirá el informe de evaluación resultante de dicho examen a las autoridades competentes de los Estados miembros interesados y al solicitante.

6. A petición de la autoridad competente del Estado miembro de referencia o de la autoridad competente de cualquier Estado miembro interesado, se convocará al Grupo de Coordinación para examinar el informe de evaluación en el plazo contemplado en el apartado 5.

7. En caso de que el informe de evaluación sea favorable y de que ninguna autoridad competente haya comunicado a la autoridad competente del Estado miembro de referencia una objeción al respecto, según lo establecido en el apartado 5, la autoridad competente del Estado miembro de referencia hará constar que hay un acuerdo, concluirá el procedimiento e informará al respecto, sin dilación indebida, al solicitante y a las autoridades competentes de todos los Estados miembros. Las autoridades competentes de los Estados miembros interesados concederán una autorización de comercialización de conformidad con el informe de evaluación en un plazo de treinta días a partir de la recepción de la información relativa al acuerdo por parte de la autoridad competente del Estado miembro de referencia y de las traducciones completas del resumen de las características del medicamento, del etiquetado y del prospecto por parte del solicitante.

▼B

8. En caso de que el informe de evaluación sea desfavorable y de que ninguna de las autoridades competentes de los Estados miembros interesados haya comunicado a la autoridad competente del Estado miembro de referencia una objeción al respecto, según lo establecido en el apartado 5, la autoridad competente del Estado miembro de referencia hará constar que existe una negativa a conceder la autorización de comercialización, concluirá el procedimiento e informará al respecto, sin dilación indebida, al solicitante y a las autoridades competentes de todos los Estados miembros.

9. En caso de que una autoridad competente de un Estado miembro interesado informe a la autoridad competente del Estado miembro de referencia acerca de una objeción al informe de evaluación de conformidad con el apartado 5 del presente artículo, se aplicará el procedimiento a que se refiere el artículo 54.

10. Si, en cualquier fase de un procedimiento descentralizado de autorización de comercialización, la autoridad competente de un Estado miembro interesado invoca las razones contempladas en el artículo 110, apartado 1, para prohibir el medicamento veterinario, dicho Estado miembro ya no será considerado un Estado miembro interesado.

11. La autoridad competente del Estado miembro de referencia publicará el informe de evaluación, una vez eliminada cualquier información comercial confidencial.

*Artículo 50***Solicitud de reexamen del informe de evaluación presentada por el solicitante**

1. En un plazo de quince días a partir de la recepción del informe de evaluación contemplado en el artículo 49, apartado 5, el solicitante podrá avisar por escrito a la autoridad competente del Estado miembro de referencia de su solicitud de reexamen del informe de evaluación. En tal caso, el solicitante transmitirá a la autoridad competente del Estado miembro de referencia los motivos detallados de dicha solicitud en un plazo de sesenta días a partir de la recepción del citado informe de evaluación. La autoridad competente del Estado miembro de referencia transmitirá sin demora esa solicitud y los motivos detallados al Grupo de Coordinación.

2. En un plazo de sesenta días a partir de la recepción de los motivos detallados de la solicitud de reexamen del informe de evaluación, el Grupo de Coordinación reexaminará el informe de evaluación. Las conclusiones alcanzadas por el Grupo de Coordinación y la motivación de dichas conclusiones se adjuntará al informe de evaluación y formarán parte integrante de este.

3. En un plazo de quince días a partir del reexamen del informe de evaluación, la autoridad competente del Estado miembro de referencia transmitirá al solicitante el informe de evaluación.

4. Tras el procedimiento establecido en el apartado 3 del presente artículo, se aplicará el artículo 49, apartados 7, 8, 10 y 11.

*Sección 4***Reconocimiento mutuo de las autorizaciones nacionales de comercialización***Artículo 51***Alcance del reconocimiento mutuo de las autorizaciones nacionales de comercialización**

Una autorización nacional de comercialización de un medicamento veterinario, concedida de conformidad con el artículo 47, será reconocida en los demás Estados miembros con arreglo al procedimiento establecido en el artículo 52.

*Artículo 52***Procedimiento de reconocimiento mutuo de las autorizaciones nacionales de comercialización**

1. Toda solicitud de reconocimiento mutuo de una autorización nacional de comercialización se presentará a la autoridad competente del Estado miembro que haya concedido la autorización nacional de comercialización de conformidad con el artículo 47 (en lo sucesivo, «Estado miembro de referencia») y a las autoridades competentes de los Estados miembros donde el solicitante busca obtener una autorización de comercialización (en lo sucesivo, «Estados miembros interesados»).
2. En la solicitud de reconocimiento mutuo se enumerarán los Estados miembros interesados.
3. Deberá transcurrir un mínimo de seis meses entre la decisión por la que se concedió la autorización nacional de comercialización y la presentación de la solicitud de reconocimiento mutuo de dicha autorización nacional de comercialización.
4. Si el solicitante indica que uno o varios de los Estados miembros interesados ya no deberán ser considerados como tales, las autoridades competentes de dichos Estados miembros facilitarán a la autoridad competente del Estado miembro de referencia y a las autoridades competentes de los demás Estados miembros interesados cualquier información que consideren pertinente con respecto a la retirada de la solicitud.
5. En un plazo de noventa días a partir de la recepción de una solicitud de reconocimiento mutuo válida, la autoridad competente del Estado miembro de referencia elaborará un informe de evaluación actualizado que contenga la información contemplada en el artículo 33 sobre el medicamento veterinario y lo remitirá a las autoridades competentes de los Estados miembros interesados y al solicitante.
6. En un plazo de noventa días a partir de la recepción del informe de evaluación actualizado a que se refiere el apartado 5, las autoridades competentes de los Estados miembros interesados lo examinarán e informarán a la autoridad competente del Estado miembro de referencia de si tienen objeciones a este alegando que el medicamento veterinario presentaría un riesgo potencial grave para la salud humana o la sanidad animal o para el medio ambiente. La autoridad competente del Estado miembro de referencia transmitirá el informe de evaluación resultante de dicho examen a las autoridades competentes de los Estados miembros interesados y al solicitante.
7. A petición de la autoridad competente del Estado miembro de referencia o de la autoridad competente de cualquiera de los Estados miembros interesados, se convocará al Grupo de Coordinación para examinar el informe de evaluación actualizado en el plazo contemplado en el apartado 6.
8. En caso de que ninguna autoridad competente de un Estado miembro interesado haya comunicado a la autoridad competente del Estado miembro de referencia una objeción al informe de evaluación actualizado, según lo contemplado en el apartado 6, la autoridad competente del Estado miembro de referencia hará constar que hay un acuerdo, concluirá el procedimiento e informará al respecto, sin dilación indebida, al solicitante y a las autoridades competentes de todos los Estados miembros. Las autoridades competentes de los Estados miembros interesados otorgarán una autorización de comercialización de conformidad con el informe de evaluación actualizado en un plazo de treinta días a partir de la recepción de la información relativa al acuerdo por parte de la autoridad competente del Estado miembro de referencia así como de las traducciones completas del resumen de las características del medicamento, del etiquetado y del prospecto por parte del solicitante.

▼B

9. En caso de que una autoridad competente de un Estado miembro interesado informe a la autoridad competente del Estado miembro de referencia acerca de una objeción al informe de evaluación actualizado de conformidad con el apartado 6 del presente artículo, se aplicará el procedimiento a que se refiere el artículo 54.

10. Si, en cualquier fase del procedimiento de reconocimiento mutuo, la autoridad competente de un Estado miembro interesado invoca las razones contempladas en el artículo 110, apartado 1, para prohibir el medicamento veterinario, dicho Estado miembro ya no será considerado como Estado miembro interesado.

11. La autoridad competente del Estado miembro de referencia publicará el informe de evaluación, una vez eliminada cualquier información comercial confidencial.

Sección 5

Reconocimiento posterior en el procedimiento de reconocimiento mutuo y el procedimiento descentralizado de autorización de comercialización

Artículo 53

Reconocimiento posterior de autorizaciones de comercialización por parte de otros Estados miembros interesados

1. Tras completar un procedimiento descentralizado establecido en el artículo 49 o un procedimiento de reconocimiento mutuo establecido en el artículo 52 por el que se concede una autorización de comercialización, el titular de la autorización de comercialización podrá presentar una solicitud de autorización de comercialización del medicamento veterinario a las autoridades competentes de otros Estados miembros interesados y a la autoridad competente del Estado miembro de referencia a que se refiere el artículo 49 o 52, según corresponda, de conformidad con el procedimiento establecido en el presente artículo. Además de los datos a que se refiere el artículo 8, la solicitud incluirá los siguientes elementos:

- a) una lista de todas las decisiones de concesión, suspensión o revocación de autorizaciones de comercialización que se refieren al medicamento veterinario;
- b) información sobre las modificaciones introducidas desde la concesión de la autorización de comercialización por el procedimiento descentralizado establecido en el artículo 49, apartado 7, o por el procedimiento de reconocimiento mutuo establecido en el artículo 52, apartado 8;
- c) un informe resumido sobre los datos de farmacovigilancia.

2. La autoridad competente del Estado miembro de referencia a que se refiere el artículo 49 o 52, según corresponda, transmitirá en un plazo de sesenta días a las autoridades competentes de los otros Estados miembros interesados la decisión por la que se concede la autorización de comercialización y cualesquiera modificaciones de esta, dentro de ese plazo, elaborará y transmitirá un informe de evaluación actualizado relativo a dicha autorización de comercialización y dichas modificaciones, según corresponda, e informará de ello al solicitante.

3. La autoridad competente de cada otro Estado miembro interesado concederá una autorización de comercialización de conformidad con el informe de evaluación actualizado a que se refiere el apartado 2 en un plazo de sesenta días a partir de la recepción de los datos y de la información a que se refiere el apartado 1 y las traducciones completas del resumen de las características del medicamento, del etiquetado y del prospecto.

▼B

4. No obstante lo dispuesto en el apartado 3 del presente artículo, si la autoridad competente de otro Estado miembro interesado tiene motivos para denegar la autorización de comercialización alegando que el medicamento veterinario presentaría un riesgo potencial grave para la salud humana o la sanidad animal o para el medio ambiente, deberá, a más tardar en un plazo de sesenta días a partir de la recepción de los datos y de la información a que se refiere el apartado 1 así como el informe de evaluación actualizado a que se refiere el apartado 2 del presente artículo, formular sus objeciones y presentar una motivación detallada a la autoridad competente del Estado miembro de referencia a que se refiere el artículo 49 o 52, según corresponda, y a las autoridades competentes de los Estados miembros interesados, contempladas en dichos artículos, y al solicitante.

5. En el caso de las objeciones formuladas por la autoridad competente de otro Estado miembro interesado de conformidad con el apartado 4, la autoridad competente del Estado miembro de referencia emprenderá las medidas adecuadas a fin de lograr un acuerdo por lo que respecta a las objeciones formuladas. Las autoridades competentes del Estado miembro de referencia y del otro Estado miembro interesado se esforzarán en lo posible para llegar a un acuerdo sobre las medidas que deben adoptarse.

6. La autoridad competente del Estado miembro de referencia ofrecerá al solicitante la posibilidad de expresar, oralmente o por escrito, su punto de vista en lo que respecta a las objeciones formuladas por la autoridad competente de otro Estado miembro interesado.

7. En caso de que, a raíz de las medidas adoptadas por la autoridad competente del Estado miembro de referencia, se llegue a un acuerdo por parte de las autoridades competentes del Estado miembro de referencia y de los Estados miembros que ya hayan concedido una autorización de comercialización y de las autoridades competentes de los otros Estados miembros interesados, las autoridades competentes de los otros Estados miembros interesados concederán una autorización de comercialización con arreglo al apartado 3.

8. En caso de que la autoridad competente del Estado miembro de referencia no haya sido capaz de llegar a un acuerdo con las autoridades competentes de los Estados miembros interesados y de otros Estados miembros interesados, a más tardar en un plazo de sesenta días a partir de la fecha en la que se formularon las objeciones a que se refiere el apartado 4 del presente artículo, dicha autoridad competente remitirá la solicitud junto con el informe de evaluación actualizado a que se refiere el apartado 2 del presente artículo, y las objeciones de las autoridades competentes de los otros Estados miembros interesados al Grupo de Coordinación, de conformidad con el procedimiento de revisión establecido en el artículo 54.

Sección 6

Procedimiento de revisión

Artículo 54

Procedimiento de revisión

1. Si la autoridad competente de un Estado miembro interesado formula, de conformidad con el artículo 49, apartado 5, el artículo 52, apartado 6, el artículo 53, apartado 8, o el artículo 66, apartado 8, una objeción como se contempla en dichos artículos al informe de evaluación o al informe de evaluación actualizado, respectivamente, proporcionará

▼B

sin demora una motivación detallada de tales objeciones a la autoridad competente del Estado miembro de referencia, a las autoridades competentes de los Estados miembros interesados y al solicitante o al titular de la autorización de comercialización. La autoridad competente del Estado miembro de referencia remitirá inmediatamente los elementos de desacuerdo al Grupo de Coordinación.

2. La autoridad competente del Estado miembro de referencia adoptará, dentro del plazo de noventa días a partir de la recepción de la objeción, las medidas oportunas con el fin de lograr un acuerdo con respecto a la objeción formulada.

3. La autoridad competente del Estado miembro de referencia ofrecerá al solicitante o al titular de la autorización de comercialización la posibilidad de expresar oralmente o por escrito su punto de vista con respecto a la objeción formulada.

4. Cuando se alcance un acuerdo entre las autoridades competentes contempladas en el artículo 49, apartado 1, el artículo 52, apartado 1, el artículo 53, apartado 1, y el artículo 66, apartado 1, la autoridad competente del Estado miembro de referencia concluirá el procedimiento e informará de ello al solicitante o al titular de la autorización de comercialización. Las autoridades competentes de los Estados miembros interesados concederán o modificarán una autorización de comercialización.

5. Cuando las autoridades competentes contempladas en el artículo 49, apartado 1, el artículo 52, apartado 1, el artículo 53, apartado 1, y el artículo 66, apartado 1, alcancen un acuerdo por consenso para denegar la autorización de comercialización o para rechazar la modificación, la autoridad competente del Estado miembro de referencia dará por concluido el procedimiento e informará de ello al solicitante o al titular de la autorización de comercialización justificando debidamente la denegación o el rechazo. Posteriormente, las autoridades competentes de los Estados miembros interesados denegarán la autorización de comercialización o rechazarán la modificación.

6. Si no es posible alcanzar un acuerdo por consenso entre las autoridades competentes a que se refieren el artículo 49, apartado 1, el artículo 52, apartado 1, el artículo 53, apartado 1, y el artículo 66, apartado 1, el Grupo de Coordinación facilitará a la Comisión el informe de evaluación a que se refiere el artículo 49, apartado 5, el artículo 52, apartado 6, el artículo 53, apartado 2, y el artículo 66, apartado 3, respectivamente, junto con la información sobre los elementos de desacuerdo, a más tardar, en un plazo de noventa días a partir de la fecha en que se formuló la objeción a que se refiere el apartado 1 del presente artículo.

7. En un plazo de treinta días a partir de la recepción del informe y la información a que se refiere el apartado 6, la Comisión preparará un proyecto de decisión respecto de la solicitud. La Comisión transmitirá el proyecto de decisión a las autoridades competentes y al solicitante o al titular de la autorización de comercialización.

8. La Comisión podrá pedir aclaraciones a las autoridades competentes o a la Agencia. El plazo establecido en el apartado 7 se suspenderá hasta que se hayan facilitado las aclaraciones.

▼B

9. A efectos del procedimiento de reparto de trabajo con respecto a las modificaciones que exijan una evaluación de conformidad con el artículo 66, las referencias en el presente artículo a una autoridad competente del Estado miembro de referencia se entenderán hechas a una autoridad competente acordada de conformidad con el artículo 65, apartado 3, y las referencias hechas a los Estados miembros interesados se entenderán hechas a los Estados miembros de que se trate.

10. La Comisión, mediante actos de ejecución, adoptará una decisión por la que se conceda, modifique, deniegue o revoque una autorización de comercialización o se rechace una modificación. Dichos actos de ejecución se adoptarán de conformidad con el procedimiento de examen a que se refiere el artículo 145, apartado 2.

*CAPÍTULO IV***MEDIDAS POSTERIORES A LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN***Sección 1***Base de datos de la Unión sobre medicamentos***Artículo 55***Base de datos sobre medicamentos veterinarios**

1. La Agencia establecerá y, en colaboración con los Estados miembros, gestionará una base de datos de la Unión sobre medicamentos veterinarios (en lo sucesivo, «base de datos sobre medicamentos»).

2. La base de datos sobre medicamentos contendrá, como mínimo, la siguiente información:

a) en el caso de los medicamentos veterinarios autorizados en la Unión por la Comisión y por las autoridades competentes:

- i) la denominación del medicamento veterinario,
- ii) el principio activo o principios activos y la concentración del medicamento veterinario,
- iii) el resumen de las características del medicamento,
- iv) el prospecto,
- v) el informe de evaluación,
- vi) la lista de lugares donde se fabrica el medicamento veterinario, y
- vii) las fechas de introducción en el mercado, en un Estado miembro, del medicamento veterinario;

b) en el caso de los medicamentos veterinarios homeopáticos registrados con arreglo al capítulo V en la Unión por las autoridades competentes:

- i) la denominación del medicamento veterinario homeopático registrado,
- ii) el prospecto, y
- iii) las listas de lugares donde se fabrica el medicamento veterinario homeopático registrado;

c) los medicamentos veterinarios cuyo uso está permitido en un Estado miembro con arreglo al artículo 5, apartado 6;

▼B

d) el volumen anual de ventas, e información sobre la disponibilidad de cada medicamento veterinario.

3. La Comisión, mediante actos de ejecución, adoptará las medidas necesarias y disposiciones prácticas relativas a:

a) las especificaciones técnicas de la base de datos sobre medicamentos, incluido el mecanismo de intercambio electrónico de datos para los intercambios con los sistemas nacionales existentes y el formato para la presentación electrónica;

b) las disposiciones prácticas para el funcionamiento de la base de datos sobre medicamentos, en especial para garantizar la protección de información comercial confidencial así como la seguridad de los intercambios de información;

c) las especificaciones detalladas de la información que debe incluirse, actualizarse e intercambiarse en la base de datos sobre medicamentos y por quién;

d) los mecanismos de emergencia que deban aplicarse en caso de indisponibilidad de cualquiera de las funcionalidades de la base de datos sobre medicamentos;

e) cuando sea oportuno, los datos que deban incluirse en la base de datos sobre medicamentos además de la información a que se refiere el apartado 2 del presente artículo.

Dichos actos de ejecución se adoptarán de conformidad con el procedimiento de examen a que se refiere el artículo 145, apartado 2.

*Artículo 56***Acceso a la base de datos sobre medicamentos**

1. Las autoridades competentes, la Agencia y la Comisión tendrán pleno acceso a la información de la base de datos sobre medicamentos.

2. Los titulares de autorizaciones de comercialización tendrán pleno acceso a la información de la base de datos sobre medicamentos en lo que respecta a sus autorizaciones de comercialización.

3. El público en general tendrá acceso a la información de la base de datos sobre medicamentos, sin la posibilidad de modificar la información que figure en ella, en lo que respecta a la lista de los medicamentos veterinarios, el resumen de las características del medicamento, los prospectos y, tras la supresión de cualquier información comercial confidencial por la autoridad competente, los informes de evaluación.

*Sección 2***Recogida de datos por los Estados miembros y responsabilidades de los titulares de autorizaciones de comercialización***Artículo 57***Recogida de datos sobre antimicrobianos usados en animales**

1. Los Estados miembros recogerán datos pertinentes y comparables sobre el volumen de ventas y sobre el uso de los medicamentos antimicrobianos usados en animales para permitir, en particular, la evaluación

▼B

directa o indirecta del uso de dichos antimicrobianos en animales productores de alimentos en las explotaciones, de conformidad con el presente artículo y dentro de los plazos establecidos en el apartado 5.

2. Los Estados miembros enviarán a la Agencia datos contrastados sobre el volumen de ventas y el uso por especie animal y por tipo de antimicrobiano usado en animales con arreglo a lo dispuesto en el apartado 5 y dentro de los plazos mencionados en él. La Agencia cooperará con los Estados miembros y con otras agencias de la Unión para analizar dichos datos y publicará un informe anual. La Agencia tendrá en cuenta esos datos al adoptar las directrices y recomendaciones que sean oportunas.

3. La Comisión adoptará actos delegados con arreglo al artículo 147, a fin de completar el presente artículo, por los que se establezcan requisitos relativos a:

- a) los tipos de medicamentos antimicrobianos utilizados en animales sobre los que se recogerán los datos;
- b) la garantía de la calidad que los Estados miembros y la Agencia deberán implantar para garantizar la calidad y la comparabilidad de los datos; y
- c) las normas relativas a los métodos de recogida de datos sobre el uso de medicamentos antimicrobianos utilizados en animales y sobre el método de transmisión de esos datos a la Agencia.

4. La Comisión, mediante actos de ejecución, establecerá el formato de los datos que deben recogerse de conformidad con el presente artículo. Dichos actos de ejecución se adoptarán de conformidad con el procedimiento de examen a que se refiere el artículo 145, apartado 2.

5. Los Estados miembros estarán autorizados a aplicar un planteamiento progresivo por etapas en relación con las obligaciones establecidas en el presente artículo, de modo que:

- a) en un plazo de dos años a partir del 28 de enero de 2022, se recojan como mínimo los datos para las especies y categorías incluidas en la Decisión de Ejecución 2013/652/UE de la Comisión ⁽⁶⁾ en su versión de 11 de diciembre de 2018;
- b) en un plazo de cinco años a partir del 28 de enero de 2022, se recojan los datos para todas las especies de animales productores de alimentos;
- c) en un plazo de ocho años a partir del 28 de enero de 2022, se recojan los datos para todos los demás animales criados o mantenidos en cautividad.

6. Nada de lo dispuesto en el apartado 5, letra c), se entenderá en el sentido de que incluye una obligación de solicitar datos a las personas físicas que poseen animales de compañía.

Artículo 58

Responsabilidades de los titulares de autorizaciones de comercialización

1. El titular de la autorización de comercialización será responsable de la comercialización de sus medicamentos veterinarios. La designación de un representante no exonerará al titular de la autorización de comercialización de su responsabilidad jurídica.

⁽⁶⁾ Decisión de Ejecución 2013/652/UE de la Comisión, de 12 de noviembre de 2013, sobre el seguimiento y la notificación de la resistencia de las bacterias zoonóticas y comensales a los antibióticos (DO L 303 de 14.11.2013, p. 26).

▼B

2. Dentro de los límites de sus responsabilidades, el titular de la autorización de comercialización garantizará el suministro adecuado y continuado de sus medicamentos veterinarios.
3. Tras la concesión de una autorización de comercialización, el titular de la autorización de comercialización tendrá en cuenta, por lo que respecta a los métodos de fabricación y de control indicados en la solicitud de dicha autorización de comercialización, los avances científicos y técnicos e introducirá cualquier cambio necesario para que el medicamento veterinario sea fabricado y controlado por métodos científicos generalmente aceptados. La introducción de tales cambios estará sujeta a los procedimientos establecidos en la sección 3 del presente capítulo.
4. El titular de la autorización de comercialización velará por que el resumen de las características del medicamento, el prospecto y el etiquetado se actualicen con los conocimientos científicos más recientes.
5. El titular de la autorización de comercialización no introducirá en el mercado de la Unión medicamentos veterinarios genéricos y medicamentos veterinarios híbridos hasta que haya expirado el período de protección de la documentación técnica del medicamento veterinario de referencia, establecido en los artículos 39 y 40.
6. El titular de la autorización de comercialización registrará en la base de datos sobre medicamentos las fechas de introducción en el mercado de sus medicamentos veterinarios autorizados, así como información sobre la disponibilidad de cada medicamento veterinario en cada Estado miembro de que se trate y, en su caso, las fechas de cualquier suspensión o revocación de las autorizaciones de comercialización en cuestión.
7. A petición de las autoridades competentes, el titular de la autorización de comercialización les facilitará cantidades suficientes de muestras para que sea posible efectuar controles de sus medicamentos veterinarios introducidos en el mercado de la Unión.
8. A petición de una autoridad competente, el titular de la autorización de comercialización aportará conocimientos técnicos para facilitar la aplicación del método analítico de detección de residuos de los medicamentos veterinarios en el laboratorio de referencia de la Unión Europea designado en virtud del Reglamento (UE) 2017/625.
9. A petición de una autoridad competente o de la Agencia, el titular de la autorización de comercialización facilitará, en el plazo establecido en dicha petición, datos que demuestren que la relación beneficio-riesgo sigue siendo positiva.
10. El titular de la autorización de comercialización informará inmediatamente a la autoridad competente que ha concedido la autorización de comercialización o a la Comisión, según corresponda, de cualquier prohibición o restricción impuesta por una autoridad competente o por una autoridad de un tercer país y de cualquier otra información nueva que pueda influir en la evaluación de los beneficios y riesgos del medicamento veterinario de que se trate, incluida la información resultante del proceso de gestión de señales llevado a cabo con arreglo al artículo 81.
11. El titular de la autorización de comercialización proporcionará a la autoridad competente, la Comisión o la Agencia, según corresponda y dentro del plazo señalado, todos los datos de que disponga en relación con el volumen de ventas del medicamento veterinario de que se trate.
12. El titular de la autorización de comercialización registrará en la base de datos de medicamentos el volumen anual de ventas de cada uno de sus medicamentos veterinarios.

▼B

13. El titular de la autorización de comercialización informará inmediatamente a la autoridad competente que ha concedido la autorización de comercialización o a la Comisión, según corresponda, de cualquier medida que el titular tenga intención de adoptar para poner fin a la comercialización de un medicamento veterinario antes de adoptar dicha medida, junto con los motivos que la justifican.

*Artículo 59***Pequeñas y medianas empresas**

Los Estados miembros adoptarán, de conformidad con su Derecho nacional, las medidas oportunas para asesorar a las pymes sobre el cumplimiento de los requisitos del presente Reglamento.

Sección 3**Cambios en los términos de las autorizaciones de comercialización***Artículo 60***Modificaciones**

1. La Comisión, mediante actos de ejecución, establecerá una lista de las modificaciones que no exijan una evaluación. Dichos actos de ejecución se adoptarán de conformidad con el procedimiento de examen a que se refiere el artículo 145, apartado 2.
2. La Comisión tendrá en cuenta los siguientes criterios al adoptar los actos de ejecución a que se refiere el apartado 1:
 - a) la necesidad de una evaluación científica de los cambios a fin de determinar el riesgo para la salud pública, la sanidad animal o para el medio ambiente;
 - b) si los cambios tienen un impacto en la calidad, la seguridad o la eficacia del medicamento veterinario;
 - c) si los cambios se limitan a una alteración de escasa entidad del resumen de las características del medicamento.
 - d) si los cambios son de carácter administrativo.

*Artículo 61***Modificaciones que no exigen evaluación**

1. Cuando una modificación se incluya en la lista establecida de conformidad con el artículo 60, apartado 1, el titular de la autorización de comercialización registrará el cambio —incluido, en su caso, el resumen de las características del medicamento, el etiquetado o el prospecto en las lenguas a que se refiere el artículo 7— en la base de datos sobre medicamentos en un plazo de treinta días tras la aplicación de dicha modificación.
2. En caso necesario, las autoridades competentes o, si el medicamento veterinario está autorizado por el procedimiento centralizado de autorización de comercialización, la Comisión, mediante actos de ejecución, modificarán la autorización de comercialización con arreglo al cambio registrado como se contempla en el apartado 1 del presente artículo. Dichos actos de ejecución se adoptarán de conformidad con el procedimiento de examen a que se refiere el artículo 145, apartado 2.

▼B

3. La autoridad competente del Estado miembro de referencia o, cuando se trate de la modificación de los términos de una autorización nacional de comercialización, la autoridad competente del Estado miembro de que se trate, o la Comisión, según corresponda, informarán al titular de la autorización de comercialización y a las autoridades competentes de los Estados miembros de que se trate de la aprobación o el rechazo de la modificación mediante el registro de esa información en la base de datos de medicamentos.

*Artículo 62***Solicitud de modificaciones que exigen evaluación**

1. Cuando una modificación no se incluya en la lista establecida de conformidad con el artículo 60, apartado 1, el titular de la autorización de comercialización presentará una solicitud de modificación que exige evaluación a la autoridad competente que concedió la autorización de comercialización o a la Agencia, según corresponda. Las solicitudes se presentarán por vía electrónica.

2. La solicitud contemplada en el apartado 1 contendrá:

- a) una descripción de la modificación;
- b) los datos a que se refiere el artículo 8 que sean pertinentes para la modificación;
- c) los elementos de las autorizaciones de comercialización afectadas por la solicitud;
- d) si de la modificación se derivan modificaciones de los términos de la misma autorización de comercialización, una descripción de dichas modificaciones derivadas;
- e) si la modificación se refiere a autorizaciones de comercialización concedidas en el marco del procedimiento de reconocimiento mutuo o del procedimiento descentralizado, una lista de los Estados miembros que hayan concedido esas autorizaciones de comercialización.

*Artículo 63***Cambios derivados en la información relativa al medicamento**

Cuando de una modificación se deriven cambios en el resumen de las características del medicamento, el etiquetado o el prospecto, esos cambios se considerarán parte de la propia modificación a los fines del examen de la solicitud de modificación.

*Artículo 64***Grupos de modificaciones**

Cuando el titular de una autorización de comercialización solicite diversas modificaciones que no se incluyan en la lista establecida de conformidad con el artículo 60, apartado 1, en relación con la misma autorización de comercialización, o una modificación que no figure en esa lista respecto de varias autorizaciones de comercialización, dicho titular podrá presentar una sola solicitud para todas las modificaciones.



Artículo 65

Procedimiento de reparto de trabajo

1. Cuando el titular de las autorizaciones de comercialización solicite una o varias modificaciones que sean idénticas en todos los Estados miembros de que se trate y que no figuren en la lista establecida de conformidad con el artículo 60, apartado 1, en relación con varias autorizaciones de comercialización del mismo titular y concedidas por diferentes autoridades competentes o por la Comisión, dicho titular presentará una solicitud idéntica a las autoridades competentes en todos los Estados miembros de que se trate y, cuando se incluya la modificación de un medicamento veterinario autorizado por el procedimiento centralizado, a la Agencia.
2. Si cualquiera de las autorizaciones de comercialización a que se refiere el apartado 1 del presente artículo es una autorización de comercialización centralizada, la Agencia evaluará la solicitud de conformidad con el procedimiento establecido en el artículo 66.
3. Si ninguna de las autorizaciones de comercialización a que se refiere el apartado 1 del presente artículo es una autorización de comercialización centralizada, el Grupo de Coordinación acordará cuál habrá de ser la autoridad competente de entre las que hayan concedido las autorizaciones de comercialización para evaluar la solicitud de conformidad con el procedimiento establecido en el artículo 66.
4. La Comisión, mediante actos de ejecución, podrá adoptar las medidas necesarias en relación con el procedimiento de reparto de trabajo. Dichos actos de ejecución se adoptarán de conformidad con el procedimiento de examen a que se refiere el artículo 145, apartado 2.

Artículo 66

Procedimiento aplicable a las modificaciones que exigen evaluación

1. Si una solicitud de modificación cumple los requisitos establecidos en el artículo 62, la autoridad competente, la Agencia, la autoridad competente acordada con arreglo al artículo 65, apartado 3, o la autoridad competente del Estado miembro de referencia, según corresponda, acusarán recibo de una solicitud válida en un plazo de quince días.
2. Si la solicitud está incompleta, la autoridad competente, la Agencia, la autoridad competente acordada con arreglo al artículo 65, apartado 3, o la autoridad competente del Estado miembro de referencia, según corresponda, exigirán al titular de la autorización de comercialización que facilite la información y documentación que falte dentro de un plazo razonable.
3. La autoridad competente, la Agencia, la autoridad competente acordada con arreglo al artículo 65, apartado 3, o la autoridad competente del Estado miembro de referencia, según corresponda, evaluarán la solicitud y elaborarán, respectivamente, un informe de evaluación o un dictamen, de conformidad con el artículo 33, sobre la modificación. Dicho informe de evaluación o dictamen se elaborarán en un plazo de sesenta días a partir de la recepción de una solicitud válida. En caso de que la evaluación de una solicitud requiera un plazo mayor debido a su complejidad, la autoridad competente de que se trate o la Agencia, según corresponda, podrán prorrogar este plazo a noventa días. En tal caso, la autoridad competente de que se trate o la Agencia, según corresponda, informarán de ello al titular de la autorización de comercialización.

▼B

4. Dentro del período mencionado en el apartado 3, la autoridad competente de que se trate o la Agencia, según corresponda, podrán pedir al titular de la autorización de comercialización que facilite información suplementaria en un plazo determinado. El procedimiento se suspenderá hasta que se haya proporcionado dicha información suplementaria.

5. Si el dictamen a que se refiere el apartado 3 es elaborado por la Agencia, esta lo transmitirá a la Comisión y al titular de la autorización de comercialización.

6. Si el dictamen a que se refiere el apartado 3 del presente artículo es elaborado por la Agencia con arreglo al artículo 65, apartado 2, esta lo transmitirá a todas las autoridades competentes de los Estados miembros de que se trate, a la Comisión y al titular de la autorización de comercialización.

7. Si el informe de evaluación a que se refiere el apartado 3 del presente artículo es elaborado por la autoridad competente acordada con arreglo al artículo 65, apartado 3, o es elaborado por la autoridad competente del Estado miembro de referencia, se transmitirá a las autoridades competentes en todos los Estados miembros de que se trate y al titular de la autorización de comercialización.

8. En caso de que una autoridad competente no esté de acuerdo con el informe de evaluación recibido a que se refiere el apartado 7 del presente artículo, se aplicará el procedimiento de revisión establecido en el artículo 54.

9. A reserva del resultado del procedimiento establecido en el apartado 8, en su caso, el dictamen o el informe de evaluación a que se refiere el apartado 3 se transmitirá sin demora al titular de la autorización de comercialización.

10. En un plazo de quince días a partir de la recepción del dictamen o del informe de evaluación, el titular de la autorización de comercialización podrá presentar a la autoridad competente, a la Agencia, a la autoridad competente acordada con arreglo al artículo 65, apartado 3, o a la autoridad competente del Estado miembro de referencia, según corresponda, una solicitud por escrito de reexamen del dictamen o del informe de evaluación. Los motivos detallados para solicitar el reexamen se presentarán a la autoridad competente, a la Agencia, a la autoridad competente acordada con arreglo al artículo 65, apartado 3, o a la autoridad competente del Estado miembro de referencia, según corresponda, en un plazo de sesenta días a partir de la recepción del dictamen o del informe de evaluación.

11. En un plazo de sesenta días a partir de la recepción de los motivos de la solicitud de reexamen, la autoridad competente, la Agencia, la autoridad competente acordada con arreglo al artículo 65, apartado 3, o la autoridad competente del Estado miembro de referencia, según corresponda, reexaminarán los puntos del dictamen o del informe de evaluación señalados en la solicitud de reexamen por el titular de la autorización de comercialización y adoptarán un dictamen o un informe de evaluación reexaminado. La motivación de las conclusiones alcanzadas se adjuntarán al dictamen o al informe de evaluación reexaminado.

*Artículo 67***Medidas de conclusión del procedimiento aplicable a las modificaciones que exigen evaluación**

1. En un plazo de treinta días a partir de la finalización del procedimiento establecido en el artículo 66 y de recibir del titular de la

▼B

autorización de comercialización las traducciones completas del resumen de las características del medicamento, el etiquetado y el prospecto, la autoridad competente, la Comisión o las autoridades competentes de los Estados miembros enumeradas con arreglo al artículo 62, apartado 2, letra e), según corresponda, modificarán la autorización de comercialización o denegarán la modificación en consonancia con el dictamen o el informe de evaluación a que se refiere el artículo 66 e informarán al titular de la autorización de comercialización de los motivos de la denegación.

2. En el caso de una autorización de comercialización centralizada, la Comisión preparará un proyecto de decisión sobre la modificación. En caso de que el proyecto de decisión no concuerde con el dictamen de la Agencia, la Comisión facilitará una exposición detallada de los motivos para no seguir el dictamen de la Agencia. La Comisión, mediante actos de ejecución, adoptará una decisión por la que se modifique la autorización de comercialización o se deniegue la modificación. Dichos actos de ejecución se adoptarán de conformidad con el procedimiento de examen a que se refiere el artículo 145, apartado 2.

3. La autoridad competente o la Comisión, según corresponda, notificarán inmediatamente al titular de la autorización de comercialización la modificación de esta.

4. La autoridad competente, la Comisión, la Agencia o las autoridades competentes de los Estados miembros enumeradas con arreglo al artículo 62, apartado 2, letra e), según corresponda, actualizarán en consecuencia la base de datos sobre medicamentos.

*Artículo 68***Aplicación de modificaciones que exigen evaluación**

1. El titular de la autorización de comercialización únicamente podrá introducir una modificación que exige evaluación después de que una autoridad competente o la Comisión, según corresponda, haya modificado la decisión por la que se concedió la autorización de comercialización con arreglo a dicha modificación, haya establecido un plazo para su aplicación y haya notificado al titular de la autorización de comercialización con arreglo al artículo 67, apartado 3.

2. A petición de una autoridad competente o de la Comisión, el titular de la autorización de comercialización proporcionará inmediatamente toda la información relativa a la aplicación de una modificación.

*Sección 4***Armonización de los resúmenes de características de los medicamentos autorizados a nivel nacional***Artículo 69***Alcance de la armonización de los resúmenes de características del medicamento veterinario**

Se elaborará un resumen armonizado de las características del medicamento de conformidad con el procedimiento establecido en los artículos 70 y 71 para:

▼B

- a) los medicamentos veterinarios de referencia que tengan la misma composición cuantitativa y cualitativa de principios activos y la misma forma farmacéutica y a los que se hayan concedido autorizaciones de comercialización con arreglo al artículo 47 en los distintos Estados miembros para el mismo titular de la autorización de comercialización;
- b) medicamentos veterinarios genéricos e híbridos.

*Artículo 70***Procedimiento de armonización de los resúmenes de características de los medicamentos veterinarios de referencia**

1. Las autoridades competentes presentarán cada año al Grupo de Coordinación una lista de los medicamentos veterinarios de referencia con un resumen de las características del medicamento para el que se haya concedido una autorización de comercialización de conformidad con el artículo 47 cuando, según la autoridad competente, deban ser objeto del procedimiento de armonización de sus resúmenes de características del medicamento.

2. El titular de la autorización de comercialización podrá solicitar el procedimiento de armonización de los resúmenes de características de un medicamento veterinario de referencia presentando al Grupo de Coordinación la lista de los diferentes nombres de ese medicamento veterinario y los diferentes resúmenes de características del medicamento para el que se haya concedido una autorización de comercialización de conformidad con el artículo 47 en diferentes Estados miembros.

3. El Grupo de Coordinación, teniendo en cuenta las listas elaboradas por los Estados miembros de conformidad con el apartado 1 o cualquier solicitud recibida de un titular de una autorización de comercialización de conformidad con el apartado 2, elaborará anualmente y publicará una lista de medicamentos veterinarios de referencia cuyos resúmenes de características del medicamento serán sometidos a armonización y nombrará un Estado miembro de referencia para cada medicamento veterinario de referencia correspondiente.

4. Al elaborar la lista de medicamentos veterinarios de referencia cuyos resúmenes de características del medicamento serán sometidos a armonización, el Grupo de Coordinación podrá decidir establecer prioridades en su labor de armonización de los resúmenes de características del medicamento, teniendo en cuenta las recomendaciones de la Agencia sobre la clase o grupo de medicamentos veterinarios de referencia que se han de armonizar con el fin de proteger la salud humana, la sanidad animal o el medio ambiente, incluyendo medidas de mitigación para prevenir riesgos para el medio ambiente.

5. A petición de la autoridad competente del Estado miembro de referencia a que se refiere el apartado 3 del presente artículo, el titular de una autorización de comercialización proporcionará al Grupo de Coordinación un resumen en que se especifiquen las diferencias entre los resúmenes de características del medicamento, su propuesta de armonización del resumen de las características del medicamento, del prospecto y del etiquetado de conformidad con el artículo 7, basados en los datos oportunos existentes presentados de conformidad con el artículo 8 y que sean pertinentes para la propuesta de armonización de que se trate.

▼B

6. En un plazo de 180 días a partir de la recepción de la información a que se refiere el apartado 5, la autoridad competente del Estado miembro de referencia examinará, en consulta con el titular de las autorizaciones de comercialización, los documentos presentados de conformidad con lo dispuesto en el apartado 5, elaborará un informe y lo presentará al Grupo de Coordinación y al titular de las autorizaciones de comercialización.

7. Tras la recepción del informe, si el Grupo de Coordinación está de acuerdo por consenso sobre el resumen armonizado de características del medicamento, la autoridad competente del Estado miembro de referencia hará constar la existencia de un acuerdo, dará por concluido el procedimiento, informará de ello al titular de las autorizaciones de comercialización y transmitirá al mismo titular de la autorización de comercialización el resumen armonizado de las características del medicamento.

8. El titular de la autorización de comercialización presentará a las autoridades competentes de cada Estado miembro de que se trate las necesarias traducciones del resumen de las características del medicamento, del prospecto y del etiquetado de conformidad con el artículo 7, en el plazo señalado por el Grupo de Coordinación.

9. A raíz del acuerdo alcanzado con arreglo al apartado 7, las autoridades competentes de cada Estado miembro de que se trate modificarán la autorización de comercialización de conformidad con el acuerdo en el plazo de treinta días a partir de la recepción de las traducciones a que se refiere el apartado 8.

10. La autoridad competente del Estado miembro de referencia adoptará las medidas oportunas con el fin de llegar a un acuerdo en el Grupo de Coordinación antes de iniciar el procedimiento a que se refiere el apartado 11.

11. Si, tras los esfuerzos a que se refiere el apartado 10 del presente artículo, no se llega a un acuerdo por falta de consenso en favor de un resumen armonizado de las características del medicamento, se aplicará el procedimiento de remisión en interés de la Unión a que se refieren los artículos 83 y 84.

12. A fin de mantener el nivel de armonización del resumen de las características del medicamento, cualquier futura modificación de las autorizaciones de comercialización de que se trate deberá seguir el procedimiento de reconocimiento mutuo.

Artículo 71

Procedimiento de armonización de los resúmenes de las características de los medicamentos veterinarios genéricos e híbridos

1. Cuando el procedimiento a que se refiere el artículo 70 haya concluido y se haya acordado un resumen armonizado de las características de un medicamento veterinario de referencia, los titulares de autorizaciones de comercialización de medicamentos veterinarios genéricos solicitarán, en un plazo de sesenta días a partir de la decisión de las autoridades competentes de cada Estado miembro y con arreglo al artículo 62, la armonización de las siguientes secciones del resumen de las características de los medicamentos veterinarios genéricos de que se trate, según corresponda:

- a) las especies de destino;
- b) la información clínica a que se refiere el artículo 35, apartado 1, letra c);
- c) el tiempo de espera.

▼B

2. No obstante lo dispuesto en el apartado 1, en el caso de autorización de comercialización de un medicamento veterinario híbrido sustentada en estudios preclínicos o ensayos clínicos adicionales, las secciones pertinentes del resumen de las características del medicamento a que se refiere el apartado 1 no se considerarán sujetas a armonización.

3. Los titulares de autorizaciones de comercialización de medicamentos veterinarios genéricos e híbridos garantizarán que los resúmenes de las características de sus medicamentos sean esencialmente similares a los de los medicamentos veterinarios de referencia.

Artículo 72

Documentación relativa a la seguridad medioambiental y evaluación de los riesgos para el medio ambiente de determinados medicamentos veterinarios

La lista a que se refiere el artículo 70, apartado 1, no contendrá ningún medicamento veterinario de referencia autorizado antes del 1 de octubre de 2005 que haya sido señalado como potencialmente perjudicial para el medio ambiente y no haya sido objeto de una evaluación de los riesgos para el medio ambiente.

En caso de que el medicamento veterinario de referencia haya sido autorizado antes del 1 de octubre de 2005 y haya sido señalado como potencialmente perjudicial para el medio ambiente y no haya sido objeto de una evaluación de los riesgos para el medio ambiente, la autoridad competente solicitará al titular de la autorización de comercialización que actualice la documentación pertinente relativa a la seguridad medioambiental a que se refiere el artículo 8, apartado 1, letra b), teniendo en cuenta la revisión a que se refiere el artículo 156, y, en su caso, la evaluación de los riesgos para el medio ambiente de los medicamentos veterinarios genéricos de dichos medicamentos de referencia.

*Sección 5***Farmacovigilancia***Artículo 73***Sistema de farmacovigilancia de la Unión**

1. Los Estados miembros, la Comisión, la Agencia y los titulares de autorizaciones de comercialización colaborarán para establecer y mantener un sistema de farmacovigilancia de la Unión para ejercer funciones de farmacovigilancia en relación con la seguridad y la eficacia de los medicamentos veterinarios autorizados con el fin garantizar la evaluación continuada de la relación beneficio-riesgo.

2. Las autoridades competentes, la Agencia y los titulares de autorizaciones de comercialización tomarán las medidas necesarias para poner a disposición medios para notificar y fomentar la notificación de las siguientes sospechas de acontecimientos adversos:

- a) cualquier reacción desfavorable y no intencionada en cualquier animal a un medicamento veterinario;
- b) cualquier observación de falta de eficacia de un medicamento veterinario tras su administración a un animal, tanto si se produjo como si no de conformidad con el resumen de las características del medicamento;

▼B

- c) cualquier incidente medioambiental observado tras la administración de un medicamento veterinario a un animal;
- d) cualquier reacción nociva en personas expuestas a un medicamento veterinario;
- e) cualquier constatación de una sustancia farmacológicamente activa o de un residuo marcador en un producto de origen animal que supere los límites máximos de residuos establecidos con arreglo al Reglamento (CE) n.º 470/2009 después de haberse respetado el tiempo de espera establecido;
- f) cualquier sospecha de transmisión de un agente infeccioso a través de un medicamento veterinario;
- g) cualquier reacción desfavorable y no intencionada en un animal a un medicamento de uso humano;

*Artículo 74***Base de datos de farmacovigilancia de la Unión**

1. La Agencia, en colaboración con los Estados miembros, creará y mantendrá una base de datos de farmacovigilancia de la Unión a efectos de la comunicación y el registro de las sospechas de los acontecimientos adversos mencionados en el artículo 73, apartado 2, (en lo sucesivo, «base de datos de farmacovigilancia»), que también incluirá la información relativa a la persona cualificada responsable de la farmacovigilancia contemplada en el artículo 77, apartado 8, los números de referencia del archivo maestro del sistema de farmacovigilancia, los resultados del proceso de gestión de señales y los resultados de las inspecciones de farmacovigilancia con arreglo al artículo 126.
2. La base de datos de farmacovigilancia estará interconectada con la base de datos sobre medicamentos a que se refiere el artículo 55.
3. La Agencia, en colaboración con los Estados miembros y la Comisión, establecerá las especificaciones funcionales de la base de datos de farmacovigilancia.
4. La Agencia velará por que la información comunicada se cargue en la base de datos de farmacovigilancia y se haga accesible de conformidad con el artículo 75.
5. El sistema de la base de datos sobre farmacovigilancia se establecerá como una red de tratamiento de datos que permita la transmisión de datos entre los Estados miembros, la Comisión, la Agencia y los titulares de autorizaciones de comercialización para garantizar que, en caso de alerta relativa a los datos de farmacovigilancia, se puedan considerar las opciones para la gestión de riesgos y las medidas apropiadas a que se refieren los artículos 129, 130 y 134.

*Artículo 75***Acceso a la base de datos sobre farmacovigilancia**

1. Las autoridades competentes tendrán pleno acceso a la base de datos de farmacovigilancia.

▼B

2. Los titulares de autorizaciones de comercialización tendrán acceso a la base de datos de farmacovigilancia en lo que respecta a los datos relativos a los medicamentos veterinarios de los que son titulares de una autorización de comercialización y a otros datos no confidenciales relativos a los medicamentos veterinarios de los que no sean titulares de una autorización de comercialización en la medida necesaria para cumplir sus obligaciones de farmacovigilancia a que se refieren los artículos 77, 78 y 81.

3. El público en general tendrá acceso a la base de datos de farmacovigilancia, sin la posibilidad de modificar la información contenida en ella, en lo que respecta a la siguiente información:

- a) el número y, a más tardar a los dos años a partir del 28 de enero de 2022, la incidencia de las sospechas de acontecimientos adversos comunicados cada año, desglosados por medicamento veterinario, especie animal y tipo de sospecha de acontecimiento adverso;
- b) los resultados a que se refiere el artículo 81, apartado 1, que se deriven del proceso de gestión de señales realizado por el titular de la autorización de comercialización en relación con medicamentos veterinarios o grupos de medicamentos veterinarios.

*Artículo 76***Comunicación y registro de sospechas de acontecimientos adversos**

1. Las autoridades competentes registrarán en la base de datos de farmacovigilancia todas las sospechas de acontecimientos adversos que les hayan sido comunicadas y que se hayan producido en el territorio de su Estado miembro, en un plazo de treinta días a partir de la recepción de la comunicación de sospecha de acontecimiento adverso.

2. Los titulares de autorizaciones de comercialización registrarán en la base de datos de farmacovigilancia todas las sospechas de acontecimientos adversos que les hayan sido comunicadas y que se hayan producido en la Unión o en un tercer país o que hayan sido publicadas en la literatura científica en relación con sus medicamentos veterinarios autorizados, sin demora y no más tarde de treinta días a partir de la recepción de la comunicación de sospecha de acontecimiento adverso.

3. La Agencia podrá solicitar al titular de una autorización de comercialización de medicamentos veterinarios autorizados por el procedimiento centralizado, o de medicamentos veterinarios autorizados a nivel nacional en caso de que estén sujetos a una remisión en interés de la Unión contemplada en el artículo 82, que recoja datos específicos de farmacovigilancia además de los datos enumerados en el artículo 73, apartado 2, y que realice estudios de supervisión posteriores a la comercialización. La Agencia motivará con detalle la solicitud, fijará un plazo adecuado e informará de ello a las autoridades competentes.

4. Las autoridades competentes podrán solicitar al titular de una autorización de comercialización de medicamentos veterinarios autorizados a nivel nacional que recoja datos específicos de farmacovigilancia además de los datos enumerados en el artículo 73, apartado 2, y que realice estudios de supervisión posteriores a la comercialización. La autoridad competente motivará con detalle la solicitud, fijará un plazo adecuado e informará de ello a las demás autoridades competentes y a la Agencia.

*Artículo 77***Responsabilidades de farmacovigilancia del titular de la autorización de comercialización**

1. Los titulares de autorizaciones de comercialización establecerán y mantendrán un sistema para recoger, cotejar y evaluar información sobre las sospechas de acontecimientos adversos en relación con sus medicamentos veterinarios autorizados que les permita cumplir sus responsabilidades de farmacovigilancia (en lo sucesivo, «sistema de farmacovigilancia»).
2. El titular de una autorización de comercialización dispondrá de uno o varios archivos maestros del sistema de farmacovigilancia en los que se describirá detalladamente el sistema de farmacovigilancia en relación con sus medicamentos veterinarios autorizados. El titular de la autorización de comercialización no tendrá más de un archivo maestro del sistema de farmacovigilancia por medicamento veterinario.
3. El titular de la autorización de comercialización designará a un representante local o regional para la recepción de los informes de sospechas de acontecimientos adversos, que pueda comunicarse en las lenguas de los Estados miembros de que se trate.
4. El titular de la autorización de comercialización será responsable de la farmacovigilancia del medicamento veterinario cuya titularidad ostente y evaluará de forma continuada y con los medios oportunos la relación beneficio-riesgo del medicamento veterinario y, de ser necesario, adoptará las medidas adecuadas.
5. El titular de la autorización de comercialización cumplirá las buenas prácticas de farmacovigilancia relativas a los medicamentos veterinarios.
6. La Comisión, mediante actos de ejecución, adoptará las medidas necesarias sobre buenas prácticas de farmacovigilancia relativas a los medicamentos veterinarios, así como sobre el formato y el contenido del archivo maestro del sistema de farmacovigilancia y su resumen. Estos actos de ejecución se adoptarán de conformidad con el procedimiento de examen contemplado en el artículo 145, apartado 2.
7. En caso de que el titular de la autorización de comercialización haya subcontratado las tareas de farmacovigilancia a terceros, el acuerdo se detallará en el archivo maestro del sistema de farmacovigilancia.
8. El titular de la autorización de comercialización designará a una o más personas cualificadas para llevar a cabo las tareas contempladas en el artículo 78. Estas personas residirán y realizarán sus actividades en la Unión y estarán debidamente cualificadas y estarán a disposición permanente del titular de la autorización de comercialización. Se designará a una sola de estas personas cualificadas por archivo maestro del sistema de farmacovigilancia.
9. Las tareas establecidas en el artículo 78 de la persona cualificada responsable de la farmacovigilancia a que se refiere el apartado 8 del presente artículo podrán subcontratarse a terceros en las condiciones establecidas en dicho apartado. En tal caso, el acuerdo se detallará en el contrato y se incluirá en el archivo maestro del sistema de farmacovigilancia.

▼B

10. Sobre la base de la evaluación de los datos de farmacovigilancia y cuando sea necesario, el titular de la autorización de comercialización presentará sin dilación indebida una solicitud de modificación de los términos de una autorización de comercialización de conformidad con el artículo 62.

11. El titular de la autorización de comercialización no podrá realizar anuncios públicos sobre la información de farmacovigilancia en relación con sus medicamentos veterinarios sin aviso previo o simultáneo de su intención a la autoridad competente que haya concedido la autorización de comercialización o a la Agencia, según corresponda.

El titular de la autorización de comercialización velará por que ese anuncio público se presente de forma objetiva y no induzca a error.

*Artículo 78***Persona cualificada responsable de la farmacovigilancia**

1. Las personas cualificadas responsables de la farmacovigilancia a las que hace referencia el artículo 77, apartado 8, velarán por que se lleven a cabo las siguientes tareas:

- a) elaborar y mantener el archivo maestro del sistema de farmacovigilancia;
- b) asignar números de referencia del archivo maestro del sistema de farmacovigilancia y comunicar dicho número de referencia a la base de datos de farmacovigilancia respecto de cada medicamento;
- c) notificar a las autoridades competentes o a la Agencia, según corresponda, el lugar de la Unión donde la persona cualificada realiza sus actividades;
- d) establecer y mantener un sistema para recoger y registrar todas las sospechas de acontecimientos adversos que se pongan en conocimiento del titular de la autorización de comercialización, de modo que puedan consultarse, por lo menos, en un punto de la Unión;
- e) recopilar las notificaciones de sospechas de acontecimientos adversos a que se refiere el artículo 76, apartado 2, evaluándolos, cuando sea necesario, y registrándolos en la base de datos de farmacovigilancia;
- f) garantizar que se dé una respuesta completa y rápida a toda solicitud de las autoridades competentes, o de la Agencia, de que se facilite información adicional necesaria para la evaluación de los riesgos y beneficios de un medicamento veterinario;
- g) proporcionar a las autoridades competentes o a la Agencia, según corresponda, cualquier otra información pertinente para detectar un cambio de la relación beneficio-riesgo de un medicamento veterinario, incluida la correspondiente información sobre estudios de supervisión posteriores a la comercialización;
- h) aplicar el proceso de gestión de señales a que se refiere el artículo 81 y velar por que se hayan tomado medidas para el cumplimiento de responsabilidades a que se refiere el artículo 77, apartado 4;
- i) supervisar el sistema de farmacovigilancia y garantizar que, cuando sea necesario, se elabore y aplique un plan de medidas preventivas o correctoras, y, en caso necesario, se efectúen modificaciones del archivo maestro del sistema de farmacovigilancia;

▼B

- j) velar por la formación continua de todo el personal del titular de la autorización de comercialización que realice actividades de farmacovigilancia;
- k) comunicar a las autoridades competentes y a la Agencia cualquier medida reguladora que adopte un tercer país en relación con los datos de farmacovigilancia, en el plazo de veintidós días a partir de la recepción de dicha información.

2. La persona cualificada a que se refiere el artículo 77, apartado 8, será el punto de contacto del titular de la autorización de comercialización en lo que respecta a las inspecciones de farmacovigilancia.

*Artículo 79***Responsabilidades de las autoridades competentes y la Agencia en materia de farmacovigilancia**

1. Las autoridades competentes establecerán los procedimientos necesarios para evaluar los resultados del proceso de gestión de señales registrados en la base de datos de farmacovigilancia con arreglo al artículo 81, apartado 2, así como las sospechas de acontecimientos adversos de las que hayan sido informadas, estudiarán las opciones para la gestión de los riesgos y adoptarán las medidas que resulten oportunas a que se refieren los artículos 129, 130 y 134 en relación con las autorizaciones de comercialización.

2. Las autoridades competentes podrán imponer requisitos específicos a los veterinarios y demás profesionales sanitarios en lo que respecta a la comunicación de sospechas de acontecimientos adversos. La Agencia podrá organizar reuniones o una red de grupos de veterinarios u otros profesionales sanitarios cuando haya una necesidad específica de recoger, cotejar o analizar datos específicos de farmacovigilancia.

3. Las autoridades competentes y la Agencia harán pública toda la información importante sobre acontecimientos adversos relacionados con el uso de un medicamento veterinario. Lo harán de forma oportuna, a través de cualquier medio de comunicación, con aviso previo o simultáneo al titular de la autorización de comercialización.

4. Las autoridades competentes comprobarán, mediante los controles y las inspecciones a que se refieren los artículos 123 y 126, que los titulares de una autorización de comercialización cumplen los requisitos de farmacovigilancia establecidos en la presente sección.

5. La Agencia establecerá los procedimientos necesarios para evaluar las sospechas de acontecimientos adversos de las que haya sido informada en relación con los medicamentos veterinarios autorizados por el procedimiento centralizado, y recomendará medidas de gestión de los riesgos a la Comisión. La Comisión adoptará cualquier medida oportuna contemplada en los artículos 129, 130 y 134 en relación con las autorizaciones de comercialización.

6. La autoridad competente o a la Agencia, según corresponda, podrá pedir en cualquier momento al titular de la autorización de comercialización que presente una copia del archivo maestro del sistema de farmacovigilancia. Dicho titular presentará tal copia, a más tardar, siete días a partir de la recepción de la solicitud.

*Artículo 80***Delegación de las tareas de la autoridad competente**

1. La autoridad competente podrá delegar cualquiera de las tareas que tenga encomendadas según el artículo 79 a la autoridad competente de otro Estado miembro, siempre esta dé su consentimiento por escrito.
2. La autoridad competente delegante informará de la delegación a que se refiere el apartado 1 a la Comisión, a la Agencia y a las demás autoridades competentes y hará pública dicha información.

*Artículo 81***Proceso de gestión de señales**

1. Los titulares de autorizaciones de comercialización llevarán a cabo un proceso de gestión de señales para sus medicamentos veterinarios, en caso necesario, teniendo en cuenta los datos de ventas y otros datos de farmacovigilancia pertinentes de los que quepa razonablemente esperar que conozcan y que puedan ser útiles para dicho proceso de gestión de señales. Esos datos pueden incluir la información científica obtenida de revistas de literatura científica.
2. Cuando el resultado del proceso de gestión de señales detecte un cambio de la relación beneficio-riesgo o un nuevo riesgo, los titulares de autorizaciones de comercialización lo notificarán sin demora, y a más tardar en un plazo de treinta días, a las autoridades competentes o a la Agencia, según corresponda, y adoptarán las medidas necesarias de conformidad con el artículo 77, apartado 10.

El titular de la autorización de comercialización registrará, al menos una vez al año, todos los resultados del proceso de gestión de señales, incluida una conclusión sobre la relación beneficio-riesgo, y, en su caso, las referencias a la literatura científica pertinente en la base de datos de farmacovigilancia.

En el caso de los medicamentos veterinarios a que se refiere el artículo 42, apartado 2, letra c), el titular de la autorización de comercialización registrará en la base de datos de farmacovigilancia todos los resultados del proceso de gestión de señales, incluida una conclusión sobre la relación beneficio-riesgo, y, en su caso, las referencias a la literatura científica pertinente con arreglo a la frecuencia especificada en la autorización de comercialización.

3. Las autoridades competentes y la Agencia podrán decidir la realización de un proceso de gestión de señales específico para un determinado medicamento veterinario o un grupo de medicamentos veterinarios.
4. A los efectos del apartado 3, la Agencia y el Grupo de Coordinación compartirán las tareas relacionadas con el proceso de gestión de señales específico y seleccionarán conjuntamente para cada medicamento veterinario o grupo de medicamentos veterinarios, una autoridad competente o la Agencia como responsable del proceso de gestión de señales específico (en lo sucesivo, «autoridad principal»).

▼B

5. Al seleccionar la autoridad principal, la Agencia y el Grupo de Coordinación tendrán en cuenta la asignación equitativa de las tareas y evitarán duplicidades en el trabajo.

6. Cuando las autoridades competentes o la Comisión, según corresponda, consideren necesario un seguimiento, adoptarán las medidas adecuadas, tal como se contempla en los artículos 129, 130 y 134.

Sección 6**Remisión en interés de la Unión***Artículo 82***Alcance de la remisión en interés de la Unión**

1. Cuando estén en juego los intereses de la Unión y, en particular, los de protección de la salud pública, la sanidad animal o el medio ambiente relacionados con la calidad, seguridad o eficacia de los medicamentos veterinarios, el titular de la autorización de comercialización, una o varias autoridades competentes de uno o varios Estados miembros o la Comisión podrán remitir a la Agencia el asunto motivo de preocupación a efectos de la aplicación del procedimiento establecido en el artículo 83. El asunto motivo de preocupación se identificará claramente.

2. El titular de la autorización de comercialización, la autoridad competente de que se trate o la Comisión informarán en consecuencia a los demás interesados.

3. Las autoridades competentes de los Estados miembros y los titulares de una autorización de comercialización presentarán a la Agencia, a petición de esta, toda la información disponible relativa a la remisión en interés de la Unión.

4. La Agencia podrá limitar la remisión en interés de la Unión a determinadas partes de los términos de la autorización de comercialización.

*Artículo 83***Procedimiento de remisión en interés de la Unión**

1. La Agencia publicará en su sitio web la información de que se ha remitido el asunto con arreglo al artículo 82, e invitará a los interesados a formular sus observaciones.

2. La Agencia solicitará al Comité a que se refiere el artículo 139 que considere el asunto remitido. El Comité emitirá un dictamen motivado en un plazo de ciento veinte días a partir de la fecha en que se le haya remitido el asunto. El Comité podrá prorrogar este plazo hasta sesenta días más, teniendo en cuenta la opinión de los titulares de la autorización de comercialización involucrados.

3. Antes de emitir su dictamen, el Comité ofrecerá a los titulares de la autorización de comercialización de que se trate la oportunidad de presentar sus observaciones en un plazo determinado. El Comité podrá dejar en suspenso el plazo señalado en el apartado 2, a fin de que los titulares de la autorización de comercialización de que se trate puedan preparar sus observaciones.

4. Para considerar el asunto, el Comité designará como ponente a uno de sus miembros. El Comité podrá nombrar asimismo a expertos independientes para que le asesoren en cuestiones específicas. Al nombrar a esos expertos, el Comité definirá sus funciones y especificará el plazo para concluir sus funciones.

▼B

5. En un plazo de quince días a partir de su adopción por el Comité, la Agencia presentará el dictamen del Comité a los Estados miembros, a la Comisión y a los titulares de la autorización de comercialización de que se trate, junto con un informe de evaluación de uno o varios medicamentos veterinarios y la motivación de sus conclusiones.

6. En un plazo de quince días a partir de la recepción del dictamen del Comité, el titular de la autorización de comercialización podrá notificar por escrito a la Agencia su intención de pedir un reexamen de dicho dictamen. En tal caso, el titular de la autorización de comercialización transmitirá a la Agencia los motivos pormenorizados de la solicitud de reexamen en un plazo de sesenta días a partir de la recepción del dictamen.

7. En un plazo de sesenta días a partir de la recepción de una solicitud como se contempla en el apartado 6, el Comité reexaminará su dictamen. La motivación de la conclusión a que se llegue se adjuntará al informe de evaluación mencionado en el apartado 5.

*Artículo 84***Decisión relativa a la remisión en interés de la Unión**

1. En un plazo de quince días a partir de la recepción del dictamen mencionado en el artículo 83, apartado 5, y con arreglo a los procedimientos a que se refiere el artículo 83, apartados 6 y 7, la Comisión preparará un proyecto de decisión. Si el proyecto de decisión no es conforme con el dictamen de la Agencia, la Comisión motivará también con detalle las divergencias, en un anexo de ese proyecto de decisión.

2. La Comisión transmitirá el proyecto de decisión a los Estados miembros.

3. La Comisión, mediante actos de ejecución, adoptará una decisión relativa a la remisión en interés de la Unión. Dichos actos de ejecución se adoptarán de conformidad con el procedimiento de examen a que se refiere el artículo 145, apartado 2. A menos que se indique de otro modo en la notificación de remisión de conformidad con el artículo 82, la decisión de la Comisión se aplicará a los medicamentos veterinarios objeto de remisión.

4. Cuando los medicamentos veterinarios objeto de remisión hayan sido autorizados por el procedimiento nacional de reconocimiento mutuo o descentralizado, la decisión de la Comisión a que se refiere el apartado 3 se comunicará a todos los Estados miembros y, a título Informativo, a los titulares de la autorización de comercialización de que se trate.

5. Las autoridades competentes y los titulares de la autorización de comercialización de que se trate adoptarán las medidas con respecto a las autorizaciones de comercialización de los medicamentos veterinarios en cuestión que sean necesarias para cumplir la decisión de la Comisión a que se refiere el apartado 3 del presente artículo en un plazo de treinta días a partir de su notificación, a menos que la propia decisión establezca otro plazo. Dichas medidas incluirán, en su caso, una solicitud al titular de la autorización de comercialización para presentar una solicitud de modificación tal como se contempla en el artículo 62, apartado 1.

6. En caso de medicamentos veterinarios autorizados por el procedimiento centralizado, la Comisión dará traslado de su decisión contemplada en el apartado 3 al titular de la autorización de comercialización y la comunicará asimismo a los Estados miembros.

7. Los medicamentos veterinarios autorizados a nivel nacional que hayan sido objeto de un procedimiento de remisión se someterán a un procedimiento de reconocimiento mutuo.

*CAPÍTULO V***MEDICAMENTOS VETERINARIOS HOMEOPÁTICOS***Artículo 85***Medicamentos veterinarios homeopáticos**

1. Los medicamentos veterinarios homeopáticos que cumplan las condiciones establecidas en el artículo 86 se registrarán según lo dispuesto en el artículo 87.
2. Los medicamentos veterinarios homeopáticos que no cumplan las condiciones establecidas en el artículo 86 estarán sujetos a lo dispuesto en el artículo 5.

*Artículo 86***Registro de los medicamentos veterinarios homeopáticos**

1. Se someterá a un procedimiento de registro el medicamento veterinario homeopático que cumpla todas las condiciones siguientes:
 - a) se administra por una vía descrita por la Farmacopea europea o, en su defecto, por las farmacopeas utilizadas de forma oficial en los Estados miembros,
 - b) tiene un grado de dilución suficiente para garantizar su seguridad, y no contendrá más de una parte por 10 000 de tintura madre.
 - c) no presenta una indicación terapéutica en su etiquetado o en cualquier información relativa al mismo.
2. Los Estados miembros podrán establecer otros procedimientos para el registro de los medicamentos veterinarios homeopáticos, además de los establecidos en el presente capítulo.

*Artículo 87***Solicitud y procedimiento de registro de medicamentos veterinarios homeopáticos**

1. La solicitud de registro de un medicamento veterinario homeopático contendrá los documentos siguientes:
 - a) la denominación científica, u otra denominación que figure en una farmacopea, de las cepas homeopáticas, con mención de la vía de administración, forma farmacéutica y grado de dilución que vayan a registrarse;
 - b) la documentación que describa la obtención y el control de las cepas y justifique su uso homeopático, basándose en una literatura adecuada; en el caso de medicamentos veterinarios homeopáticos que contengan sustancias biológicas, una descripción de las medidas adoptadas para garantizar la ausencia de patógenos;
 - c) el expediente de fabricación y control de cada forma farmacéutica y una descripción del método de dilución y dinamización;
 - d) la autorización de fabricación de los medicamentos veterinarios homeopáticos de que se trate;

▼B

- e) copias de los registros obtenidos, en su caso, para esos mismos medicamentos veterinarios homeopáticos en otros Estados miembros;
 - f) el texto que vaya a aparecer en el prospecto, el embalaje exterior y el acondicionamiento primario de los medicamentos veterinarios homeopáticos que vayan a registrarse;
 - g) información sobre la estabilidad del medicamento veterinario homeopático;
 - h) en el caso de medicamentos veterinarios homeopáticos destinados a especies animales productoras de alimentos, los principios activos serán las sustancias farmacológicamente activas permitidas con arreglo al Reglamento (CE) n.º 470/2009 y los actos adoptados sobre la base de este.
2. La solicitud de registro podrá abarcar varios medicamentos veterinarios homeopáticos con la misma forma farmacéutica y obtenidos a partir de las mismas cepas homeopáticas.
 3. La autoridad competente podrá determinar las condiciones en las que el medicamento veterinario homeopático registrado podrá ponerse a disposición.
 4. El procedimiento de registro de un medicamento veterinario homeopático se completará en el plazo de noventa días a partir de la presentación de una solicitud válida.
 5. El titular del registro de medicamentos veterinarios homeopáticos tendrá las mismas obligaciones que el titular de la autorización de comercialización, a reserva del artículo 2, apartado 5.
 6. El registro de un medicamento veterinario homeopático se reconocerá únicamente a aquellos solicitantes que estén establecidos en la Unión. El requisito de estar establecido en la Unión también se aplicará a los titulares del registro.

*CAPÍTULO VI***FABRICACIÓN, IMPORTACIÓN Y EXPORTACIÓN***Artículo 88***Autorizaciones de fabricación**

1. Será necesaria una autorización de fabricación para realizar cualquiera de las actividades siguientes:
 - a) fabricar medicamentos veterinarios aunque estén destinados exclusivamente a la exportación;
 - b) participar en cualquier parte del proceso de fabricación de un medicamento veterinario o llevarlo a su estado final, incluida su participación en el procesado, montaje, acondicionamiento o reacondicionamiento, etiquetado o reetiquetado, almacenamiento, esterilización, prueba o liberación del producto para distribución en el marco de tal proceso, o
 - c) importar medicamentos veterinarios.
2. No obstante lo dispuesto en el apartado 1 del presente artículo, los Estados miembros podrán decidir que no será necesaria una autorización de fabricación en el caso de preparación, división, de cambio de acondicionamiento o de presentación de los medicamentos veterinarios cuando esos procesos se lleven a cabo únicamente para la venta al por menor directamente al público de conformidad con lo dispuesto en los artículos 103 y 104.

▼B

3. En caso de que sea de aplicación el apartado 2, el prospecto se distribuirá con cada una de las partes resultantes de la división y se indicará con claridad el número de lote y la fecha de caducidad.
4. Las autoridades competentes registrarán en la base de datos sobre fabricación y distribución al por mayor establecida de conformidad con el artículo 91 las autorizaciones de fabricación que hayan concedido.
5. Las autorizaciones de fabricación serán válidas en toda la Unión.

*Artículo 89***Solicitud de autorización de fabricación**

1. La solicitud de autorización de fabricación se presentará a la autoridad competente del Estado miembro en el que esté situada la instalación de fabricación.
2. La solicitud de autorización de comercialización contendrá, como mínimo, la siguiente información:
 - a) los medicamentos veterinarios que se vayan a fabricar o importar;
 - b) el nombre o razón social y la dirección permanente o domicilio social del solicitante;
 - c) las formas farmacéuticas que se vayan a fabricar o importar;
 - d) información sobre la instalación de fabricación en la que se vayan a fabricar o importar los medicamentos veterinarios;
 - e) declaración de que el solicitante cumple los requisitos establecidos en los artículos 93 y 97.

*Artículo 90***Procedimiento de concesión de autorizaciones de fabricación**

1. Antes de conceder una autorización de fabricación, la autoridad competente inspeccionará la instalación de fabricación.
2. La autoridad competente podrá exigir al solicitante que presente información adicional a la que figure en la solicitud de conformidad con el artículo 89. Cuando la autoridad competente ejerza dicha facultad, el plazo mencionado en el apartado 4 del presente artículo quedará suspendido o revocado hasta que el solicitante haya facilitado la información adicional requerida.
3. Una autorización de fabricación solo se aplicará a la instalación de fabricación y las formas farmacéuticas indicadas en la solicitud a que se refiere el artículo 89.
4. Los Estados miembros establecerán procedimientos para la concesión o denegación de autorizaciones de fabricación. Dichos procedimientos no podrán durar más de 90 días a partir de la recepción, por parte de la autoridad competente, de una solicitud de autorización de fabricación.
5. Una autorización de fabricación podrá concederse de forma condicional, supeditada a la obligación de que el solicitante tome medidas o introduzca procedimientos específicos en un plazo determinado. Cuando una autorización de fabricación haya sido concedida de forma condicional, se suspenderá o se revocará si no se cumplen los requisitos.



Artículo 91

Base de datos de fabricación y distribución al por mayor

1. La Agencia creará y mantendrá una base de datos de la Unión sobre fabricación, importación y distribución al por mayor (en lo sucesivo, «base de datos de fabricación y distribución al por mayor»).
2. La base de datos de fabricación y distribución al por mayor contendrá información sobre la concesión, suspensión o revocación, por parte de las autoridades competentes, de todas las autorizaciones de fabricación y distribución al por mayor, certificados de buenas prácticas de fabricación y registros de fabricantes, importadores y distribuidores de principios activos.
3. Las autoridades competentes registrarán en la base de datos de fabricación y distribución al por mayor información sobre las autorizaciones y los certificados relativos a la fabricación y la distribución al por mayor que concedan de conformidad con los artículos 90, 94 y 100, junto con información sobre importadores, fabricantes y distribuidores de principios activos registrados con arreglo al artículo 95.
4. La Agencia, en colaboración con los Estados miembros y la Comisión, establecerá las especificaciones funcionales de la base de datos de fabricación y distribución al por mayor, incluido el formato para la presentación electrónica de información.
5. La Agencia velará por que la información transmitida a la base de datos de fabricación y distribución al por mayor sea recopilada y accesible, y por que sea compartida.
6. Las autoridades competentes tendrán pleno acceso a la base de datos de fabricación y distribución al por mayor.
7. El público en general tendrá acceso a la información de la base de datos de fabricación y distribución al por mayor sin la posibilidad de modificar la información que figure en ella.

Artículo 92

Solicitud de introducción de cambios en las autorizaciones de fabricación

1. Si el titular de una autorización de fabricación solicita un cambio en esta, el procedimiento de examen de la solicitud no durará más de treinta días a partir de la recepción de la solicitud por la autoridad competente. En casos justificados, incluido el de necesidad de una inspección, la autoridad competente podrá prorrogar dicho período hasta noventa días.
2. La solicitud a que se refiere el apartado 1 contendrá una descripción del cambio solicitado.
3. Dentro del período mencionado en el apartado 1, la autoridad competente podrá exigir al titular de la autorización de fabricación que facilite información complementaria en un plazo determinado y podrá decidir la realización de una inspección. El procedimiento quedará en suspenso hasta que se aporte la información complementaria.
4. La autoridad competente evaluará la solicitud a que se refiere el apartado 1, informará del resultado de la evaluación al titular de la autorización de fabricación y, en su caso, modificará la autorización de fabricación y actualizará, en su caso, la base de datos de fabricación y distribución al por mayor.



Artículo 93

Obligaciones del titular de una autorización de fabricación

1. El titular de una autorización de fabricación deberá:
 - a) disponer de locales, equipo técnico e instalaciones de control adecuados y suficientes para las actividades mencionadas en su autorización de fabricación;
 - b) disponer, al menos, de una persona cualificada en el sentido del artículo 97, y garantizar que esa persona actúe de conformidad con dicho artículo;
 - c) capacitar a la persona cualificada en el sentido del artículo 97 para que cumpla su misión, en particular dándole acceso a todos los documentos y locales necesarios y poniendo a su disposición todos los equipos técnicos e instalaciones de control necesarios;
 - d) informar previamente a la autoridad competente, con al menos treinta días de antelación, de la sustitución de la persona cualificada a que se refiere el artículo 97 o, en caso de que la información previa no sea posible debido al carácter inesperado de la sustitución, informar inmediatamente a la autoridad competente;
 - e) disponer de personal que cumpla los requisitos jurídicos vigentes en el Estado miembro de que se trate, tanto desde el punto de vista de la fabricación como de los controles;
 - f) permitir el acceso a los locales en todo momento a los representantes de la autoridad competente;
 - g) mantener registros pormenorizados de todos los medicamentos veterinarios que suministre de conformidad con el artículo 96, y conservar muestras de cada lote;
 - h) suministrar medicamentos veterinarios únicamente a distribuidores mayoristas de medicamentos veterinarios;
 - i) informar inmediatamente a la autoridad competente y al titular de la autorización de comercialización si obtiene información de que su autorización de fabricación incluye medicamentos veterinarios falsificados, o que se sospecha que lo son, con independencia de que dichos medicamentos veterinarios se distribuyeran a través de la cadena de distribución legal o por medios ilegales, incluida la venta ilegal mediante servicios de la sociedad de la información;
 - j) observar las buenas prácticas de fabricación de medicamentos veterinarios y utilizar como materiales de partida únicamente principios activos fabricados de conformidad con buenas prácticas de fabricación de principios activos y distribuidos de conformidad con las buenas prácticas de distribución de principios activos;
 - k) comprobar que cada fabricante, distribuidor e importador dentro de la Unión del cual obtiene principios activos esté registrado ante la autoridad competente del Estado miembro en el que tal fabricante, distribuidor e importador esté establecido de conformidad con el artículo 95;
 - l) realizar auditorías sobre la base de una evaluación de los riesgos relativos a los fabricantes, distribuidores e importadores de los que el titular de una autorización de fabricación obtiene principios activos.

▼B

2. La Comisión, mediante actos de ejecución, adoptará medidas relativas a las buenas prácticas de fabricación para los medicamentos veterinarios y los principios activos utilizados como materiales de partida que se contemplan en el apartado 1, letra j), del presente artículo. Dichos actos de ejecución se adoptarán de conformidad con el procedimiento de examen a que se refiere el artículo 145, apartado 2.

*Artículo 94***Certificados de buenas prácticas de fabricación**

1. En un plazo de noventa días a partir de la inspección, la autoridad competente expedirá para la instalación de fabricación de que se trate un certificado de buenas prácticas de fabricación del fabricante, si la inspección concluye que este cumple con los requisitos establecidos en el presente Reglamento y en el acto de ejecución a que se refiere el artículo 93, apartado 2.

2. Si a raíz de la inspección a que se refiere el apartado 1 del presente artículo se llega a la conclusión de que el fabricante no cumple con las buenas prácticas de fabricación, se hará constar esta información en la base de datos de fabricación y distribución al por mayor a que se refiere el artículo 91.

3. Las conclusiones a las que se haya llegado tras una inspección a un fabricante serán válidas en toda la Unión.

4. Una autoridad competente, la Comisión o la Agencia podrán exigir a un fabricante establecido en un tercer país que se someta a la inspección a que se refiere el apartado 1, sin perjuicio de posibles acuerdos celebrados entre la Unión y un tercer país.

5. Con antelación a su suministro a la Unión, los importadores de medicamentos veterinarios se asegurarán de que el fabricante establecido en un tercer país esté en posesión de un certificado de buenas prácticas de fabricación expedido por una autoridad competente o, cuando el tercer país sea parte de un acuerdo celebrado entre la Unión y el tercer país, de que exista una confirmación equivalente.

*Artículo 95***Importadores, fabricantes y distribuidores de principios activos establecidos en la Unión**

1. Los importadores, fabricantes y distribuidores de principios activos utilizados como materiales de partida en los medicamentos veterinarios que estén establecidos en la Unión registrarán su actividad ante la autoridad competente del Estado miembro en el que estén establecidos y cumplirán con las buenas prácticas de fabricación o las buenas prácticas de distribución, según proceda.

2. En el formulario de registro de la actividad ante la autoridad competente figurarán como mínimo los siguientes datos:

- a) el nombre o la razón social y la dirección permanente o domicilio social,
- b) los principios activos que se vayan a importar, fabricar o distribuir,
- c) información detallada de las instalaciones y los equipos técnicos.

▼B

3. Los importadores, fabricantes y distribuidores de principios activos a que se refiere el apartado 1 presentarán el formulario de registro a la autoridad competente con una antelación mínima de sesenta días a la fecha prevista de inicio de su actividad. Los importadores, fabricantes y distribuidores de principios activos que ejercían su actividad antes del 28 de enero de 2022, presentarán el formulario de registro a la autoridad competente a más tardar el 29 de marzo de 2022.

4. La autoridad competente, sobre la base de una evaluación de riesgos, podrá decidir llevar a cabo una inspección. Si la autoridad competente notifica en un plazo de sesenta días a partir de la recepción del formulario de registro que se va a llevar a cabo una inspección, la actividad no se iniciará antes de que la autoridad competente haya comunicado que la actividad puede iniciarse. En tal caso, la autoridad competente llevará a cabo la inspección y comunicará a los importadores, fabricantes y distribuidores de principios activos a que se refiere el apartado 1 los resultados de la inspección, en el plazo de sesenta días a partir de la notificación de su intención de llevar a cabo la inspección. Si en el plazo de sesenta días a partir de la recepción del formulario de registro, la autoridad competente no notificase que se llevará a cabo una inspección, la actividad podrá iniciarse.

5. Los importadores, fabricantes y distribuidores de principios activos a que se refiere el apartado 1 comunicarán anualmente a la autoridad competente los cambios que se hayan producido en relación con la información facilitada en el formulario de registro. Se notificará inmediatamente cualquier cambio que pueda repercutir en la calidad o la seguridad de los principios activos fabricados, importados o distribuidos.

6. Las autoridades competentes introducirán la información facilitada de conformidad con el apartado 2 del presente artículo y con el artículo 132 en la base de datos de fabricación y distribución al por mayor a que se refiere el artículo 91.

7. El presente artículo se entenderá sin perjuicio del artículo 94.

8. La Comisión, mediante actos de ejecución, adoptará medidas relativas a las buenas prácticas de distribución para los principios activos utilizados como materiales de partida en los medicamentos veterinarios. Dichos actos de ejecución se adoptarán de conformidad con el procedimiento de examen a que se refiere el artículo 145, apartado 2.

*Artículo 96***Registros**

1. El titular de una autorización de fabricación registrará la información siguiente respecto de todos los medicamentos veterinarios que suministre:

- a) fecha de la transacción;
- b) denominación del medicamento veterinario y, en su caso, número de autorización de comercialización, así como forma farmacéutica y concentración, según corresponda;
- c) cantidad suministrada;
- d) nombre o razón social y dirección permanente o domicilio social del destinatario;
- e) número del lote;
- f) fecha de caducidad.

▼B

2. La documentación a que se refiere el apartado 1 se mantendrá a disposición de las autoridades competentes para su inspección durante un año a partir de la fecha de caducidad del lote o durante como mínimo cinco años a partir del registro, si este período es más largo.

*Artículo 97***Persona cualificada responsable de la fabricación y la liberación de lotes**

1. El titular de una autorización de fabricación dispondrá, de manera permanente, de al menos una persona cualificada que cumpla las condiciones establecidas en el presente artículo y que sea responsable, en particular, del ejercicio de las funciones especificadas en el presente artículo.

2. La persona cualificada a que se refiere el apartado 1 deberá estar en posesión de un título universitario en una o más de las disciplinas científicas siguientes: farmacia, medicina, veterinaria, química, química y tecnología farmacéuticas, o biología.

3. La persona cualificada a que se refiere el apartado 1 deberá haber adquirido experiencia práctica como mínimo durante dos años, en una o varias empresas que hayan obtenido autorización de fabricación, en las actividades de garantía de la calidad de medicamentos, análisis cualitativo de medicamentos y análisis cuantitativo de principios activos, así como las verificaciones necesarias para garantizar la calidad de los medicamentos veterinarios.

La duración de la experiencia práctica exigida en el párrafo primero podrá ser reducirse en un año cuando la formación universitaria dure al menos cinco años, y en un año y medio cuando la formación universitaria dure al menos seis años.

4. El titular de la autorización de fabricación, en caso de ser una persona física, podrá asumir la responsabilidad mencionada en el apartado 1 si cumple personalmente las condiciones a que se refieren los apartados 2 y 3.

5. La autoridad competente podrá establecer procedimientos administrativos apropiados para comprobar que la persona cualificada a que se refiere el apartado 1 cumple las condiciones a que se refieren los apartados 2 y 3.

6. La persona cualificada a que se refiere el apartado 1 velará por que cada lote de medicamentos veterinarios haya sido fabricado de conformidad con las buenas prácticas de fabricación y probado de conformidad con los términos de la autorización de comercialización. Dicha persona cualificada elaborará un informe de control al respecto. Tales informes de control serán válidos en toda la Unión.

7. Cuando los medicamentos veterinarios sean importados, la persona cualificada a que se refiere el apartado 1 velará por que cada lote de fabricación importado haya sido sometido en la Unión a un análisis cualitativo y cuantitativo completo de, como mínimo, todos los principios activos, y a todas las demás pruebas necesarias para garantizar la calidad de los medicamentos veterinarios de acuerdo con lo establecido en la autorización de comercialización, y por que el lote fabricado cumpla con las buenas prácticas de fabricación.

▼B

8. La persona cualificada a que se refiere el apartado 1 llevará registros de cada lote de fabricación liberado. Dichos registros se actualizarán a medida que se realicen las operaciones y se mantendrán a disposición de las autoridades competentes durante un año a partir de la fecha de caducidad del lote o durante como mínimo cinco años a partir del registro, si este período es más largo.

9. Cuando los medicamentos veterinarios fabricados en la Unión sean exportados y vuelvan a ser importados posteriormente a la Unión desde un tercer país, se aplicará el apartado 6.

10. Cuando los medicamentos veterinarios hayan sido importados desde terceros países con los cuales la Unión tiene acuerdos de aplicación de buenas prácticas de fabricación como mínimo equivalentes a las establecidas con arreglo al artículo 93, apartado 2, y se demuestre que en el país de exportación se han realizado las pruebas a que se refiere el apartado 6 del presente artículo, la persona cualificada podrá elaborar el informe de control a que se refiere el apartado 6 del presente artículo sin las pruebas necesarias a que se refiere el apartado 7 del presente artículo, a no ser que la autoridad competente del Estado miembro de importación lo decida de otro modo.

*Artículo 98***Certificados de medicamentos veterinarios**

1. A petición de un fabricante o exportador de medicamentos veterinarios o de las autoridades de un tercer país importador, la autoridad competente o la Agencia certificarán que:

- a) el fabricante es titular de una autorización de fabricación;
- b) el fabricante posee el certificado de buenas prácticas de fabricación al que hace referencia el artículo 94; o
- c) el medicamento veterinario de que se trate ha obtenido una autorización de comercialización en ese Estado miembro o, en el caso de una solicitud a la Agencia, ha obtenido una autorización de comercialización centralizada.

2. Al expedir esos certificados, la autoridad competente o la Agencia, según corresponda, tendrán en cuenta los correspondientes acuerdos administrativos vigentes en relación con el contenido y el formato de tales certificados.

*CAPÍTULO VII***SUMINISTRO Y USO****Sección 1****Distribución al por mayor***Artículo 99***Autorizaciones de distribución al por mayor**

1. La distribución al por mayor de medicamentos veterinarios estará sujeta a autorización.

2. Los titulares de una autorización de distribución al por mayor estarán establecidos en la Unión.

▼B

3. Las autorizaciones de distribución al por mayor serán válidas en toda la Unión.
4. Los Estados miembros podrán decidir que el suministro de pequeñas cantidades de medicamentos veterinarios de un minorista a otro en el mismo Estado miembro no esté sujeto al requisito de ser titular de una autorización de distribución al por mayor.
5. No obstante lo dispuesto en el apartado 1, el titular de una autorización de fabricación no estará obligado a ser titular de una autorización de distribución al por mayor respecto de los medicamentos veterinarios cubiertos por la autorización de fabricación.
6. La Comisión, mediante actos de ejecución, adoptará medidas relativas a las buenas prácticas de distribución para los medicamentos veterinarios. Dichos actos de ejecución se adoptarán de conformidad con el procedimiento de examen a que se refiere el artículo 145, apartado 2.

*Artículo 100***Solicitud de autorizaciones de distribución al por mayor y procedimientos aplicables**

1. La solicitud de autorización de distribución al por mayor se presentará a la autoridad competente del Estado miembro en el que estén situados el establecimiento o establecimientos del distribuidor al por mayor.
2. El solicitante demostrará, en su solicitud, que cumple los requisitos siguientes:
 - a) el solicitante cuenta con personal técnicamente capacitado y, en particular, al menos una persona designada responsable, que cumpla las condiciones establecidas en el Derecho nacional;
 - b) el solicitante dispone de locales suficientes que cumplan los requisitos establecidos por el Estado miembro de que se trate en materia de almacenamiento y manipulación de medicamentos veterinarios;
 - c) el solicitante dispone de un plan que garantice la aplicación efectiva de cualquier retirada o recuperación del mercado ordenada por las autoridades competentes o por la Comisión o emprendida en colaboración con el fabricante o el titular de la autorización de comercialización del medicamento veterinario en cuestión;
 - d) el solicitante dispone de un sistema de registro adecuado que garantice el cumplimiento de los requisitos establecidos en el artículo 101.
 - e) el solicitante está en posesión de una declaración en el sentido de que cumple los requisitos a que se refiere el artículo 101.
3. Los Estados miembros establecerán procedimientos para conceder, denegar, suspender, revocar o modificar las autorizaciones de distribución al por mayor.
4. Los procedimientos a que se refiere el apartado 3 no durarán más de noventa días, a partir, en su caso, de la recepción de una solicitud por la autoridad competente de conformidad con el Derecho nacional.
5. La autoridad competente:
 - a) informará al solicitante del resultado de la evaluación;

▼B

- b) concederá, denegará o modificará la autorización de distribución al por mayor; y
- c) cargará en la base de datos de fabricación y distribución al por mayor a que se refiere el artículo 91 la información pertinente relativa a la autorización.

*Artículo 101***Obligaciones de los distribuidores mayoristas**

1. Los distribuidores mayoristas solo obtendrán medicamentos veterinarios de titulares de una autorización de fabricación o de otros titulares de una autorización de distribución al por mayor.
2. El distribuidor mayorista suministrará medicamentos veterinarios solamente a las personas autorizadas para ejercer actividades minoristas en un Estado miembro, de conformidad con el artículo 103, apartado 1, a otros distribuidores mayoristas de medicamentos veterinarios y a otras personas o entidades de conformidad con el Derecho nacional.
3. El titular de una autorización de distribución al por mayor deberá disponer permanentemente de los servicios de, como mínimo, un responsable de la distribución al por mayor.
4. Los distribuidores mayoristas, dentro de los límites de su responsabilidad, velarán por un suministro adecuado y continuo del medicamento veterinario a las personas autorizadas a suministrarlo de conformidad con el artículo 103, apartado 1, de modo que las necesidades en materia de sanidad animal del Estado miembro de que se trate estén cubiertas.
5. El distribuidor mayorista cumplirá con las buenas prácticas de distribución de medicamentos veterinarios a que se refiere el artículo 99, apartado 6.
6. Los distribuidores mayoristas informarán inmediatamente a la autoridad competente y, en su caso, al titular de la autorización de comercialización, de los medicamentos que reciban o que se les ofrezcan y que consideren falsificados o sospechen que sean falsificados.
7. El distribuidor mayorista llevará registros pormenorizados que contendrán, para cada transacción, los siguientes datos como mínimo:
 - a) fecha de la transacción;
 - b) denominación del medicamento veterinario, incluida, según proceda, la forma farmacéutica y la concentración;
 - c) número del lote;
 - d) fecha de caducidad del medicamento veterinario;
 - e) cantidad recibida o suministrada, indicando el tamaño del envase y número de envases;

▼B

f) nombre o razón social y dirección permanente o domicilio social del proveedor, en caso de compra, o del destinatario, en caso de venta.

8. Al menos una vez al año, el titular de una autorización de distribución al por mayor procederá a una auditoría pormenorizada de sus existencias, y cotejará los medicamentos veterinarios entrantes y salientes registrados con los medicamentos veterinarios que tenga en ese momento en ellas. Se registrará cualquier discrepancia constatada. Esos registros estarán a disposición de las autoridades competentes, con fines de inspección, durante un período de cinco años.

*Artículo 102***Comercio paralelo de medicamentos veterinarios**

1. A efectos del comercio paralelo de medicamentos veterinarios, el distribuidor mayorista se asegurará de que el medicamento veterinario que tiene la intención de obtener en un Estado miembro (en lo sucesivo, «Estado miembro de origen») y distribuir en otro Estado miembro (en lo sucesivo, «Estado miembro de destino») comparte un origen común con el medicamento veterinario ya autorizado en el Estado miembro de destino. Se considerará que los medicamentos veterinarios comparten un origen común si cumplen todas las condiciones siguientes:

- a) tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa por lo que se refiere a los principios activos y excipientes;
- b) tienen la misma forma farmacéutica;
- c) tienen la misma información clínica y, cuando sea de aplicación, el mismo tiempo de espera; y
- d) fueron fabricados por el mismo fabricante o por un fabricante que trabaja bajo licencia con arreglo a la misma formulación.

2. El medicamento veterinario obtenido en un Estado miembro de origen cumplirá los requisitos de etiquetado y lingüísticos del Estado miembro de destino.

3. Las autoridades competentes establecerán procedimientos administrativos para el comercio paralelo de medicamentos veterinarios y un procedimiento administrativo para la aprobación de la solicitud de comercio paralelo de dichos medicamentos.

4. Las autoridades competentes del Estado miembro de destino pondrán a disposición pública, a través de la base de datos de medicamentos a que se refiere el artículo 55, la lista de medicamentos veterinarios que sean objeto de comercio paralelo en ese Estado miembro.

5. El distribuidor mayorista que no sea el titular de la autorización de comercialización comunicará al titular de la autorización de comercialización y a la autoridad competente del Estado miembro de origen su intención de destinar el medicamento veterinario al comercio paralelo en un Estado miembro de destino.

6. Cada distribuidor mayorista que tenga intención de destinar un medicamento veterinario al comercio paralelo en un Estado miembro de destino cumplirá, como mínimo, las siguientes obligaciones:

- a) presentar una declaración a la autoridad competente del Estado miembro de destino y tomar las medidas oportunas para garantizar que el distribuidor mayorista en el Estado miembro de origen le mantendrá informado de cualquier cuestión de farmacovigilancia que pueda surgir;

▼B

- b) notificar al titular de la autorización de comercialización en el Estado miembro de destino acerca del medicamento veterinario que vaya a obtenerse en el Estado miembro de origen con la intención de introducirlo en el mercado del Estado miembro de destino por lo menos un mes antes de presentar a la autoridad competente la solicitud de comercio paralelo de dicho medicamento veterinario;
- c) presentar una declaración por escrito a la autoridad competente del Estado miembro de destino de haber sido el titular de la autorización de comercialización en el Estado miembro de destino notificado de conformidad con la letra b), junto con una copia de dicha notificación;
- d) no comerciar con un medicamento veterinario que haya sido retirado del mercado del Estado miembro de origen o del Estado miembro de destino por motivos de calidad, seguridad o eficacia;
- e) recopilar las sospechas de acontecimientos adversos e informar de ellas al titular de la autorización de comercialización del medicamento veterinario objeto de comercio paralelo.

7. Se adjuntará la siguiente información a la lista a que se refiere el apartado 4 respecto de todos los medicamentos veterinarios:

- a) denominación de los medicamentos veterinarios;
- b) principios activos;
- c) formas farmacéuticas;
- d) clasificación de los medicamentos veterinarios en el Estado miembro de destino;
- e) número de la autorización de comercialización de los medicamentos veterinarios en el Estado miembro de origen;
- f) número de la autorización de comercialización de los medicamentos veterinarios en el Estado miembro de destino;
- g) nombre o razón social y dirección permanente o domicilio social del distribuidor mayorista en el Estado miembro de origen y del distribuidor mayorista en el Estado miembro de destino.

8. El presente artículo no será aplicable a los medicamentos veterinarios autorizados por el procedimiento centralizado.

Sección 2

Venta al por menor

Artículo 103

Venta al por menor y registro de medicamentos veterinarios

1. Las normas sobre la venta al por menor de medicamentos veterinarios serán determinadas por el Derecho nacional, salvo que se disponga de otro modo en el presente Reglamento.
2. Sin perjuicio de lo dispuesto en el artículo 99, apartado 4, los minoristas de medicamentos veterinarios solo obtendrán medicamentos veterinarios de los titulares de una autorización de distribución al por mayor.
3. Los minoristas de medicamentos veterinarios llevarán registros pormenorizados que contendrán, para cada transacción de medicamentos veterinarios que requieran prescripción con arreglo al artículo 34, los siguientes datos:

▼B

- a) fecha de la transacción;
- b) denominación del medicamento veterinario, incluida, según corresponda, la forma farmacéutica y la concentración;
- c) número del lote;
- d) cantidad recibida o suministrada;
- e) nombre o razón social y dirección permanente o domicilio social del proveedor, en caso de compra, o del destinatario, en caso de venta;
- f) nombre e información de contacto del veterinario que prescribió el medicamento, y, en su caso, una copia de la prescripción veterinaria.
- g) número de la autorización de comercialización.

4. Cuando los Estados miembros lo consideren necesario, podrán exigir a los minoristas que conserven registros pormenorizados de cualquier transacción de medicamentos veterinarios no sujetos a prescripción veterinaria.

5. Al menos una vez al año, el minorista procederá a una auditoría pormenorizada de sus existencias, y cotejará los medicamentos veterinarios entrantes y salientes registrados con los medicamentos veterinarios que tenga en ese momento en ellas. Se registrará cualquier discrepancia constatada. De conformidad con el artículo 123, los resultados de la auditoría pormenorizada y los registros a que se refiere el apartado 3 del presente artículo estarán a disposición de las autoridades competentes, con fines de inspección, durante un período de cinco años.

6. Los Estados miembros podrán imponer condiciones justificadas por motivos de protección de la salud pública y la sanidad animal o del medio ambiente a la venta al por menor en su territorio de medicamentos veterinarios, siempre que dichas condiciones cumplan el Derecho de la Unión, sean proporcionadas y no sean discriminatorias.

Artículo 104

Venta minorista a distancia de medicamentos veterinarios

1. Las personas autorizadas a suministrar medicamentos veterinarios de conformidad con el artículo 103, apartado 1, del presente Reglamento podrán ofrecerlos mediante servicios de la sociedad de la información, en el sentido de la Directiva (UE) 2015/1535 del Parlamento Europeo y del Consejo ⁽⁷⁾, a personas físicas o jurídicas establecidas en la Unión a condición de que dichos medicamentos veterinarios no estén sujetos a prescripción veterinaria con arreglo al artículo 34 del presente Reglamento y de que cumplan el presente Reglamento y el Derecho aplicable del Estado miembro en que los medicamentos veterinarios son objeto de venta al por menor.

⁽⁷⁾ Directiva (UE) 2015/1535 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 9 de septiembre de 2015, por la que se establece un procedimiento de información en materia de reglamentaciones técnicas y de reglas relativas a los servicios de la sociedad de la información (DO L 241 de 17.9.2015, p. 1).

▼B

2. No obstante lo dispuesto en el apartado 1 del presente artículo, los Estados miembros podrán permitir que las personas autorizadas a suministrar medicamentos veterinarios al por menor de conformidad con el artículo 103, apartado 1, ofrezcan medicamentos veterinarios sujetos a prescripción veterinaria con arreglo al artículo 34 mediante servicios de la sociedad de la información, siempre que el Estado miembro haya establecido un sistema seguro para dichos suministros. Este permiso solo se concederá a personas establecidas en su territorio y la venta solo podrá producirse en el territorio de dicho Estado miembro.

3. El Estado miembro a que se refiere el apartado 2 velará por que se apliquen medidas adaptadas a fin de garantizar que se cumplen los requisitos relativos a una prescripción veterinaria por lo que se refiere al suministro mediante servicios de la sociedad de la información e informará a la Comisión y a los demás Estados miembros si hace uso de la excepción contemplada en el apartado 2 y, en caso necesario, cooperará con la Comisión y con los demás Estados miembros para evitar consecuencias no deseadas de ese suministro. Los Estados miembros establecerán normas sobre las sanciones adecuadas para garantizar el respeto las normas nacionales que se adopten, incluidas las normas relativas a la retirada de tales permisos.

4. Las personas y las actividades a que se refieren los apartados 1 y 2 del presente artículo estarán sujetas a los controles contemplados en el artículo 123 por parte de la autoridad competente del Estado miembro en el que esté establecido el minorista.

5. Además de la información establecida en el artículo 6 de la Directiva 2000/31/CE del Parlamento Europeo y del Consejo ⁽⁸⁾, los minoristas que ofrecen medicamentos veterinarios mediante servicios de la sociedad de la información facilitarán, como mínimo, la siguiente información:

- a) los datos de contacto de la autoridad competente del Estado miembro en el que esté establecido el minorista que ofrece los medicamentos veterinarios;
- b) un enlace al sitio web del Estado miembro de establecimiento que se haya creado de conformidad con el apartado 8 del presente artículo;
- c) el logotipo común diseñado con arreglo al apartado 6 del presente artículo, que será claramente visible en cada una de las páginas del sitio web relacionadas con la oferta de venta a distancia de medicamentos veterinarios y llevará un enlace a la entrada correspondiente al minorista en la lista de distribuidores autorizados a que hace referencia el apartado 8, letra c), del presente artículo.

6. La Comisión establecerá un logotipo común con arreglo al apartado 7 que sea reconocible en toda la Unión y que indique también en qué Estado miembro está establecida la persona que ofrece la venta a distancia de medicamentos veterinarios. El logotipo aparecerá claramente en los sitios web que ofrecen la venta a distancia de medicamentos veterinarios.

7. La Comisión, mediante actos de ejecución, adoptará el diseño del logotipo común a que se refiere el apartado 6 del presente artículo. Dichos actos de ejecución se adoptarán de conformidad con el procedimiento de examen a que se refiere el artículo 145, apartado 2.

⁽⁸⁾ Directiva 2000/31/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 8 de junio de 2000, relativa a determinados aspectos jurídicos de los servicios de la sociedad de la información, en particular el comercio electrónico en el mercado interior (Directiva sobre el comercio electrónico) (DO L 178 de 17.7.2000, p. 1).

▼B

8. Cada Estado miembro creará un sitio web de venta de medicamentos veterinarios que contendrá, como mínimo, los datos siguientes:

- a) información sobre su Derecho nacional aplicable a la oferta de venta a distancia de medicamentos veterinarios mediante servicios de la sociedad de la información, de conformidad con los apartados 1 y 2, incluida la indicación de que puede haber diferencias entre los Estados miembros en cuanto a la clasificación del suministro de los medicamentos veterinarios;
- b) información sobre el logotipo común;
- c) una lista de los minoristas establecidos en el Estado miembro autorizados para ofrecer a la venta a distancia medicamentos veterinarios mediante servicios de la sociedad de la información de conformidad con los apartados 1 y 2, así como las direcciones de los sitios web de los minoristas.

9. La Agencia creará un sitio web con información sobre el logotipo común. El sitio web de la Agencia indicará expresamente que el sitio web de cada Estado miembro contiene información sobre las personas autorizadas a ofrecer a la venta a distancia medicamentos veterinarios mediante servicios de la sociedad de la información en el Estado miembro de que se trate.

10. Por motivos de protección de la salud pública, los Estados miembros podrán imponer condiciones a la venta al por menor en su territorio de medicamentos veterinarios ofrecidos a la venta a distancia mediante servicios de la sociedad de la información.

11. Los sitios web de los Estados miembros contendrán un enlace al sitio web de la Agencia creado de conformidad con el apartado 9.

Artículo 105

Prescripciones veterinarias

1. Las prescripciones veterinarias de medicamentos antimicrobianos con fines metafilácticos solo se expedirán tras un diagnóstico de la enfermedad infecciosa por un veterinario.

2. El veterinario deberá poder justificar la prescripción veterinaria de medicamentos antimicrobianos, en particular con fines metafilácticos y profilácticos.

3. Las prescripciones veterinarias solo se expedirán tras un examen clínico o cualquier otra evaluación adecuada del estado de salud del animal o grupo de animales por parte de un veterinario.

4. No obstante lo dispuesto en el artículo 4, punto 33, y en el apartado 3 del presente artículo, un Estado miembro podrá permitir que una prescripción veterinaria sea expedida por un profesional distinto de un veterinario, siempre que esté cualificado para ello de conformidad con el Derecho nacional aplicable en el momento de entrada en vigor del presente Reglamento. Dichas prescripciones serán válidas únicamente en ese Estado miembro y no se podrán recetar para medicamentos antimicrobianos u otros medicamentos veterinarios para los que se requiera el diagnóstico de un veterinario.

Las prescripciones veterinarias expedidas por un profesional distinto de un veterinario estarán sujetas, *mutatis mutandis*, a los apartados 5, 6, 8, 9 y 11 del presente artículo.

▼B

5. Una prescripción veterinaria deberá contener como mínimo los elementos siguientes:

- a) identificación del animal o grupo de animales objeto del tratamiento;
- b) nombre completo y datos de contacto del propietario o responsable del animal;
- c) fecha de emisión;
- d) nombre completo y datos de contacto del veterinario, incluido, en su caso, el número profesional;
- e) firma o equivalente electrónico de identificación del veterinario;
- f) denominación del medicamento prescrito y de su principio o principios activos;
- g) forma farmacéutica y concentración;
- h) cantidad prescrita o número de envases, incluido el tamaño de estos;
- i) pauta posológica;
- j) para especies animales productoras de alimentos, el tiempo de espera, aunque sea igual a cero;
- k) cualquier advertencia necesaria para garantizar un uso correcto, y en particular, si procede, para garantizar un uso prudente de los antimicrobianos;
- l) declaración, en su caso, de que un medicamento se prescribe de conformidad con lo dispuesto en los artículos 112, 113 y 114;
- m) declaración, en su caso, de que un medicamento se prescribe de conformidad con lo dispuesto en el artículo 107, apartados 3 y 4;

6. La cantidad prescrita de medicamentos se limitará a la necesaria para el tratamiento o terapia de que se trate. Los medicamentos antimicrobianos con fines metafilácticos o profilácticos solo podrán prescribirse durante un tiempo limitado que cubra el período de riesgo.

7. Las prescripciones veterinarias expedidas de conformidad con lo dispuesto en el apartado 3 serán válidas en toda la Unión.

8. La Comisión, mediante actos de ejecución, podrá establecer un formato tipo para los requisitos previstos en el apartado 5 del presente artículo. Dicho formato tipo también estará disponible en versión electrónica. Dichos actos de ejecución se adoptarán de conformidad con el procedimiento de examen a que se refiere el artículo 145, apartado 2.

9. Los medicamentos prescritos se dispensarán de conformidad con el Derecho nacional aplicable.

10. Las prescripciones veterinarias de medicamentos antimicrobianos tendrán una validez de cinco días a partir de su fecha de expedición.

11. Además de los requisitos establecidos en el presente artículo, los Estados miembros podrán establecer normas sobre el mantenimiento de registros por los veterinarios al expedir las prescripciones veterinarias.

▼B

12. No obstante lo dispuesto en el artículo 34, un medicamento veterinario clasificado como sujeto a prescripción veterinaria en virtud de dicho artículo podrá ser administrado personalmente por un veterinario sin necesidad de una prescripción veterinaria, salvo que se disponga de otro modo en el Derecho nacional aplicable. Los veterinarios mantendrán registros de dicha administración personal sin prescripción de conformidad con el Derecho nacional aplicable.

Sección 3**Uso***Artículo 106***Uso de los medicamentos**

1. Los medicamentos veterinarios se utilizarán según los términos de la autorización de comercialización.
2. El uso de medicamentos veterinarios de conformidad con la presente sección se entenderá sin perjuicio de lo dispuesto en los artículos 46 y 47 del Reglamento (UE) 2016/429.
3. Los Estados miembros podrán establecer los procedimientos que consideren necesarios para la aplicación de los artículos 110 a 114 y 116.
4. Los Estados miembros podrán decidir, si está debidamente justificado, que un medicamento veterinario se administre únicamente por un veterinario.
5. Los medicamentos veterinarios inmunológicos inactivados a que se refiere el artículo 2, apartado 3, solo se utilizarán en circunstancias excepcionales en los animales indicados en él, conforme a una prescripción veterinaria y cuando no haya ningún medicamento veterinario inmunológico autorizado para las especies animales de destino y la indicación en cuestión.
6. La Comisión adoptará actos delegados con arreglo al artículo 147 a fin de completar el presente artículo, según sea necesario, por los que se establezcan normas sobre las medidas adecuadas para garantizar el uso seguro y eficaz de los medicamentos veterinarios autorizados y prescritos para su administración oral por vías distintas de los piensos medicamentosos, como la mezcla de agua de bebida con medicamentos veterinarios o la mezcla a mano de un medicamento veterinario con piensos y su administración por el responsable de los animales a los animales productores de alimentos. Al adoptar dichos actos delegados, la Comisión tendrá en cuenta el dictamen científico de la Agencia.

*Artículo 107***Uso de medicamentos antimicrobianos**

1. Los medicamentos antimicrobianos no se utilizarán de forma rutinaria ni para compensar una falta de higiene, una cría de animales inadecuada o una falta de cuidados, ni una mala gestión de las explotaciones ganaderas.
2. Los medicamentos antimicrobianos no se utilizarán en animales con el fin de fomentar su crecimiento ni de aumentar su rendimiento.

▼B

3. Los medicamentos antimicrobianos no se utilizarán con fines profilácticos salvo en casos excepcionales, para ser administrados a un animal determinado o a un número limitado de animales cuando el riesgo de infección o de enfermedad infecciosa sea muy elevado y las consecuencias puedan ser graves.

En tales casos, el uso de medicamentos antibióticos con fines profilácticos se limitará a su administración a un animal determinado, en las condiciones establecidas en el párrafo primero.

4. Los medicamentos antimicrobianos solo se utilizarán con fines metafilácticos cuando el riesgo de propagación de una infección o de una enfermedad infecciosa en el grupo de animales sea elevado y no se disponga de alternativas adecuadas. Los Estados miembros podrán proporcionar orientaciones sobre esas otras alternativas adecuadas y apoyarán activamente el desarrollo y la aplicación de directrices que promuevan el conocimiento de los factores de riesgo asociados a la metafilaxis e incluyan criterios para su puesta en práctica.

5. Los medicamentos que contengan los antimicrobianos designados a que se refiere el artículo 37, apartado 5, no podrán utilizarse conforme a lo dispuesto en los artículos 112, 113 y 114.

6. La Comisión, mediante actos de ejecución y teniendo en cuenta el dictamen científico de la Agencia, establecerá una lista de los antimicrobianos que:

- a) no podrán utilizarse conforme a lo dispuesto en los artículos 112, 113 y 114; o
- b) solo podrán utilizarse conforme a lo dispuesto en los artículos 112, 113 y 114 en determinadas condiciones.

Al adoptar estos actos de ejecución, la Comisión tendrá en cuenta los siguientes criterios:

- a) el riesgo para la salud pública o la sanidad animal si el antimicrobiano se utiliza conforme a lo dispuesto en los artículos 112, 113 y 114;
- b) el riesgo para la salud pública o la sanidad animal en caso de desarrollo de resistencia a los antimicrobianos;
- c) la disponibilidad de otros tratamientos para animales;
- d) la disponibilidad de otros tratamientos antimicrobianos para personas;
- e) las repercusiones para la acuicultura y la ganadería si el animal afectado por la dolencia no recibe tratamiento.

Dichos actos de ejecución se adoptarán de conformidad con el procedimiento de examen a que se refiere el artículo 145, apartado 2.

7. Los Estados miembros podrán restringir en mayor medida o prohibir el uso de determinados antimicrobianos en animales en su territorio si la administración de dichos antimicrobianos a los animales es contraria a la aplicación de una política nacional en favor de un uso prudente de los antimicrobianos.

8. Las medidas adoptadas por los Estados miembros sobre la base del apartado 7 serán proporcionadas y estarán justificadas.

9. Los Estados miembros informarán a la Comisión de cualquier medida que adopten sobre la base del apartado 7.

*Artículo 108***Llevanza de registros por los propietarios o responsables de animales productores de alimentos**

1. Los propietarios o, si ellos no los custodian, los responsables de animales productores de alimentos deberán llevar un registro de los medicamentos que utilizan y, en su caso, guardar copia de las prescripciones.
2. En los registros mencionados en el apartado 1 se hará constar, entre otros, lo siguiente:
 - a) fecha de la primera administración del medicamento a los animales;
 - b) denominación del medicamento;
 - c) cantidad de medicamento administrada;
 - d) nombre o razón social y dirección permanente o domicilio social del proveedor;
 - e) prueba de la compra de los medicamentos que utilicen;
 - f) identificación del animal o grupo de animales tratados;
 - g) nombre y datos de contacto del veterinario prescriptor, en su caso;
 - h) tiempo de espera, aunque sea igual a cero;
 - i) duración del tratamiento.
3. Si la información que debe registrarse de conformidad con el apartado 2 del presente artículo ya se encuentra disponible en la copia de una prescripción veterinaria, en el registro de la explotación ganadera o, en el caso de los equinos, ya está registrada en el documento de identificación permanente y único a que se refiere el artículo 8, apartado 4, no será necesario registrarla por separado.
4. Los Estados miembros podrán establecer requisitos adicionales para el mantenimiento de registros por los propietarios o los responsables de animales productores de alimentos.
5. De conformidad con el artículo 123, esos registros estarán a disposición de las autoridades competentes, con fines de inspección, durante un período de cinco años.

*Artículo 109***Obligaciones de llevanza de registro respecto de los equinos**

1. La Comisión adoptará actos delegados con arreglo al artículo 147 a fin de completar el presente Reglamento en lo que respecta al contenido y el formato de la información necesaria para la aplicación del artículo 112, apartado 4, y del artículo 115, apartado 5, y que debe figurar en el documento de identificación permanente y único a que se refiere el artículo 8, apartado 4.
2. La Comisión, mediante actos de ejecución, establecerá formularios tipo para introducir la información necesaria para la aplicación del artículo 112, apartado 4, y del artículo 115, apartado 5, y que debe figurar en el documento de identificación permanente y único a que se refiere el artículo 8, apartado 4. Dichos actos de ejecución se adoptarán de conformidad con el procedimiento de examen a que se refiere el artículo 145, apartado 2.



Artículo 110

Uso de medicamentos veterinarios inmunológicos

1. Las autoridades competentes podrán, de conformidad con el Derecho nacional aplicable, prohibir la fabricación, importación, distribución, posesión, venta, suministro o utilización de medicamentos veterinarios inmunológicos en su territorio o en una parte de este, si se cumple al menos una de las condiciones siguientes:

- a) la administración del medicamento a los animales puede interferir con la aplicación de un programa nacional de diagnóstico, control o erradicación de enfermedades animales;
- b) la administración del medicamento a los animales puede dificultar la acreditación de la ausencia de enfermedades en animales vivos o causar la contaminación de productos alimenticios u otros productos derivados de animales tratados;
- c) las cepas de los agentes patógenos contra las que el medicamento está destinado a inmunizar están ausentes en gran medida, en términos de distribución geográfica, del territorio de que se trate.

2. No obstante lo dispuesto en el artículo 106, apartado 1, del presente Reglamento, y a falta de los medicamentos veterinarios contemplados en el artículo 116 del presente Reglamento, en caso de brote de una de las enfermedades de la lista a que se refiere el artículo 5 del Reglamento (UE) 2016/429 o de una de las enfermedades emergentes a que se refiere el artículo 6 de dicho Reglamento, las autoridades competentes podrán permitir el uso de un medicamento veterinario inmunológico no autorizado dentro de la Unión.

3. No obstante lo dispuesto en el artículo 106, apartado 1, del presente Reglamento cuando un medicamento veterinario inmunológico haya sido autorizado, pero ya no se encuentre disponible dentro de la Unión para una enfermedad distinta de las contempladas en los artículos 5 o 6 del Reglamento (UE) 2016/429 pero la cual ya esté presente en la Unión, las autoridades competentes podrán, en aras de la sanidad y bienestar animal y de la salud pública, autorizar, caso por caso, el uso de un medicamento veterinario inmunológico no autorizado dentro de la Unión.

4. En caso de que se apliquen los apartados 1, 2 y 3, las autoridades competentes se lo comunicarán a la Comisión sin demora y le facilitarán asimismo información sobre las condiciones impuestas en la aplicación de dichos apartados.

5. Cuando se haya de exportar un animal a un tercer país y dicho animal quede por ello sujeto a disposiciones sanitarias específicas vinculantes en ese país, las autoridades competentes podrán permitir que se administre, únicamente al animal de que se trate, un medicamento veterinario inmunológico que no esté cubierto por una autorización de comercialización en el Estado miembro de que se trate, pero cuyo uso esté autorizado en el tercer país al que se haya de exportar el animal.

Artículo 111

Uso de medicamentos veterinarios por veterinarios que presten servicios en otros Estados miembros

1. Un veterinario que preste servicios en un Estado miembro distinto de aquel en el que esté establecido (en lo sucesivo, «Estado miembro de acogida») estará autorizado a poseer medicamentos veterinarios no autorizados en el Estado miembro de acogida y administrarlos a aquellos

▼B

animales o grupos de animales que tenga a su cuidado, sin sobrepasar la cantidad necesaria que él mismo haya prescrito para su tratamiento, siempre y cuando se cumplan las condiciones siguientes:

- a) las autoridades competentes del Estado miembro en que esté establecido el veterinario o la Comisión concedieron la autorización de comercialización del medicamento veterinario que va a administrarse a los animales;
- b) el veterinario transporta los medicamentos veterinarios en cuestión en su acondicionamiento original;
- c) el veterinario sigue las buenas prácticas veterinarias que se aplican en el Estado miembro de acogida;
- d) el veterinario establece el tiempo de espera especificado en el etiquetado o el prospecto del medicamento veterinario utilizado;
- e) el veterinario no vende al por menor ningún medicamento veterinario al propietario o responsable de los animales que trata en el Estado miembro de acogida, salvo que la normativa de este lo permita;

2. El apartado 1 no será aplicable a los medicamentos veterinarios inmunológicos, excepto en el caso de toxinas y sueros.

Artículo 112

Uso de medicamentos al margen de los términos de la autorización de comercialización en el caso de especies animales no productoras de alimentos

1. No obstante lo dispuesto en el artículo 106, apartado 1, cuando en un Estado miembro no existan medicamentos veterinarios autorizados para una indicación relativa a una especie animal no productora de alimentos, el veterinario responsable, bajo su responsabilidad personal directa y, en particular, para evitar causar un sufrimiento inaceptable, podrá excepcionalmente tratar a los animales enfermos con el siguiente medicamento:

- a) un medicamento veterinario autorizado en virtud del presente Reglamento en el Estado miembro de que se trate o en otro Estado miembro para su uso en la misma especie o en otra especie animal, para la misma u otra indicación;
- b) si no existe ninguno de los medicamentos veterinarios mencionados en la letra a) del presente apartado, un medicamento de uso humano autorizado de conformidad con la Directiva 2001/83/CE o el Reglamento (CE) n.º 726/2004;
- c) si no existe ninguno de los medicamentos mencionados en las letras a) o b) del presente apartado, un medicamento veterinario de fabricación extemporánea preparado siguiendo la prescripción veterinaria.

▼B

2. Salvo en lo que respecta a los medicamentos veterinarios inmunológicos, cuando no estén disponibles ninguno de los medicamentos a que se refiere el apartado 1, el veterinario responsable, bajo su responsabilidad directa y, en particular, para evitar causar un sufrimiento inaceptable, podrá tratar excepcionalmente a animales no productores de alimentos con un medicamento veterinario autorizado en un tercer país para la misma especie animal y la misma indicación.
3. El veterinario podrá administrar el medicamento personalmente o permitir que lo haga otra persona bajo su responsabilidad, de conformidad con las disposiciones nacionales.
4. El presente artículo se aplicará también al tratamiento por un veterinario de un animal de la especie equina a condición de que haya sido declarado como no destinado al sacrificio para consumo humano en el documento de identificación permanente y único contemplado en el artículo 8, apartado 4.
5. El presente artículo se aplicará también cuando un medicamento veterinario autorizado no esté disponible en el Estado miembro de que se trate.

Artículo 113

Uso de medicamentos al margen de los términos de la autorización de comercialización en el caso de especies animales terrestres productoras de alimentos

1. No obstante lo dispuesto en el artículo 106, apartado 1, cuando en un Estado miembro no existan medicamentos veterinarios autorizados para una indicación relativa a una especie animal terrestre productora de alimentos, el veterinario responsable, bajo su responsabilidad personal directa, y en particular para evitar causar un sufrimiento inaceptable, podrá tratar excepcionalmente a los animales enfermos con los medicamentos siguientes:
 - a) un medicamento veterinario autorizado en virtud del presente Reglamento en el Estado miembro de que se trate o en otro Estado miembro para su uso en la misma u otra especie animal terrestre productora de alimentos, para la misma u otra indicación;
 - b) si no existe ninguno de los medicamentos veterinarios mencionados en la letra a) del presente apartado, un medicamento veterinario autorizado en virtud del presente Reglamento en el Estado miembro de que se trate para su uso en una especie animal no productora de alimentos para la misma indicación;
 - c) si no existe ninguno de los medicamentos veterinarios mencionados en las letras a) o b) del presente apartado, un medicamento de uso humano autorizado de conformidad con la Directiva 2001/83/CE o el Reglamento (CE) n.º 726/2004; o
 - d) si no existe ninguno de los medicamentos veterinarios mencionados en las letras a), b) o c) del presente apartado, un medicamento veterinario de fabricación extemporánea preparado siguiendo la prescripción veterinaria.
2. Salvo en lo que respecta a los medicamentos veterinarios inmunológicos, cuando no esté disponibles ninguno de los medicamentos a que se refiere el apartado 1, el veterinario responsable, bajo su responsabilidad personal directa, y en particular para evitar causar un sufrimiento inaceptable, podrá tratar excepcionalmente a animales terrestres productores de alimentos con un medicamento veterinario autorizado en un tercer país para la misma especie animal y la misma indicación.

▼B

3. El veterinario podrá administrar el medicamento personalmente o permitir que lo haga otra persona bajo su responsabilidad, de conformidad con las disposiciones nacionales.

4. Las sustancias farmacológicamente activas del medicamento utilizado de conformidad con los apartados 1 y 2 del presente artículo estarán autorizadas de conformidad con el Reglamento (CE) n.º 470/2009 y con los actos adoptados en virtud de este.

5. El presente artículo se aplicará también cuando un medicamento veterinario autorizado no esté disponible en el Estado miembro de que se trate.

*Artículo 114***Uso de medicamentos en el caso de especies acuáticas productoras de alimentos**

1. No obstante lo dispuesto en el artículo 106, apartado 1, cuando en un Estado miembro no existan medicamentos veterinarios autorizados para una indicación relativa a una especie acuática productora de alimentos, el veterinario responsable, bajo su responsabilidad personal directa, y en particular para evitar causar un sufrimiento inaceptable, podrá tratar a los animales enfermos con los siguientes medicamentos:

- a) un medicamento veterinario autorizado en virtud del presente Reglamento en el Estado miembro de que se trate o en otro Estado miembro para su uso en la misma u otra especie acuática productora de alimentos y para la misma u otra indicación;
- b) si no existe ninguno de los medicamentos veterinarios mencionados en la letra a) del presente apartado, un medicamento veterinario autorizado en virtud del presente Reglamento en el Estado miembro de que se trate o en otro Estado miembro para su uso en una especie terrestre productora de alimentos, y que contenga una sustancia incluida en la lista establecida de conformidad con el apartado 3;
- c) si no existe ninguno de los medicamentos veterinarios mencionados en las letras a) o b) del presente apartado, un medicamento de uso humano autorizado de conformidad con la Directiva 2001/83/CE o el Reglamento (CE) n.º 726/2004, y que contenga sustancias incluidas en la lista establecida de conformidad con el apartado 3 del presente artículo; o
- d) si no existe ninguno de los medicamentos veterinarios mencionados en las letras a), b) o c) del presente apartado, un medicamento veterinario de fabricación extemporánea preparado siguiendo la prescripción veterinaria.

2. No obstante lo dispuesto en el apartado 1, letras b) y c), y hasta que no se elabore la lista mencionada en el apartado 3, el veterinario responsable, bajo su responsabilidad personal directa, y en particular para evitar causar un sufrimiento inaceptable, podrá tratar excepcionalmente a las especies acuáticas productoras de alimentos de una determinada explotación con el siguiente medicamento:

- a) un medicamento veterinario autorizado en virtud del presente Reglamento en el Estado miembro de que se trate o en otro Estado miembro para su uso en una especie animal terrestre productora de alimentos;
- b) si no existe ninguno de los medicamentos veterinarios mencionados en la letra a) del presente apartado, un medicamento de uso humano autorizado de conformidad con la Directiva 2001/83/CE o el Reglamento (CE) n.º 726/2004.

▼B

3. La Comisión, mediante actos de ejecución, y a más tardar en el plazo de cinco años a partir del 28 de enero de 2022, establecerá una lista de sustancias utilizadas en medicamentos veterinarios autorizados en la Unión para su uso en especies animales terrestres productoras de alimentos o de sustancias contenidas en medicamentos de uso humano autorizados en la Unión de conformidad con la Directiva 2001/83/CE o del Reglamento (CE) n.º 726/2004, que podrán ser utilizadas en especies acuáticas productoras de alimentos, de conformidad con el apartado 1 del presente artículo. Dichos actos de ejecución se adoptarán de conformidad con el procedimiento de examen a que se refiere el artículo 145, apartado 2.

La Comisión, al adoptar dichos actos de ejecución, tendrá en cuenta los siguientes criterios:

- a) los riesgos para el medio ambiente cuando las especies acuáticas productoras de alimentos sean tratadas con tales sustancias;
- b) las repercusiones para la salud pública y la sanidad animal en caso de que no se pueda administrar a la especie acuática productora de alimentos afectada uno de los antimicrobianos incluidos en la lista contemplada en el artículo 107, apartado 6;
- c) la disponibilidad o no de otros medicamentos, tratamientos o medidas de prevención o tratamiento de enfermedades o de determinadas indicaciones de especies acuáticas productoras de alimentos.

4. Salvo en lo que respecta a los medicamentos veterinarios inmunológicos, cuando no estén disponibles ninguno de los medicamentos a que se refieren los apartados 1 y 2, el veterinario responsable, bajo su responsabilidad personal directa, y en particular para evitar causar un sufrimiento inaceptable, podrá tratar excepcionalmente a la especie acuática productora de alimentos con un medicamento veterinario autorizado en un tercer país para la misma especie y la misma indicación.

5. El veterinario podrá administrar el medicamento personalmente o permitir que lo haga otra persona bajo su responsabilidad, de conformidad con las disposiciones nacionales.

6. Las sustancias farmacológicamente activas del medicamento utilizado con arreglo a los apartados 1, 2 y 4 del presente artículo estarán autorizadas de conformidad con el Reglamento (CE) n.º 470/2009 y con los actos adoptados en virtud de este.

7. El presente artículo se aplicará también cuando un medicamento veterinario autorizado no esté disponible en el Estado miembro de que se trate.

Artículo 115

Tiempo de espera para medicamentos utilizados al margen de los términos de la autorización de comercialización en el caso de especies animales productoras de alimentos

1. A efectos de los artículos 113 y 114, a menos que un medicamento utilizado tenga un tiempo de espera indicado en el resumen de las características del medicamento para la especie animal en cuestión, el veterinario establecerá el tiempo de espera según los criterios siguientes:

- a) para la carne y las vísceras de mamíferos, aves de corral y aves de caza de cría productoras de alimentos, el tiempo de espera no será inferior a:

▼B

- i) el tiempo de espera más largo que figure en el resumen de las características del medicamento para la carne y los despojos, multiplicado por 1,5;
 - ii) veintiocho días, si el medicamento no está autorizado para animales productores de alimentos;
 - iii) un día, si el tiempo de espera del medicamento es igual a cero y se utiliza en una familia taxonómica distinta de las especies de destino autorizadas;
- b) para la leche procedente de animales que producen leche para consumo humano, el tiempo de espera no será inferior a:
- i) el tiempo de espera más largo para la leche que figure en el resumen de las características del medicamento para cualquier especie animal, multiplicado por 1,5;
 - ii) siete días, si el medicamento no está autorizado para animales que producen leche para consumo humano;
 - iii) un día, si el tiempo de espera del medicamento es igual a cero;
- c) para los huevos de animales que producen huevos para consumo humano, el tiempo de espera no será inferior a:
- i) el tiempo de espera más largo para los huevos que figure en el resumen de las características del medicamento para cualquier especie animal, multiplicado por 1,5;
 - ii) diez días, si el medicamento no está autorizado para animales que producen huevos para consumo humano;
- d) para las especies acuáticas que producen carne para consumo humano, el tiempo de espera no será inferior a:
- i) el tiempo de espera más largo que figure en el resumen de las características del medicamento para cualquier especie acuática, multiplicado por 1,5 y expresado en días-grado;
 - ii) si el medicamento está autorizado para especies animales terrestres productoras de alimentos, el tiempo de espera más largo para cualquiera de las especies animales productoras de alimentos que figure en el resumen de las características del medicamento, multiplicado por 50 y expresado en días-grado, sin sobrepasar quinientos días-grado;
 - iii) quinientos días-grado, si el medicamento no está autorizado para especies animales productoras de alimentos;
 - iv) veinticinco días-grado, si el mayor tiempo de espera para cualquier especie animal es igual a cero.

▼B

2. Si el cálculo del tiempo de espera efectuado conforme a lo establecido en el apartado 1, letra a), inciso i), letra b), inciso i), letra c), inciso i), y letra d), incisos i) y ii), diera como resultado una fracción de días, el tiempo de espera se redondeará al número de días más próximo.

3. La Comisión adoptará actos delegados con arreglo al artículo 147 a fin de modificar el presente artículo mediante la adaptación de las disposiciones de sus apartados 1 y 4 a la luz de los nuevos conocimientos científicos.

4. En el caso de las abejas, el veterinario determinará el tiempo de espera adecuado evaluando, caso por caso, la situación específica de cada colmena, y en particular el riesgo de residuos en la miel o en otros productos alimenticios recolectados de colmenas y destinados al consumo humano.

5. No obstante lo dispuesto en el artículo 113, apartados 1 y 4, la Comisión, mediante actos de ejecución, establecerá una lista de sustancias indispensables para el tratamiento de las especies equinas, o que aporten un beneficio clínico añadido respecto de otras opciones de tratamiento disponibles para las especies equinas y para las que el tiempo de espera para las especies equinas sea de seis meses. Dichos actos de ejecución se adoptarán de conformidad con el procedimiento de examen a que se refiere el artículo 145, apartado 2.

*Artículo 116***Situación sanitaria**

No obstante lo dispuesto en el artículo 106, apartado 1, una autoridad competente podrá permitir la utilización en su territorio de medicamentos veterinarios no autorizados en el Estado miembro cuando así lo requiera la situación de la salud pública o la sanidad animal, siempre que la comercialización de esos medicamentos veterinarios esté autorizada en otro Estado miembro.

*Artículo 117***Recuperación y eliminación de los residuos de medicamentos veterinarios**

Los Estados miembros garantizarán la existencia de sistemas adecuados de recuperación y eliminación de los residuos de medicamentos veterinarios.

*Artículo 118***Animales o productos de origen animal importados en la Unión**

1. El artículo 107, apartado 2, se aplicará, *mutatis mutandis*, a los operadores de terceros países y dichos operadores no podrán usar los antimicrobianos designados en virtud del artículo 37, apartado 5, en la medida en que ello sea pertinente en relación con los animales o los productos de origen animal que se exporten desde esos terceros países a la Unión.

2. La Comisión adoptará actos delegados con arreglo al artículo 147 a fin de completar el presente artículo mediante las normas de desarrollo necesarias para la aplicación de su apartado 1 del presente artículo.



Sección 4

Publicidad

Artículo 119

Publicidad de los medicamentos veterinarios

1. Solo podrán ser objeto de publicidad en un Estado miembro los medicamentos veterinarios que estén autorizados o registrados en dicho Estado miembro, salvo que la autoridad competente lo decida de otro modo, de conformidad con el Derecho nacional aplicable.
2. La publicidad de un medicamento veterinario dejará claro que su objetivo es promover el suministro, la venta, la prescripción, la distribución o el uso del medicamento veterinario.
3. La publicidad no se formulará de tal manera que sugiera que el medicamento veterinario puede ser un pienso o un biocida.
4. La publicidad se ajustará al resumen de las características del medicamento veterinario anunciado.
5. La publicidad no contendrá ninguna información que pueda inducir a error o a un uso incorrecto del medicamento veterinario.
6. La publicidad fomentará el uso responsable del medicamento veterinario mediante una presentación objetiva de este y sin exagerar sus propiedades.
7. La suspensión de una autorización de comercialización excluirá toda publicidad, durante el período de suspensión, del medicamento veterinario en el Estado miembro en el que haya sido suspendido.
8. Los medicamentos veterinarios no se distribuirán con fines promocionales, excepto en pequeñas cantidades de muestras.
9. Los antimicrobianos veterinarios no se distribuirán con fines promocionales como muestras ni en cualquier otro formato.
10. Las muestras a que se refiere el apartado 8 estarán etiquetadas adecuadamente, indicándose que se trata de muestras, y se entregarán directamente a los veterinarios u otras personas autorizadas a suministrar dichos medicamentos veterinarios, en acontecimientos patrocinados, o por los representantes comerciales durante sus visitas.

Artículo 120

Publicidad de los medicamentos veterinarios sujetos a prescripción veterinaria

1. La publicidad de los medicamentos veterinarios sujetos a prescripción veterinaria de conformidad con el artículo 34 solo estará permitida cuando vaya dirigida exclusivamente a las siguientes personas:
 - a) veterinarios;
 - b) personas autorizadas a suministrar medicamentos veterinarios de conformidad con el Derecho nacional.

▼B

2. No obstante lo dispuesto en el apartado 1 del presente artículo, un Estado miembro podrá autorizar la publicidad de medicamentos veterinarios sujetos a prescripción veterinaria de conformidad con el artículo 34 que vaya dirigida a profesionales responsables de animales, siempre y cuando se cumplan las siguientes condiciones:

- a) la publicidad se limita a los medicamentos veterinarios inmunológicos;
- b) la publicidad incluye una invitación expresa para que los profesionales responsables de animales consulten al veterinario sobre el medicamento veterinario inmunológico en cuestión.

3. No obstante lo dispuesto en los apartados 1 y 2, queda prohibida la publicidad de los medicamentos veterinarios inmunológicos inactivados fabricados a partir de patógenos y antígenos obtenidos de uno o varios animales de una unidad epidemiológica y utilizados para el tratamiento de dicho animal o animales en esa misma unidad epidemiológica o para el tratamiento de uno o varios animales en otra unidad respecto de la cual se haya confirmado la existencia de una relación epidemiológica.

*Artículo 121***Promoción de medicamentos usados en animales**

1. En caso de promoción de medicamentos dirigida a las personas facultadas para prescribirlos o dispensarlos de conformidad con el presente Reglamento, quedará totalmente prohibido entregar, ofrecer o prometer a dichas personas regalos o ventajas pecuniarias o en especie, a menos que sean de escaso valor y resulten pertinentes para la práctica de la prescripción o el suministro de medicamentos.

2. Las personas facultadas para prescribir o dispensar medicamentos a que se hace referencia en el apartado 1 se abstendrán de pedir o aceptar cualquiera de los incentivos prohibidos en virtud de dicho apartado.

3. Lo dispuesto en el apartado 1 no impedirá que se den muestras de hospitalidad, directa o indirecta, en el marco de actos de carácter exclusivamente profesional y científico. Dichas muestras de hospitalidad se limitarán estrictamente a los principales objetivos del acto.

4. Los apartados 1, 2 y 3 no afectarán las medidas o las prácticas comerciales existentes en los Estados miembros en materia de precios, márgenes y descuentos.

*Artículo 122***Aplicación de las disposiciones en materia de publicidad**

Los Estados miembros podrán establecer los procedimientos que consideren necesarios para la aplicación de los artículos 119, 120 y 121.

*CAPÍTULO VIII***INSPECCIONES Y CONTROLES***Artículo 123***Controles**

1. Las autoridades competentes llevarán a cabo controles de las siguientes personas:

- a) fabricantes e importadores de medicamentos veterinarios y principios activos;
- b) distribuidores de principios activos;
- c) titulares de una autorización de comercialización;

▼B

- d) titulares de una autorización de distribución al por mayor;
- e) minoristas;
- f) propietarios y responsables de animales productores de alimentos;
- g) veterinarios;
- h) titulares del registro de medicamentos veterinarios homeopáticos;
- i) titulares de medicamentos veterinarios a que se refiere el artículo 5, apartado 6; y
- j) cualesquiera otras personas sujetas a obligaciones en virtud del presente Reglamento.

2. Los controles a que se refiere el apartado 1 se llevarán a cabo con regularidad, en función del riesgo y servirán para comprobar que las personas mencionadas en dicho apartado cumplen el presente Reglamento.

3. Los controles basados en el riesgo a que se refiere el apartado 2 serán efectuados por las autoridades competentes teniendo en cuenta como mínimo:

- a) los riesgos intrínsecos asociados a las actividades de las personas a que se refiere el apartado 1 y la ubicación de sus actividades;
- b) el historial de las personas a que se refiere el apartado 1 en lo que respecta a los resultados de los controles efectuados sobre ellas y su cumplimiento previo;
- c) cualquier información que pueda ser indicativa de incumplimiento;
- d) las posibles repercusiones del incumplimiento en la salud pública, la sanidad y el bienestar animal de los animales y el medio ambiente.

4. También podrán llevarse a cabo controles a petición de una autoridad competente de otro Estado miembro, de la Comisión o de la Agencia.

5. Los controles serán efectuados por representantes de la autoridad competente.

6. En el marco de los controles, podrán realizarse inspecciones. Dichas inspecciones podrán efectuarse sin previo aviso. Durante esas inspecciones, los representantes de la autoridad competente estarán facultados como mínimo para:

- a) inspeccionar los locales, equipos, medios de transporte, registros y documentos y sistemas relacionados con el objeto de la inspección;
- b) inspeccionar y tomar muestras con vistas a someterlas a un análisis independiente en un laboratorio oficial de control de medicamentos o en un laboratorio designado al efecto por un Estado miembro;
- c) documentar todas las pruebas que los agentes consideren necesarias;
- d) realizar los mismos controles a cualquiera de las partes que efectúen las tareas requeridas en el marco del presente Reglamento con las personas a que se refiere el apartado 1, para dichas personas o por su cuenta.

7. Los representantes de las autoridades competentes llevarán un registro de cada control que efectúen y, en caso necesario, elaborarán un informe. Cualquier persona de las mencionadas en el apartado 1 será informada sin demora por escrito por las autoridades competentes de cualquier caso de incumplimiento detectado mediante los controles y tendrá la oportunidad de presentar observaciones dentro de un plazo establecido por las autoridades competentes.

▼B

8. Las autoridades competentes contarán con procedimientos o mecanismos para garantizar que el personal que realiza los controles no esté incurso en ningún conflicto de intereses.

*Artículo 124***Auditorías de la Comisión**

La Comisión podrá llevar a cabo auditorías de las autoridades competentes de los Estados miembros para confirmar la idoneidad de los controles llevados a cabo por dichas autoridades competentes. Estas auditorías se coordinarán con el Estado miembro de que se trate y se llevarán a cabo de tal modo que se evite toda carga administrativa innecesaria.

Después de cada auditoría, la Comisión elaborará un informe en el que, en su caso, formule recomendaciones al Estado miembro de que se trate. La Comisión remitirá el proyecto de informe a la autoridad competente para recabar sus observaciones y tendrá en cuenta dichas observaciones a la hora de elaborar el informe final. La Comisión hará público el informe final de auditoría junto con las observaciones.

*Artículo 125***Certificado de conformidad**

A fin de comprobar si los datos presentados para obtener un certificado de conformidad cumplen las monografías de la Farmacopea Europea, el órgano de normalización de las nomenclaturas y normas de calidad en el sentido del Convenio sobre la elaboración de una Farmacopea Europea, aceptado en virtud de la Decisión 94/358/CE del Consejo ⁽⁹⁾ (Dirección Europea de Calidad del Medicamento y la Asistencia Sanitaria), podrá dirigirse a la Comisión o a la Agencia para solicitar una inspección de la autoridad competente si la materia prima de que se trate es objeto de una monografía de la Farmacopea europea.

*Artículo 126***Normas específicas para las inspecciones de farmacovigilancia**

1. Las autoridades competentes y la Agencia garantizarán que todos los archivos maestros del sistema de farmacovigilancia de la Unión sean comprobados a intervalos regulares y que los sistemas de farmacovigilancia se apliquen correctamente.
2. La Agencia coordinará y las autoridades competentes llevarán a cabo las inspecciones de los sistemas de farmacovigilancia de los medicamentos veterinarios autorizados con arreglo al artículo 44.
3. Las autoridades competentes llevarán a cabo las inspecciones de los sistemas de farmacovigilancia de los medicamentos veterinarios autorizados con arreglo a los artículos 47, 49, 52 y 53.
4. Las autoridades competentes de los Estados miembros en los que estén ubicados los archivos maestros del sistema de farmacovigilancia llevarán a cabo las inspecciones de dichos archivos.

⁽⁹⁾ Decisión 94/358/CE del Consejo, de 16 de junio de 1994, por la que se acepta, en nombre de la Comunidad Europea, el Convenio sobre la elaboración de una Farmacopea Europea (DO L 158 de 25.6.1994, p. 17).

▼B

5. No obstante lo dispuesto en el apartado 4 del presente artículo y de conformidad con lo dispuesto en el artículo 80, una autoridad competente podrá emprender iniciativas en materia de reparto de trabajo y delegación de responsabilidades con otras autoridades competentes para evitar duplicidades en las inspecciones de los sistemas de farmacovigilancia.

6. Los resultados de las inspecciones de farmacovigilancia quedarán registrados en la base de datos de farmacovigilancia a que se refiere el artículo 74.

*Artículo 127***Prueba de la calidad de los medicamentos veterinarios**

1. El titular de la autorización de comercialización deberá tener a su disposición los resultados de los controles efectuados del medicamento o de sus componentes y los productos intermedios de la fabricación, según los métodos previstos en la autorización de comercialización.

2. Si una autoridad competente llega a la conclusión de que un lote de un medicamento veterinario no es conforme al informe de control del fabricante o a las especificaciones que figuran en la autorización de comercialización, adoptará medidas en relación con el titular de la autorización de comercialización y el fabricante, e informará de ello a las autoridades competentes de los demás Estados miembros en los que esté autorizado el medicamento veterinario, así como a la Agencia en caso de que el medicamento veterinario esté autorizado con arreglo al procedimiento centralizado.

*Artículo 128***Prueba de la calidad específica para los medicamentos veterinarios inmunológicos**

1. A los efectos de la aplicación del artículo 127, apartado 1, las autoridades competentes podrán exigir que el titular de una autorización de comercialización de medicamentos veterinarios inmunológicos les presente copia de todos los informes de control firmados por la persona cualificada de conformidad con el artículo 97.

2. El titular de una autorización de comercialización de medicamentos veterinarios inmunológicos se asegurará de tener existencias de un número adecuado de muestras representativas de cada lote de medicamentos veterinarios hasta, como mínimo, su fecha de caducidad, y presentará muestras sin demora a las autoridades competentes cuando estas así lo soliciten.

3. Cuando sea necesario por razones de salud pública o de sanidad animal, una autoridad competente podrá exigir que el titular de una autorización de comercialización de un medicamento veterinario inmunológico someta muestras de los lotes del medicamento a granel o del medicamento veterinario inmunológico al control de un laboratorio oficial de control de medicamentos, antes de su introducción en el mercado.

▼B

4. A petición de una autoridad competente, el titular de la autorización de comercialización proporcionará sin demora las muestras a que se refiere el apartado 2, acompañadas de los informes de control a que se refiere el apartado 1, para que sean objeto de pruebas de control. La autoridad competente comunicará a las autoridades competentes de los demás Estados miembros en los que el medicamento veterinario inmunológico esté autorizado, así como a la Dirección Europea de Calidad del Medicamento y la Asistencia Sanitaria, y a la Agencia en caso de que el medicamento veterinario inmunológico esté autorizado con arreglo al procedimiento centralizado, su intención de controlar los lotes de medicamentos veterinarios inmunológicos.

5. Sobre la base de los informes de control mencionados en el presente capítulo, el laboratorio responsable del control repetirá, en las muestras facilitadas, todos los análisis efectuados por el fabricante del medicamento veterinario inmunológico acabado, de conformidad con las especificaciones pertinentes del expediente de autorización de comercialización.

6. La lista de los análisis que deberá repetir el laboratorio de control se limitarán a los análisis justificados, siempre que todas las autoridades competentes de los Estados miembros de que se trate y, cuando sea oportuno, la Dirección Europea de la Calidad del Medicamento y la Asistencia Sanitaria estén de acuerdo con tal limitación.

En el caso de los medicamentos veterinarios inmunológicos que hayan sido objeto de una autorización en virtud del procedimiento centralizado, la lista de los análisis que deberá repetir el laboratorio de control solo podrá reducirse previo acuerdo de la Agencia.

7. Las autoridades competentes reconocerán los resultados de los análisis a que se refiere el apartado 5.

8. Salvo que se comunique a la Comisión la necesidad de disponer de un plazo más largo para llevar a cabo los análisis, las autoridades competentes velarán por que el control finalice en un plazo de sesenta días a partir de la recepción de las muestras y de los informes de control.

9. En los mismos plazos, la autoridad competente notificará los resultados de los análisis a las autoridades competentes de los demás Estados miembros de que se trate, a la Dirección Europea de la Calidad del Medicamento y la Asistencia Sanitaria, al titular de la autorización de comercialización y, en su caso, al fabricante.

10. La autoridad competente verificará que los procedimientos de fabricación de medicamentos veterinarios inmunológicos estén validados y permitan garantizar la constancia entre los lotes.

*CAPÍTULO IX***RESTRICCIONES Y SANCIONES***Artículo 129***Restricciones temporales de seguridad**

1. La autoridad competente, y también la Comisión tratándose de medicamentos veterinarios autorizados por el procedimiento centralizado, podrán, en caso de riesgo para la salud pública, la sanidad animal o

▼B

el medio ambiente que exija una actuación urgente, imponer restricciones temporales de seguridad al titular de la autorización de comercialización y a otras personas sujetas a obligaciones en virtud del presente Reglamento. Dichas restricciones temporales de seguridad podrán incluir lo siguiente:

- a) restricción del suministro del medicamento veterinario a petición de la autoridad competente y, en el caso de medicamentos veterinarios autorizados por el procedimiento centralizado, también a petición de la Comisión a la autoridad competente;
- b) restricción del uso del medicamento veterinario a petición de la autoridad competente y, en el caso de medicamentos veterinarios autorizados con arreglo al procedimiento centralizado, también a petición de la Comisión a la autoridad competente;
- c) suspensión de una autorización de comercialización por la autoridad competente que la haya concedido y, en el caso de un medicamento veterinario autorizado por el procedimiento centralizado, por la Comisión.

2. La autoridad competente de que se trate informará, a más tardar el primer día hábil siguiente, a las demás autoridades competentes y a la Comisión de cualquier restricción temporal de seguridad impuesta. En el caso de autorizaciones de comercialización concedidas con arreglo al procedimiento centralizado, la Comisión informará en el mismo plazo a las autoridades competentes de cualquier restricción temporal de seguridad impuesta.

3. Las autoridades competentes y la Comisión podrán, a la vez que imponen una restricción de conformidad con el apartado 1 del presente artículo, someter la cuestión a la Agencia de conformidad con el artículo 82.

4. Cuando proceda, el titular de la autorización de comercialización presentará una solicitud de modificación de los términos de la autorización de comercialización de conformidad con el artículo 62.

Artículo 130

Suspensión, revocación o modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización

1. La autoridad competente o, en el caso de autorizaciones de comercialización concedidas por el procedimiento centralizado, la Comisión suspenderá o revocará la autorización de comercialización o pedirá al titular de la autorización de comercialización que presente una solicitud de modificación de sus términos cuando la relación beneficio-riesgo del medicamento veterinario ya no sea positiva o sea insuficiente para garantizar la seguridad alimentaria.

2. La autoridad competente o, en el caso de autorizaciones de comercialización concedidas con arreglo al procedimiento centralizado, la Comisión revocarán la autorización de comercialización cuando el titular de esta no cumpla ya el requisito de establecimiento en la Unión a que se refiere el artículo 5, apartado 4.

3. La autoridad competente o, en el caso de autorizaciones de comercialización concedidas con arreglo al procedimiento centralizado, la Comisión podrá suspender o revocar la autorización de comercialización o pedir a su titular que presente una solicitud de modificación de los términos de esta, según proceda, por uno o varios de los siguientes motivos:

▼B

- a) el titular de la autorización de comercialización no cumple los requisitos establecidos en el artículo 58;
- b) el titular de la autorización de comercialización no cumple los requisitos establecidos en el artículo 127;
- c) el sistema de farmacovigilancia establecido con arreglo al artículo 77, apartado 1, es inadecuado;
- d) el titular de la autorización de comercialización no cumple con sus obligaciones con arreglo al artículo 77;
- e) la persona cualificada responsable de la farmacovigilancia no cumple con sus funciones con arreglo al artículo 78.

4. A efectos de los apartados 1, 2 y 3, en el caso de autorizaciones de comercialización concedidas con arreglo al procedimiento centralizado, la Comisión, antes de tomar medidas y cuando sea oportuno, pedirá el dictamen de la Agencia en un plazo que fijará en función de la urgencia del asunto, a fin de examinar los motivos a que se refieren dichos apartados. Se invitará al titular de la autorización de comercialización del medicamento veterinario a que presente alegaciones verbales o escritas en un plazo determinado fijado por la Comisión.

A raíz del dictamen de la Agencia, la Comisión adoptará, cuando sea necesario, medidas provisionales que se aplicarán inmediatamente. La Comisión, mediante actos de ejecución, adoptará una decisión definitiva. Dichos actos de ejecución se adoptarán de conformidad con el procedimiento de examen a que se refiere el artículo 145, apartado 2.

5. Los Estados miembros establecerán los procedimientos de aplicación de los apartados 1, 2 y 3.

*Artículo 131***Suspensión o revocación de las autorizaciones de distribución al por mayor**

1. En caso de incumplimiento de los requisitos establecidos en el artículo 101, apartado 3, la autoridad competente suspenderá o revocará la autorización de distribución al por mayor de medicamentos veterinarios.

2. En caso de incumplimiento de los requisitos establecidos en el artículo 101, con excepción de los del apartado 3, la autoridad competente podrá, sin perjuicio de cualesquiera otras medidas que resulten oportunas en virtud del Derecho nacional, adoptar una o varias de las siguientes medidas:

- a) suspender la autorización de distribución al por mayor;
- b) suspender la autorización de distribución al por mayor para una o varias categorías de medicamentos veterinarios;
- c) revocar la autorización de distribución al por mayor para una o varias categorías de medicamentos veterinarios.

*Artículo 132***Supresión de los importadores, los fabricantes y los distribuidores de principios activos de la base de datos de fabricación y distribución al por mayor**

En caso de incumplimiento por parte de los importadores, los fabricantes o los distribuidores de principios activos de los requisitos establecidos en el artículo 95, la autoridad competente podrá suprimir, temporal o definitivamente, a dichos importadores, fabricantes o distribuidores de la base de datos de fabricación y distribución al por mayor.

▼B*Artículo 133***▼C1****Suspensión o revocación de las autorizaciones de fabricación****▼B**

En caso de incumplimiento de los requisitos establecidos en el artículo 93, la autoridad competente tomará, sin perjuicio de cualesquiera otras medidas que resulten oportunas en virtud del Derecho nacional, una o varias de las siguientes medidas:

- a) suspender la fabricación de medicamentos veterinarios;
- b) suspender la importación de medicamentos veterinarios de terceros países;
- c) suspender o revocar la autorización de fabricación para una o varias formas farmacéuticas;
- d) suspender o revocar la autorización de fabricación para una o varias actividades en uno o varios de las instalaciones de fabricación.

*Artículo 134***Prohibición del suministro de medicamentos veterinarios.**

1. En caso de riesgo para la salud pública, la sanidad animal o el medio ambiente, la autoridad competente o, en el caso de medicamentos veterinarios autorizados por el procedimiento centralizado, la Comisión prohibirán el suministro de un medicamento veterinario y exigirán al titular de la autorización de comercialización o a los proveedores que dejen de suministrar dicho medicamento veterinario o lo retiren del mercado si se cumple cualquiera de las condiciones siguientes:

- a) la relación beneficio-riesgo del medicamento veterinario ya no es positiva;
- b) la composición cualitativa o cuantitativa del medicamento veterinario no corresponde a la del resumen de las características del medicamento a que se refiere el artículo 35;
- c) el tiempo de espera recomendado es insuficiente para garantizar la seguridad alimentaria;
- d) no se efectuaron los controles contemplados en el artículo 127, apartado 1; o
- e) el etiquetado incorrecto podría entrañar un riesgo grave para la salud pública o la sanidad animal.

2. Las autoridades competentes o la Comisión podrán limitar la prohibición de suministro y la retirada del mercado a los lotes de fabricación objetados del medicamento veterinario afectado.

*Artículo 135***Sanciones impuestas por los Estados miembros**

1. Los Estados miembros establecerán el régimen de sanciones aplicables a cualquier infracción del presente Reglamento y adoptarán todas las medidas necesarias para garantizar su ejecución. Las sanciones establecidas serán efectivas, proporcionadas y disuasorias.

Los Estados miembros comunicarán a la Comisión a más tardar el 28 de enero de 2022 el régimen y medidas mencionados y le notificarán sin demora toda modificación posterior que les afecte.

▼B

2. Las autoridades competentes garantizarán la publicación de información sobre el tipo y el número de casos en los que se han impuesto sanciones económicas, teniendo en cuenta el legítimo interés de los afectados en la protección de sus secretos comerciales.

3. Los Estados miembros informarán inmediatamente a la Comisión de todo litigio contra los titulares de autorizaciones de comercialización de medicamentos veterinarios autorizados por el procedimiento centralizado iniciado por infracción del presente Reglamento.

Artículo 136

Sanciones económicas impuestas por la Comisión a los titulares de autorizaciones de comercialización de medicamentos veterinarios autorizados por el procedimiento centralizado

1. La Comisión podrá imponer sanciones económicas en forma de multas o de multas coercitivas a los titulares de autorizaciones de comercialización de medicamentos veterinarios autorizados por el procedimiento centralizado concedidas en virtud del presente Reglamento si incumplen cualquiera de las obligaciones establecidas en el anexo III en relación con las autorizaciones de comercialización.

2. La Comisión, en la medida en que esté establecido específicamente en los actos delegados contemplados en el artículo 7, letra b), también podrá imponer las sanciones económicas a que se refiere el apartado 1 a una o varias personas jurídicas distintas del titular de la autorización de comercialización siempre que tales personas formen parte de la misma entidad económica que el titular de la autorización de comercialización y que esas otras personas jurídicas:

- a) hayan ejercido una influencia determinante sobre el titular de la autorización de comercialización; o
- b) hayan estado implicadas en el incumplimiento por parte del titular de la autorización de comercialización, o bien hubieran podido reaccionar ante él.

3. Si la Agencia o una autoridad competente de un Estado miembro consideran que un titular de la autorización de comercialización incumplió cualquiera de las obligaciones, tal como se contempla en el apartado 1, podrán solicitar a la Comisión que investigue si es necesario imponer sanciones económicas con arreglo a dicho apartado.

4. Para determinar si es necesario imponer una sanción económica y determinar su importe adecuado, la Comisión se atenderá a los principios de eficacia, proporcionalidad y disuasión, y tendrá en cuenta, en su caso, la gravedad y los efectos del incumplimiento de las obligaciones.

5. A los efectos del apartado 1, la Comisión también tendrá en cuenta:

- a) cualquier procedimiento de infracción iniciado por un Estado miembro contra el mismo titular de la autorización de comercialización sobre la base de los mismos fundamentos jurídicos y los mismos hechos; y
- b) cualquier sanción, incluidas sanciones económicas, que se hayan impuesto al mismo titular de la autorización de comercialización sobre la base de los mismos fundamentos jurídicos y los mismos hechos.

6. Si la Comisión considera que el titular de la autorización de comercialización incumplió, intencionalmente o por negligencia, sus obligaciones tal como se contempla en el apartado 1, podrá decidir imponer una multa que no supere el 5 % del volumen de negocios del titular de la autorización de comercialización en la Unión durante el ejercicio económico precedente a la fecha de esa decisión.

▼B

Si el titular de la autorización de comercialización continúa incumpliendo sus obligaciones tal como se contempla en el apartado 1, la Comisión podrá decidir imponer multas coercitivas diarias que no superen el 2,5 % del volumen de negocios medio diario realizado por el titular de la autorización de comercialización en la Unión durante el ejercicio económico precedente a la fecha de dicha decisión.

Las multas coercitivas podrán imponerse por un período comprendido entre la fecha de notificación de la correspondiente decisión y el momento en que se ponga fin al incumplimiento de la obligación por parte del titular de la autorización de comercialización tal como se contempla en el apartado 1.

7. La Comisión estará facultada para adoptar actos delegados con arreglo al artículo 147 para completar el presente Reglamento mediante el establecimiento de:

- a) los procedimientos que haya de aplicar la Comisión al imponer multas o multas coercitivas, incluidas normas sobre el inicio del procedimiento, las medidas de investigación, los derechos de defensa, el acceso al expediente, la representación legal y la confidencialidad;
- b) normas detalladas adicionales sobre la imposición de sanciones económicas por parte de la Comisión a las personas jurídicas que no sean el titular de la autorización de comercialización;
- c) normas sobre la duración del procedimiento y los plazos de prescripción;
- d) elementos que debe tener en cuenta la Comisión al fijar el nivel de las multas y multas coercitivas y al imponerlas, así como las condiciones y modalidades de su cobro.

8. Cuando se realice la investigación sobre el incumplimiento de cualquiera de las obligaciones tal como se contempla en el apartado 1, la Comisión podrá cooperar con las autoridades nacionales competentes y contar con los recursos proporcionados por la Agencia.

9. Cuando la Comisión adopte una decisión por la que se imponga una sanción económica, publicará un breve resumen del asunto, incluidos los nombres de los titulares de autorizaciones de comercialización implicados, así como los importes y los motivos de las sanciones económicas impuestas, teniendo en cuenta el interés legítimo de los titulares de autorizaciones de comercialización en la protección de sus secretos comerciales.

10. El Tribunal de Justicia de la Unión Europea gozará de competencia jurisdiccional plena para revisar las decisiones por las cuales la Comisión haya impuesto sanciones económicas. El Tribunal de Justicia de la Unión Europea podrá anular, reducir o incrementar la multa o multa coercitiva impuesta por la Comisión.

CAPÍTULO X

RED REGULADORA

Artículo 137

Autoridades competentes

1. Los Estados miembros designarán a las autoridades competentes para ejercer las funciones objeto del presente Reglamento.
2. Los Estados miembros velarán por que se disponga de los recursos financieros adecuados a fin de proporcionar el personal y demás recursos necesarios para que las autoridades competentes lleven a cabo las actividades requeridas por el presente Reglamento.

▼B

3. Las autoridades competentes cooperarán entre sí en el desempeño de los cometidos que les incumben en virtud del presente Reglamento y, con este fin, prestarán a las autoridades competentes de otros Estados miembros todo el apoyo necesario y útil. Las autoridades competentes se comunicarán entre sí la información que proceda.

4. Previa petición motivada, las autoridades competentes transmitirán inmediatamente a las autoridades competentes de otros Estados miembros los registros escritos a que se refiere el artículo 123 y los informes de control a que se refiere el artículo 127.

*Artículo 138***Dictámenes científicos destinados a organizaciones internacionales de sanidad animal**

1. En el marco de la cooperación con organizaciones internacionales de sanidad animal, la Agencia podrá emitir dictámenes científicos de evaluación de medicamentos veterinarios destinados exclusivamente a mercados exteriores a la Unión. Para ello se presentará a la Agencia una solicitud de conformidad con lo dispuesto en el artículo 8. Tras consultar a la organización pertinente, la Agencia podrá elaborar un dictamen científico.

2. La Agencia establecerá normas específicas de procedimiento para la aplicación del apartado 1.

*Artículo 139***Comité de Medicamentos Veterinarios**

1. Se crea dentro de la Agencia el Comité de Medicamentos Veterinarios (en lo sucesivo, «Comité»).

2. El director ejecutivo de la Agencia o su representante y los representantes de la Comisión estarán facultados para participar en todas las reuniones del Comité, de los grupos de trabajo y de los grupos consultivos científicos.

3. El Comité podrá crear grupos de trabajo permanentes y temporales. El Comité podrá crear grupos consultivos científicos vinculados a la evaluación de tipos concretos de medicamentos veterinarios, en los que el Comité podrá delegar determinadas tareas relacionadas con la elaboración de los dictámenes científicos a que se refiere el artículo 141, apartado 1, letra b).

4. El Comité creará un grupo de trabajo permanente dedicado exclusivamente al asesoramiento científico de las empresas. El director ejecutivo, en consulta con el Comité, establecerá las estructuras administrativas y los procedimientos que posibiliten el asesoramiento a las empresas a que se refiere el artículo 57, apartado 1, letra n), del Reglamento (CE) n.º 726/2004, en particular en lo relativo al desarrollo de medicamentos veterinarios para nuevas terapias.

5. El Comité creará un grupo de trabajo permanente de farmacovigilancia cuyo mandato incluirá evaluar posibles señales en farmacovigilancia procedentes del sistema de farmacovigilancia de la Unión, en proponer al Comité y al grupo de coordinación las opciones para la gestión de riesgos a que se refiere el artículo 79 y en coordinar la comunicación acerca de la farmacovigilancia entre las autoridades competentes y la Agencia.

▼B

6. El Comité establecerá su propio reglamento interno. El reglamento interno establecerá, en particular:

- a) las reglas de nombramiento y sustitución del presidente;
- b) el nombramiento de los miembros de los grupos de trabajo y de los grupos consultivos científicos a partir de la lista de expertos acreditados a que se refiere el artículo 62, apartado 2, párrafo segundo, del Reglamento (CE) n.º 726/2004 y los procedimientos de consulta de los grupos de trabajo y los grupos consultivos científicos;
- c) un procedimiento de urgencia para la adopción de dictámenes, especialmente en relación con las disposiciones del presente Reglamento en materia de vigilancia del mercado y de farmacovigilancia.

El reglamento interno entrará en vigor tras obtener el dictamen favorable de la Comisión y del Consejo de Administración de la Agencia.

7. La Secretaría de la Agencia facilitará apoyo técnico, científico y administrativo al Comité y velará por la coherencia y calidad de los dictámenes del Comité y la coordinación apropiada entre el Comité y otros comités de la Agencia contemplados en el artículo 56 del Reglamento (CE) n.º 726/2004 y el Grupo de Coordinación.

8. Los dictámenes del Comité se pondrán a disposición del público.

Artículo 140

Miembros del Comité

1. Previa consulta al Consejo de Administración de la Agencia, cada Estado miembro nombrará a un miembro y a un suplente del Comité por un período de tres años, que será prorrogable. Los suplentes representarán a los titulares y votarán en su nombre en su ausencia, y podrán asimismo ser nombrados para actuar en calidad de ponentes.

2. Los miembros y los suplentes del Comité serán nombrados en función de sus adecuados conocimientos técnicos y experiencia en la evaluación científica de los medicamentos veterinarios, de modo que se garanticen los más altos niveles de cualificaciones y un amplio espectro de conocimientos pertinentes.

3. Un Estado miembro podrá delegar en otro Estado miembro sus tareas en el Comité. Un Estado miembro solo podrá representar a otro Estado miembro.

4. El Comité podrá cooptar a un máximo de cinco miembros adicionales elegidos por su competencia científica específica. Esos miembros serán nombrados por un período de tres años prorrogable y no contarán con suplentes.

5. Con vistas a la cooptación de dichos miembros, el Comité determinará las competencias científicas específicas complementarias de los miembros adicionales. Los miembros objeto de la cooptación se elegirán entre los expertos nombrados por los Estados miembros o la Agencia.

6. A fin de desempeñar sus funciones mencionadas en el artículo 141, el Comité podrá designar a uno de sus miembros para que actúe como ponente. El Comité podrá designar asimismo a un segundo miembro para que actúe como ponente adjunto.

7. Los miembros del Comité podrán estar acompañados por expertos en campos científicos o técnicos específicos.

▼B

8. Los miembros del Comité y los expertos responsables de la evaluación de los medicamentos veterinarios se basarán en la evaluación científica y en los recursos con que cuenten las autoridades competentes. Cada autoridad competente supervisará y garantizará el nivel científico y la independencia de la evaluación realizada, contribuirá adecuadamente a las tareas del Comité y facilitará las actividades de los miembros y expertos designados. A tal fin, los Estados miembros proporcionarán a los miembros y expertos del Comité a los que hayan designado los recursos científicos y técnicos adecuados.

9. Los Estados miembros se abstendrán de dar a los miembros del Comité o a los expertos instrucciones que sean incompatibles con sus tareas individuales, con las funciones del Comité o con las responsabilidades de la Agencia.

*Artículo 141***Tareas del Comité**

1. El Comité desempeñará las siguientes funciones:
 - a) llevar a cabo las tareas que se le atribuyen en virtud del presente Reglamento y por el Reglamento (CE) n.º 726/2004;
 - b) preparar los dictámenes científicos de la Agencia sobre cuestiones relacionadas con la evaluación y el uso de los medicamentos veterinarios;
 - c) preparar, a petición del director ejecutivo de la Agencia o de la Comisión, dictámenes sobre cuestiones científicas relacionadas con la evaluación y el uso de los medicamentos veterinarios;
 - d) preparar dictámenes de la Agencia sobre cuestiones relativas a la admisibilidad de las solicitudes presentadas con arreglo al procedimiento centralizado, así como sobre la concesión, modificación, suspensión o revocación de una autorización de comercialización de medicamentos veterinarios autorizados por el procedimiento centralizado;
 - e) tener debidamente en cuenta toda solicitud de dictamen científico formulada por los Estados miembros;
 - f) orientar sobre cuestiones y asuntos importantes de carácter científico;
 - g) en el marco de la cooperación con la Organización Mundial de Sanidad Animal, emitir dictámenes científicos sobre la evaluación de determinados medicamentos veterinarios destinados exclusivamente a mercados exteriores a la Unión;
 - h) asesorar sobre los límites máximos de residuos de medicamentos veterinarios y biocidas empleados en la cría de animales que pueden aceptarse en los productos alimenticios de origen animal, de conformidad con el Reglamento (CE) n.º 470/2009;
 - i) facilitar asesoramiento científico sobre el uso de antimicrobianos y antiparasitarios en animales para minimizar la aparición de resistencias en la Unión, y actualizar ese asesoramiento cuando sea necesario;
 - j) proporcionar dictámenes científicos objetivos a los Estados miembros sobre las cuestiones que se sometan al Comité.
2. Los miembros del Comité velarán por que exista una coordinación adecuada entre las tareas de la Agencia y el trabajo de las autoridades competentes.
3. Al preparar sus dictámenes, el Comité velará por que se alcance un consenso científico. Si dicho consenso no puede alcanzarse, el dictamen consistirá en la posición de la mayoría de los miembros y en las posiciones divergentes, junto con los motivos en que se fundamenten.

▼B

4. Si, estando prevista esta posibilidad en el Derecho de la Unión, se solicita el reexamen de uno de sus dictámenes, el Comité nombrará a un ponente y, de ser necesario, a un ponente adjunto diferentes de los que haya nombrado para el dictamen. El procedimiento de reexamen podrá aplicarse únicamente a los puntos del dictamen determinados inicialmente por el solicitante y basarse exclusivamente en los datos científicos disponibles cuando el Comité adoptó el dictamen. El solicitante podrá pedir que el Comité consulte a un grupo consultivo científico en relación con el reexamen.

*Artículo 142***Grupo de Coordinación de los Procedimientos de Reconocimiento Mutuo y Descentralizados relativos a Medicamentos Veterinarios**

1. Se creará el Grupo de Coordinación de los Procedimientos de Reconocimiento Mutuo y Descentralizados relativos a Medicamentos Veterinarios (en lo sucesivo, «Grupo de Coordinación»).

2. La Agencia facilitará una secretaría al Grupo de Coordinación para que le asista en la gestión de los procedimientos y para garantizar un enlace adecuado entre el Grupo, la Agencia y las autoridades nacionales competentes.

3. El Grupo de Coordinación elaborará su propio reglamento interno, que entrará en vigor tras obtener el dictamen favorable de la Comisión. Dicho reglamento interno se hará público.

4. El director ejecutivo de la Agencia o su representante y los representantes de la Comisión estarán facultados para asistir a todas las reuniones del Grupo de Coordinación.

5. El Grupo de Coordinación cooperará estrechamente con las autoridades competentes y la Agencia.

*Artículo 143***Miembros del Grupo de Coordinación**

1. El Grupo de Coordinación estará compuesto por un representante de cada Estado miembro, nombrado por un período prorrogable de tres años. Los Estados miembros podrán nombrar también a miembros suplentes. Los miembros del Grupo de Coordinación podrán ir acompañados de expertos.

2. En el desempeño de sus funciones, los miembros del Grupo de Coordinación y los expertos se apoyarán en los recursos científicos y reguladores de que dispongan sus autoridades competentes, en las evaluaciones científicas pertinentes y en las recomendaciones del Comité. Cada autoridad competente supervisará la calidad de las evaluaciones realizadas por su representante y facilitará sus actividades.

3. Los miembros del Grupo de Coordinación velarán por que se alcance un consenso sobre los asuntos en discusión.

▼B*Artículo 144***Funciones del Grupo de Coordinación**

El Grupo de Coordinación desempeñará las siguientes funciones:

- a) examinar las cuestiones relativas al procedimiento de reconocimiento mutuo y al descentralizado;

▼C1

- b) examinar el dictamen del grupo de trabajo de farmacovigilancia del Comité sobre las medidas de gestión del riesgo en materia de farmacovigilancia relacionadas con los medicamentos veterinarios autorizados en los Estados miembros y formular recomendaciones a los Estados miembros y a los titulares de las autorizaciones de comercialización en caso necesario;

▼B

- c) examinar las cuestiones relativas a las modificaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización concedidas por los Estados miembros;
- d) hacer recomendaciones a los Estados miembros sobre si cabe considerar medicamento veterinario, en el ámbito de aplicación del presente Reglamento, a un medicamento veterinario específico o a un grupo de medicamentos veterinarios.
- e) coordinar la selección de la autoridad principal responsable de la evaluación de los resultados del proceso de gestión de señales a que se refiere el artículo 81, apartado 4;
- f) elaborar y publicar una lista anual de medicamentos veterinarios de referencia que estarán sujetos a la armonización de los resúmenes de características del medicamento de conformidad con el artículo 70, apartado 3.

*CAPÍTULO XI***DISPOSICIONES COMUNES Y DE PROCEDIMIENTO***Artículo 145***Comité Permanente de Medicamentos Veterinarios**

1. La Comisión estará asistida por el Comité Permanente de Medicamentos Veterinarios (en lo sucesivo, «Comité Permanente»). Dicho Comité Permanente será un comité en el sentido del Reglamento (UE) n.º 182/2011.
2. En los casos en que se haga referencia al presente apartado, se aplicará el artículo 5 del Reglamento (UE) n.º 182/2011.

*Artículo 146***Modificaciones del anexo II**

1. La Comisión estará facultada para adoptar actos delegados con arreglo al artículo 147, apartado 2, a fin de modificar el anexo II mediante la adaptación de los requisitos relativos a la documentación técnica sobre calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos veterinarios a los avances técnicos y científicos.
2. La Comisión adoptará actos delegados con arreglo al artículo 147, apartado 3, por los que se modifique el anexo II a fin de alcanzar un nivel de detalle suficiente como para garantizar la seguridad jurídica y la armonización, así como cualquier actualización necesaria, evitando al

▼B

mismo tiempo cualquier discordancia superflua con el actual anexo II, también por lo que se refiere a la introducción de requisitos específicos para los medicamentos veterinarios para nuevas terapias. Al adoptar dichos actos delegados, la Comisión tendrá debidamente en cuenta consideraciones de sanidad animal, salud pública y medio ambiente.

*Artículo 147***Ejercicio de la delegación**

1. Se otorgan a la Comisión los poderes para adoptar actos delegados en las condiciones establecidas en el presente artículo.

2. Los poderes para adoptar actos delegados mencionados en el artículo 37, apartado 4, el artículo 57, apartado 3, el artículo 106, apartado 6, el artículo 109, apartado 1, el artículo 115, apartado 3, el artículo 118, apartado 2, el artículo 136, apartado 7, y el artículo 146, apartados 1 y 2, se otorgan a la Comisión por un período de cinco años a partir del 27 de enero de 2019. La Comisión elaborará un informe sobre la delegación de poderes a más tardar nueve meses antes de que finalice el período de cinco años. La delegación de poderes se prorrogará tácitamente por períodos de idéntica duración, excepto si el Parlamento Europeo o el Consejo se oponen a dicha prórroga a más tardar tres meses antes del final de cada período.

3. Los poderes para adoptar actos delegados mencionados en el artículo 146, apartado 2, se otorgan a la Comisión por un período a partir del 27 de enero de 2019 hasta el 28 de enero de 2022.

4. La delegación de poderes mencionada en el artículo 37, apartado 4, el artículo 57, apartado 3, el artículo 106, apartado 6, el artículo 109, apartado 1, el artículo 115, apartado 3, el artículo 118, apartado 2, el artículo 136, apartado 7, y el artículo 146, apartados 1 y 2, podrá ser revocada en cualquier momento por el Parlamento Europeo o por el Consejo. La decisión de revocación pondrá término a la delegación de los poderes que en ella se especifiquen. La decisión surtirá efecto al día siguiente de su publicación en el *Diario Oficial de la Unión Europea* o en una fecha posterior indicada en ella. No afectará a la validez de los actos delegados que ya estén en vigor.

5. Antes de la adopción de un acto delegado, la Comisión consultará a los expertos designados por cada Estado miembro de conformidad con los principios establecidos en el Acuerdo interinstitucional de 13 de abril de 2016 sobre la mejora de la legislación.

6. Tan pronto como la Comisión adopte un acto delegado lo notificará simultáneamente al Parlamento Europeo y al Consejo.

7. Los actos delegados adoptados en virtud del artículo 37, apartado 4, del artículo 57, apartado 3, del artículo 106, apartado 6, del artículo 109, apartado 1, del artículo 115, apartado 3, del artículo 118, apartado 2, del artículo 136, apartado 7, y del artículo 146, apartados 1 y 2, entrarán en vigor únicamente si, en un plazo de dos meses a partir de su notificación al Parlamento Europeo y al Consejo, ninguna de estas instituciones formula objeciones o si, antes del vencimiento de dicho plazo, ambas informan a la Comisión de que no las formularán. El plazo se prorrogará dos meses a iniciativa del Parlamento Europeo o del Consejo.



Artículo 148

Protección de datos

1. Los Estados miembros aplicarán el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo ⁽¹⁰⁾ al tratamiento de los datos personales que realicen en virtud del presente Reglamento.
2. El Reglamento (UE) 2018/1725 del Parlamento Europeo y del Consejo ⁽¹¹⁾ se aplicará al tratamiento de los datos personales que la Comisión y la Agencia realicen en virtud del presente Reglamento.

CAPÍTULO XII

DISPOSICIONES TRANSITORIAS Y FINALES

Artículo 149

Derogación

Queda derogada la Directiva 2001/82/CE.

Las referencias a la Directiva derogada se entenderán hechas al presente Reglamento con arreglo a la tabla de correspondencias que figura en el anexo IV.

Artículo 150

Relación con otros actos de la Unión

1. Ninguna disposición del presente Reglamento afectará a lo dispuesto en la Directiva 96/22/CE.
2. El Reglamento (CE) n.º 1234/2008 de la Comisión ⁽¹²⁾ no se aplicará a los medicamentos veterinarios regulados por el presente Reglamento.
3. El Reglamento (CE) n.º 658/2007 de la Comisión ⁽¹³⁾ no se aplicará a los medicamentos veterinarios regulados por el presente Reglamento.

⁽¹⁰⁾ Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y por el que se deroga la Directiva 95/46/CE (Reglamento general de protección de datos) (DO L 119 de 4.5.2016, p. 1).

⁽¹¹⁾ Reglamento (UE) 2018/1725 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 23 de octubre de 2018, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales por las instituciones, órganos y organismos de la Unión, y a la libre circulación de esos datos, y por el que se deroga el Reglamento (CE) n.º 45/2001 y la Decisión n.º 1247/2002/CE (DO L 295 de 21.11.2018, p. 39).

⁽¹²⁾ Reglamento (CE) n.º 1234/2008 de la Comisión, de 24 de noviembre de 2008, relativo al examen de las modificaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización de medicamentos para uso humano y medicamentos veterinarios (DO L 334 de 12.12.2008, p. 7).

⁽¹³⁾ Reglamento (CE) n.º 658/2007 de la Comisión, de 14 de junio de 2007, relativo a las sanciones financieras en caso de incumplimiento de determinadas obligaciones fijadas en el marco de las autorizaciones de comercialización concedidas con arreglo al Reglamento (CE) n.º 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo (DO L 155 de 15.6.2007, p. 10).



Artículo 151

Solicitudes anteriores

1. Los procedimientos relativos a las solicitudes de autorizaciones de comercialización de medicamentos veterinarios o de modificaciones que hayan sido validadas de conformidad con el Reglamento (CE) n.º 726/2004 antes del 28 de enero de 2022 se completarán de conformidad con dicho Reglamento.
2. Los procedimientos relativos a las solicitudes de autorizaciones de comercialización de medicamentos veterinarios que hayan sido validadas de conformidad con la Directiva 2001/82/CE antes del 28 de enero de 2022 se completarán de conformidad con dicha Directiva.
3. Los procedimientos iniciados sobre la base de los artículos 33, 34, 35, 39, 40 y 78 de la Directiva 2001/82/CE antes del 28 de enero de 2022 se completarán de conformidad con dicha Directiva.

Artículo 152

Medicamentos, autorizaciones de comercialización y registros existentes

1. Las autorizaciones de comercialización de medicamentos veterinarios y los registros de medicamentos veterinarios homeopáticos concedidos de conformidad con la Directiva 2001/82/CE o con el Reglamento (CE) n.º 726/2004 antes del 28 de enero de 2022 se considerarán concedidos de conformidad con el presente Reglamento, y, en cuanto tales, sujetos a las disposiciones pertinentes de este.

El párrafo primero del presente apartado no se aplicará a las autorizaciones de comercialización de medicamentos veterinarios antimicrobianos que contengan antimicrobianos que hayan sido reservados para el tratamiento de personas de conformidad con los actos de ejecución a que se refiere el artículo 37, apartado 5.

2. Los medicamentos veterinarios introducidos en el mercado de conformidad con la Directiva 2001/82/CE o con el Reglamento (CE) n.º 726/2004 podrán seguir comercializándose hasta el 29 de enero de 2027, aunque no cumplan lo dispuesto en el presente Reglamento.
3. No obstante lo dispuesto en el apartado 1 del presente artículo, los períodos de protección contemplados en el artículo 39 no se aplicarán a los medicamentos veterinarios de referencia para los que se haya concedido una autorización antes del 28 de enero de 2022 y, en su lugar, continuarán aplicándose en la materia las disposiciones correspondientes de los actos derogados contemplados en el apartado 1 del presente artículo.

Artículo 153

Disposiciones transitorias relativas a los actos delegados y de ejecución

1. Los actos delegados a que se refiere el artículo 118, apartado 2, y los actos de ejecución a que se refieren el artículo 37, apartado 5, el artículo 57, apartado 4, el artículo 77, apartado 6, el artículo 95, apartado 8, el artículo 99, apartado 6, y el artículo 104, apartado 7, se adoptarán antes del 28 de enero de 2022. Dichos actos delegados y de ejecución se aplicarán a partir del 28 de enero de 2022.

▼B

2. Sin perjuicio de la fecha de aplicación del presente Reglamento, la Comisión adoptará los actos delegados contemplados en el artículo 37, apartado 4, a más tardar el 27 de septiembre de 2021. Dichos actos delegados se aplicarán a partir del 28 de enero de 2022.

3. Sin perjuicio de la fecha de aplicación del presente Reglamento, la Comisión adoptará los actos delegados contemplados en el artículo 57, apartado 3, y en el artículo 146, apartado 2, y los actos de ejecución contemplados en el artículo 55, apartado 3, y en el artículo 60, apartado 1, a más tardar el 27 de enero de 2021. Dichos actos delegados y de ejecución se aplicarán a partir del 28 de enero de 2022.

4. Sin perjuicio de la fecha de aplicación del presente Reglamento, la Comisión adoptará los actos delegados contemplados en el artículo 109, apartado 1, y los actos de ejecución contemplados en el artículo 17, apartados 2 y 3, el artículo 93, apartado 2, el artículo 109, apartado 2, y el artículo 115, apartado 5, a más tardar el 29 de enero de 2025. Dichos actos delegados y de ejecución se aplicarán como muy pronto el 28 de enero de 2022.

5. Sin perjuicio de la fecha de aplicación del presente Reglamento, la Comisión estará facultada para adoptar los actos delegados y los actos de ejecución previstos en el presente Reglamento a partir del 27 de enero de 2019. Salvo que se disponga de otro modo en el presente Reglamento, dichos actos delegados y de ejecución se aplicarán a partir del 28 de enero de 2022.

Al adoptar los actos delegados y de ejecución a que se refiere el presente artículo, la Comisión dejará un margen de tiempo suficiente entre su adopción y el inicio de su aplicación.

Artículo 154

Establecimiento de la base de datos de farmacovigilancia y de la base de datos de fabricación y distribución al por mayor

Sin perjuicio de la fecha de aplicación del presente Reglamento, la Agencia, en colaboración con los Estados miembros y la Comisión, y de conformidad con los artículos 74 y 91, respectivamente, garantizará el establecimiento de la base de datos de farmacovigilancia y de la base de datos de fabricación y distribución al por mayor, a más tardar el 28 de enero de 2022.

Artículo 155

Aportación inicial de las autoridades competentes a la base de datos sobre medicamentos

A más tardar el 28 de enero de 2022, las autoridades competentes presentarán a la Agencia, por vía electrónica, información sobre todos los medicamentos veterinarios autorizados en ese momento en sus respectivos Estados miembros, utilizando para ello el formato a que se refiere el artículo 55, apartado 3, letra a).

Artículo 156

Revisión de las normas relativas a la evaluación del riesgo medioambiental

A más tardar el 28 de enero de 2022, la Comisión presentará un informe al Parlamento Europeo y al Consejo sobre un estudio de viabilidad de un sistema de revisión basada en principios activos (en lo sucesivo, «monografías») y otras alternativas posibles para la evaluación del riesgo medioambiental de los medicamentos veterinarios, que se acompañará, en su caso, de una propuesta legislativa.



Artículo 157

Informe de la Comisión sobre los medicamentos tradicionales a base de plantas para el tratamiento de animales

A más tardar el 29 de enero de 2027, la Comisión presentará un informe al Parlamento Europeo y al Consejo sobre los medicamentos tradicionales a base de plantas para el tratamiento de animales en la Unión. En su caso, la Comisión presentará una propuesta legislativa con el fin de introducir un sistema simplificado para el registro de los medicamentos tradicionales a base de plantas para el tratamiento de animales.

Los Estados miembros facilitarán información a la Comisión sobre tales medicamentos tradicionales a base de plantas en sus respectivos territorios.

Artículo 158

Revisión de las medidas relativas a los animales de la especie equina

A más tardar el 29 de enero de 2025, la Comisión presentará un informe al Parlamento Europeo y al Consejo sobre su evaluación de la situación relativa al tratamiento con medicamentos de los animales de la especie equina y su exclusión de la cadena alimentaria, en particular en lo que se refiere a las importaciones de animales de la especie equina procedentes de terceros países, que irá acompañado de cualquier medida adecuada tomada por la Comisión teniendo en cuenta, en particular, la salud pública, el bienestar animal, los riesgos de fraude y la igualdad de condiciones con terceros países.

Artículo 159

Disposiciones transitorias relativas a determinados certificados de buenas prácticas de fabricación

Sin perjuicio de la fecha de aplicación del presente Reglamento, las obligaciones relativas a los certificados de buenas prácticas de fabricación de los medicamentos veterinarios inmunológicos inactivados, fabricados a partir de patógenos y antígenos obtenidos de uno o varios animales de una unidad epidemiológica y utilizados para el tratamiento de dicho animal o animales en esa misma unidad epidemiológica o para el tratamiento de uno o varios animales en una unidad respecto de la cual se haya confirmado la existencia de una relación epidemiológica, se aplicarán únicamente a partir de la fecha de aplicación de los actos de ejecución que establezcan medidas específicas sobre las buenas prácticas de fabricación para dichos medicamentos veterinarios a que se refiere el artículo 93, apartado 2.

Artículo 160

Entrada en vigor y aplicación

El presente Reglamento entrará en vigor a los veinte días de su publicación en el *Diario Oficial de la Unión Europea*.

Será aplicable a partir del 28 de enero de 2022.

El presente Reglamento será obligatorio en todos sus elementos y directamente aplicable en cada Estado miembro.



ANEXO I

INFORMACIÓN CONTEMPLADA EN EL ARTÍCULO 8, APARTADO 1, LETRA A)

1. Base jurídica para la solicitud de la autorización de comercialización.
2. Solicitante
 - 2.1. Nombre o razón social y dirección permanente o domicilio social del solicitante
 - 2.2. Nombre o razón social y dirección permanente o domicilio social del fabricante o fabricantes o del importador o importadores del medicamento veterinario terminado y nombre o razón social y dirección permanente o domicilio social del fabricante del principio o principios activos
 - 2.3. Nombre y dirección de las instalaciones que intervienen en las distintas fases de la fabricación, la importación, el control y la liberación de lotes
3. Identificación del medicamento veterinario
 - 3.1. Denominación del medicamento veterinario y Código Anatómico Terapéutico Químico Veterinario (código ATC-VET)
 - 3.2. Principios activos y, en su caso, diluyentes
 - 3.3. Concentración o, en el caso de un medicamento veterinario inmunológico, actividad biológica, potencia o título
 - 3.4. Forma farmacéutica
 - 3.5. Vía de administración
 - 3.6. Especies de destino
4. Información sobre la fabricación y farmacovigilancia
 - 4.1. Prueba de la autorización de fabricación o certificado de buenas prácticas de fabricación
 - 4.2. Número de referencia del archivo maestro del sistema de farmacovigilancia
5. Información sobre el medicamento veterinario
 - 5.1. Propuesta de resumen de las características del medicamento, de conformidad con el artículo 35
 - 5.2. Descripción de la presentación final del medicamento veterinario, incluidos el acondicionamiento y el etiquetado
 - 5.3. Propuesta de texto informativo que deba facilitarse en el acondicionamiento primario, el embalaje exterior y el prospecto, de conformidad con los artículos 10 a 16
6. Otros datos
 - 6.1. Lista de países en los que se concedió o revocó una autorización de comercialización para el medicamento veterinario
 - 6.2. Copias de todos los resúmenes de características del medicamento incluidos en los términos de las autorizaciones de comercialización concedidas por los Estados miembros
 - 6.3. Lista de países en los que se presentó o rechazó una solicitud
 - 6.4. Lista de los Estados miembros en los que el medicamento veterinario vaya introducirse en el mercado
 - 6.5. Informes periciales críticos en materia de calidad, seguridad y eficacia del medicamento veterinario

▼ M1*ANEXO II***REQUISITOS CONTEMPLADOS EN EL ARTÍCULO 8, APARTADO 1, LETRA B)****Índice****SECCIÓN I PRINCIPIOS Y REQUISITOS GENERALES****I.1. Principios generales****I.2. Requisitos aplicables a la composición de los expedientes****I.2.1. Parte 1: Resumen del expediente****I.2.2. Parte 2: Documentación sobre calidad (información fisicoquímica, biológica o microbiológica)****I.2.3. Parte 3: Documentación relativa a la seguridad (pruebas de seguridad y de residuos)****I.2.4. Parte 4: Documentación sobre la eficacia (estudios preclínicos y ensayos clínicos)****I.2.5. Requisitos detallados para distintos tipos de medicamentos veterinarios o de expedientes de solicitud de autorización de comercialización****SECCIÓN II REQUISITOS RELATIVOS A LOS MEDICAMENTOS VETERINARIOS NO BIOLÓGICOS****II.1. PARTE 1: Resumen del expediente****II.2. PARTE 2: Documentación sobre calidad (información fisicoquímica, biológica o microbiológica)****II.2A. Descripción del producto****II.2A1. Composición cualitativa y cuantitativa****II.2A2. Desarrollo farmacéutico****II.2B. Descripción del método de fabricación****II.2C. Producción y control de los materiales de partida****II.2C1. Principios activos****II.2C1.1. Principios activos descritos en las farmacopeas****II.2C1.2. Principios activos no descritos en una farmacopea****II.2C1.3. Características fisicoquímicas que pueden modificar la biodisponibilidad****II.2C2. Excipientes****II.2C3. Envases (recipientes y sistemas de cierre)****II.2C3.1. Principio activo****II.2C3.2. Producto terminado****II.2C4. Sustancias de origen biológico****II.2D. Pruebas de control efectuadas en sustancias intermedias aisladas durante el proceso de fabricación****II.2E. Pruebas de control del producto terminado****II.2E1. Características generales del producto terminado****II.2E2. Identificación y determinación de los principios activos****II.2E3. Identificación y determinación de los excipientes****II.2E4. Controles microbiológicos****II.2E5. Constancia entre lotes****II.2E6. Otros controles**

▼ M1**II.2F. Estudio de estabilidad****II.2F1. Principios activos****II.2F2. Producto terminado****II.2G. Otra información****II.3 PARTE 3: Documentación relativa a la seguridad (pruebas de seguridad y de residuos)****II.3A. Pruebas de seguridad****II.3A1. Identificación exacta del medicamento y sus principios activos****II.3A2. Farmacología****II.3A2.1. Farmacodinamia****II.3A2.2. Farmacocinética****II.3A3. Toxicología****II.3A4. Otros requisitos****II.3A.4.1. Estudios especiales****II.3A.4.2. Observaciones sobre el uso terapéutico en personas****II.3A.4.3. Aparición de resistencia y riesgo para las personas****II.3A5. Seguridad para el usuario****II.3A6. Evaluación del riesgo medioambiental****II.3B. Estudio de los residuos****II.3B1. Identificación del medicamento****II.3B2. Eliminación de los residuos (metabolismo y cinética de los residuos)****II.3B3. Método de análisis de residuos****II.4. PARTE 4: Documentación sobre la eficacia (estudios preclínicos y ensayos clínicos)****II.4A. Estudios preclínicos****II.4A1. Farmacología****II.4A.1.1. Farmacodinamia****II.4A.1.2. Farmacocinética****II.4A2. Aparición de resistencia y riesgo para los animales****II.4A3. Determinación y confirmación de la dosis****II.4A4. Tolerancia en la especie animal de destino****II.4B. Ensayos clínicos****II.4B1. Principios generales****II.4B2. Documentación****II.4AB2.1. Resultado de los estudios preclínicos****II.4AB2.2. Resultado de los ensayos clínicos**

▼ M1**SECCIÓN III REQUISITOS RELATIVOS A LOS MEDICAMENTOS VETERINARIOS BIOLÓGICOS****SECCIÓN IIIa REQUISITOS RELATIVOS A LOS MEDICAMENTOS VETERINARIOS BIOLÓGICOS NO INMUNOLÓGICOS****IIIa.1. PARTE 1: Resumen del expediente****IIIa.2. PARTE 2: Documentación sobre calidad (información fisicoquímica, biológica o microbiológica)****IIIa.2A. Descripción del producto****IIIa.2A1. Composición cualitativa y cuantitativa****IIIa.2A2. Desarrollo farmacéutico****IIIa.2A3. Caracterización****IIIa.2A3.1. Elucidación de la estructura y otras características****IIIa.2A3.2. Impurezas****IIIa.2B. Descripción del método de fabricación****IIIa.2C. Producción y control de los materiales de partida****IIIa.2C1. Materiales de partida descritos en las farmacopeas****IIIa.2C2. Materiales de partida no descritos en una farmacopea****IIIa.2C2.1. Materiales de partida de origen biológico****IIIa.2C2.2. Materiales de partida de origen no biológico****IIIa.2D. Pruebas de control efectuadas durante el proceso de fabricación****IIIa.2E. Pruebas de control del producto terminado****IIIa.2E1 Especificaciones del producto terminado****IIIa.2E2 Descripciones del método y validación de pruebas de liberación****IIIa.2E3. Normas o materiales de referencia****IIIa.2F. Constancia entre lotes****IIIa.2F1. Principio activo****IIIa.2F2. Producto terminado****IIIa.2G. Estudios de estabilidad****IIIa.2H. Otra información****IIIa.3. PARTE 3: Documentación relativa a la seguridad (pruebas de seguridad y de residuos)****IIIa.3A. Pruebas de seguridad****IIIa.3A1. Identificación exacta del medicamento y sus principios activos****IIIa.3A2. Farmacología****IIIa.3A2.1. Farmacodinamia****IIIa.3A2.2. Farmacocinética****IIIa.3A3. Toxicología****IIIa.3A3.1. Toxicidad por dosis única****IIIa.3A3.2. Toxicidad por administración repetida**

▼ M1

- IIIa.3A3.3. Tolerancia en la especie de destino
- IIIa.3A3.4. Efectos tóxicos en la función reproductora, incluida la teratogenicidad
- IIIa.3A3.5. Genotoxicidad
- IIIa.3A3.6. Carcinogenicidad
- IIIa.3A3.7. Excepciones
- IIIa.3A4. Otros requisitos
- IIIa.3A4.1. Estudios especiales
- IIIa.3A4.2. Observaciones sobre el uso terapéutico en personas
- IIIa.3A4.3. Aparición de resistencia y riesgo para las personas
- IIIa.3A5. Seguridad para el usuario
- IIIa.3A6. Evaluación del riesgo medioambiental
- IIIa.3A6.1. Evaluación del riesgo medioambiental de medicamentos veterinarios que no contienen o no consisten en organismos modificados genéticamente
- IIIa.3A6.2. Evaluación del riesgo medioambiental de medicamentos veterinarios que contienen o consisten en organismos modificados genéticamente
- IIIa.3B. Evaluación del riesgo medioambiental de medicamentos veterinarios que contienen o consisten en organismos modificados genéticamentePruebas de residuos
- IIIa.3B1. Identificación del medicamento
- IIIa.3B2. Eliminación de los residuos
- IIIa.3B3. Método de análisis de residuos
- IIIa.4. PARTE 4: Documentación sobre la eficacia (estudios preclínicos y ensayos clínicos)
- IIIa.4A. Estudios preclínicos
- IIIa.4A1. Farmacología
- IIIa.4A1.1. Farmacodinamia
- IIIa.4A1.2. Farmacocinética
- IIIa.4A2. Aparición de resistencia y riesgo para los animales
- IIIa.4A3. Determinación y confirmación de la dosis
- IIIa.4A4. Tolerancia en la especie animal de destino
- IIIa.4B. Ensayos clínicos
- IIIa.4B1. Principios generales
- IIIa.4B2. Documentación
- IIIa.4B2.1. Resultado de los estudios preclínicos
- IIIa.4B2.2. Resultado de los ensayos clínicos

▼ M1**SECCIÓN IIIb REQUISITOS RELATIVOS A LOS MEDICAMENTOS VETERINARIOS INMUNOLÓGICOS****IIIb.1. PARTE 1: Resumen del expediente****IIIb.2. PARTE 2: Documentación sobre calidad (información fisicoquímica, biológica y microbiológica)****IIIb.2.A. Descripción del producto****IIIb.2A1. Composición cualitativa y cuantitativa****IIIb.2A2. Desarrollo farmacéutico****IIIb.2B. Descripción del método de fabricación****IIIb.2C. Producción y control de los materiales de partida****IIIb.2C1. Materiales de partida descritos en las farmacopeas****IIIb.2C2. Materiales de partida no descritos en una farmacopea****IIIb.2C2.1. Materiales de partida de origen biológico****IIIb.2C2.2. Materiales de partida de origen no biológico****IIIb.2D. Pruebas de control efectuadas durante el proceso de fabricación****IIIb.2E. Pruebas de control del producto terminado****IIIb.2F. Constancia entre lotes****IIIb.2G. Estudios de estabilidad****IIIb.2H. Otra información****IIIb.3. PARTE 3: Documentación relativa a la seguridad (pruebas de seguridad y de residuos)****IIIb.3A. Requisitos generales****IIIb.3B. Estudios preclínicos****IIIb.3C. Ensayos clínicos****IIIb.3D. Evaluación del riesgo medioambiental****IIIb.3E. Evaluación de los medicamentos veterinarios que contienen o consisten en organismos modificados genéticamente****IIIb.3F. Pruebas de residuos que deben incluirse en los estudios preclínicos****IIIb.4. PARTE 4: Documentación sobre la eficacia (estudios preclínicos y ensayos clínicos)****IIIb.4A. Requisitos generales****IIIb.4B. Estudios preclínicos****IIIb.4C. Ensayos clínicos****SECCIÓN IV REQUISITOS RELATIVOS A SOLICITUDES ESPECÍFICAS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN****IV.1. Solicitudes para medicamentos veterinarios genéricos****IV.2. Solicitudes para medicamentos veterinarios híbridos****IV.3. Solicitudes para medicamentos veterinarios basados en la combinación de principios activos****IV.4. Solicitudes basadas en el consentimiento informado****IV.5. Solicitudes basadas en datos bibliográficos****IV.6. Solicitudes para mercados limitados****IV.7. Solicitudes en circunstancias excepcionales**

▼ M1**SECCIÓN V REQUISITOS RELATIVOS A SOLICITUDES DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN DE DETERMINADOS MEDICAMENTOS VETERINARIOS****V.1. Medicamentos veterinarios para nuevas terapias****V.1.1. Requisitos generales****V.1.2. Requisitos de calidad****V.1.3. Requisitos de seguridad****V.1.4. Requisitos de eficacia****V.1.5. Requisitos de datos específicos aplicables a determinados tipos de medicamentos para nuevas terapias****V.1.5.1. Principios****V.1.5.2. Medicamentos veterinarios para terapia génica****V.1.5.3. Medicamentos veterinarios de medicina regenerativa, ingeniería tisular y terapia celular****V.1.5.4. Medicamentos veterinarios diseñados específicamente para terapia de fagos****V.1.5.5. Medicamentos veterinarios generados a partir de nanotecnologías****V.1.5.6. Medicamentos de terapia de ARN de antisentido y de terapia de interferencia por ARN****V.2. Archivo maestro de antígenos vacunales****V.3. Expediente multicepas****V.4. Tecnología de plataforma vacunal****V.5. Medicamentos veterinarios homeopáticos autorizados**



SECCIÓN I

PRINCIPIOS Y REQUISITOS GENERALES

I.1. Principios generales

- I.1.1. La documentación que acompañe a una solicitud de autorización de comercialización con arreglo a los artículos 8 y 18 a 25 se presentará de conformidad con los requisitos establecidos en el presente anexo y tendrá en cuenta los documentos de orientación publicados por la Comisión y los requisitos relativos al modelo de presentación por vía electrónica publicados por la Agencia.
- I.1.2. Al constituir el expediente de solicitud de autorización de comercialización, los solicitantes deberán tener asimismo en cuenta los conocimientos veterinarios más actualizados y las directrices científicas sobre la calidad, la seguridad y la eficacia de los medicamentos veterinarios publicadas por la Agencia.
- I.1.3. A las partes correspondientes de los expedientes de los medicamentos veterinarios se aplican todas las monografías pertinentes de la Farmacopea Europea, incluidas las monografías generales y los capítulos generales.
- I.1.4. Los procesos de fabricación de los principios activos y los productos terminados deberán cumplir las prácticas correctas de fabricación.
- I.1.5. En la solicitud deberá incluirse toda la información útil para la evaluación del medicamento veterinario en cuestión, tanto si resulta favorable para el producto como si no. En particular, se proporcionarán todos los detalles pertinentes sobre todo ensayo o estudio incompleto o abandonado en relación con el medicamento veterinario.
- I.1.6. Se llevarán a cabo estudios farmacológicos, toxicológicos, de residuos y preclínicos de conformidad con las disposiciones sobre buenas prácticas de laboratorio establecidas en las Directivas 2004/10/CE ⁽¹⁾ y 2004/9/CE ⁽²⁾ del Parlamento Europeo y del Consejo.
- I.1.7. Todos los experimentos con animales deberán llevarse a cabo teniendo en consideración los principios establecidos en la Directiva 2010/63/UE, independientemente del lugar donde se efectúen.
- I.1.8. El expediente incluirá un documento separado con la evaluación del riesgo medioambiental relacionado con la aprobación de medicamentos veterinarios que contengan o consistan en organismos modificados genéticamente en el sentido del artículo 2 de la Directiva 2001/18/CE. La información se presentará de conformidad con las disposiciones de la Directiva 2001/18/CE, teniendo en cuenta los documentos de orientación publicados por la Comisión.
- I.1.9. En la parte 1 del expediente de una solicitud de autorización de comercialización, el solicitante confirmará que ninguno de los datos presentados relativos a la calidad, la seguridad y la eficacia del medicamento veterinario, incluidos los que estén a disposición pública, está sujeto a protección de la documentación técnica.

⁽¹⁾ Directiva 2004/10/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 11 de febrero de 2004, sobre la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas relativas a la aplicación de los principios de buenas prácticas de laboratorio y al control de su aplicación para las pruebas sobre las sustancias químicas (DO L 50 de 20.2.2004, p. 44).

⁽²⁾ Directiva 2004/9/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 11 de febrero de 2004, relativa a la inspección y verificación de las buenas prácticas de laboratorio (BPL) (DO L 50 de 20.2.2004, p. 28).

▼ **M1****I.2. Requisitos aplicables a la composición de los expedientes**

Todo expediente relativo a una solicitud de autorización de comercialización de un medicamento veterinario constará de las partes siguientes:

I.2.1. *Parte 1: Resumen del expediente*

La parte 1 incluirá la información administrativa indicada en el anexo I, a saber:

- a) parte 1A: los puntos 1 a 4, y 6.1 a 6.4;
- b) parte 1B: el punto 5;
- c) parte 1C: el punto 6.5.

Por lo que respecta a la parte 1B, punto 5.1, en conexión con el artículo 35, apartado 1, letra l), una solicitud en la que se proponga la clasificación de un medicamento veterinario como «no sujeto a prescripción veterinaria» incluirá una revisión crítica de las características del medicamento para justificar la adecuación de esa clasificación teniendo en cuenta la seguridad para la especie animal de destino y otras que no sean de destino, la salud pública y la seguridad medioambiental, como se indica en los criterios que figuran en el artículo 34, apartado 3, letras a) a g).

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

Los informes periciales críticos irán firmados y fechados por su autor correspondiente y contendrán información sobre la educación, la formación académica y la experiencia profesional de esa persona. Se hará constar la relación profesional del autor con el solicitante.

Estos informes periciales críticos y sus apéndices remitirán con precisión y claridad a la información contenida en la documentación técnica.

Cuando la parte 2 se presente con el formato de documento técnico común (DTC), el resumen global de la calidad se usará para el informe pericial crítico sobre calidad.

En el caso de las partes 3 y 4, el informe pericial crítico incluirá también un resumen tabulado de toda la documentación técnica y todos los datos pertinentes que se hayan presentado.

I.2.2. *Parte 2: Documentación sobre calidad (información fisicoquímica, biológica o microbiológica)*

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

▼ M1

- 2) Serán aplicables todas las monografías, incluidas las específicas, las generales y los capítulos generales de la Farmacopea Europea. En el caso de los medicamentos veterinarios inmunológicos, serán aplicables todas las monografías, incluidas las específicas, las generales y los capítulos generales de la Farmacopea Europea, salvo justificación. Cuando no exista ninguna monografía de la Farmacopea Europea, podrá aplicarse la monografía de la farmacopea de un Estado miembro. Cuando una sustancia no esté descrita en la Farmacopea Europea ni en la farmacopea de un Estado miembro, es admisible que se siga la monografía de la farmacopea de un tercer país, si queda demostrado que es adecuada; en estos casos, el solicitante presentará un ejemplar de la monografía acompañada, cuando sea necesario, de una traducción. Se presentarán los datos probatorios de que la monografía permite controlar adecuadamente la calidad de la sustancia.
- 3) Si se utilizan pruebas distintas de las mencionadas en la farmacopea, dicha utilización se justificará demostrando que los materiales, en caso de someterlos a prueba conforme a la farmacopea, cumplirían los requisitos de calidad establecidos en la monografía de la farmacopea en cuestión.
- 4) Todos los procedimientos para el análisis y el control de la calidad tendrán en cuenta las directrices y los requisitos establecidos. Se proporcionarán los resultados de los estudios de validación. Todos los procedimientos analíticos deberán describirse de forma suficientemente detallada, con objeto de que puedan reproducirse en las pruebas de control que se efectúen a solicitud de las autoridades competentes, para que estas puedan evaluarlos adecuadamente. Deberá asimismo describirse de manera adecuada todo instrumento o equipo especial que pueda utilizarse, incluyendo esquemas, si resulta pertinente. La composición de los reactivos de laboratorio deberá completarse, en su caso, con el método de preparación. En el caso de procedimientos analíticos incluidos en la Farmacopea Europea o en la farmacopea de un Estado miembro, esta descripción podrá sustituirse por una referencia precisa a la farmacopea en cuestión.
- 5) Cuando exista, se utilizará material de referencia químico y biológico de la Farmacopea Europea. Si se utilizan otras preparaciones y normas de referencia, se identificarán y se describirán detalladamente.
- 6) La información farmacéutica sobre calidad (físicoquímica, biológica o microbiológica) del principio activo o del medicamento terminado podrá incluirse en el expediente en formato de documento técnico común (DTC).
- 7) En el caso de los medicamentos veterinarios biológicos, entre ellos los inmunológicos, se incluirá en el expediente la información sobre los disolventes necesarios para hacer la preparación final. Un medicamento veterinario biológico se considerará como un solo producto aunque necesite más de un disolvente, de modo que puedan obtenerse diversas preparaciones del producto final, que podrá administrarse por diversas vías o mediante métodos diferentes. Los disolventes suministrados con medicamentos veterinarios biológicos podrán envasarse junto con los viales del principio activo o por separado.
- 8) De conformidad con la Directiva 2010/63/UE y con el Convenio Europeo sobre Protección de los Animales Vertebrados Utilizados con Fines Experimentales y Otros Fines Científicos, las pruebas se realizarán de forma que se utilice el menor número de animales y se cause el menor dolor, sufrimiento, angustia o daño duradero. Se utilizarán pruebas alternativas *in vitro*, si las hay, cuando puedan sustituir o disminuir el uso de animales o reducir su sufrimiento.

▼ M1**I.2.3. *Parte 3: Documentación relativa a la seguridad (pruebas de seguridad y de residuos)***

- 1) El expediente sobre los estudios de seguridad incluirá:
 - a) un resumen de las pruebas que se han realizado de conformidad con la presente parte, con referencias detalladas a la bibliografía existente, que ofrezca una presentación objetiva de todos los resultados obtenidos. Deberá indicarse y justificarse la omisión de cualquiera de esos ensayos o pruebas y la inclusión de un tipo de estudio alternativo;
 - b) para los estudios preclínicos, una declaración de que cumplen las buenas prácticas de laboratorio, en su caso, junto con una explicación de lo que puede aportar a la evaluación global del riesgo cualquier estudio que no cumpla esas prácticas y una justificación de por qué no las cumple.
- 2) El expediente incluirá:
 - a) un índice de todos los estudios y ensayos que contenga;
 - b) la justificación de la omisión de cualquier tipo de estudio o ensayo;
 - c) una explicación de la inclusión de un tipo alternativo de estudio o ensayo;
 - d) una explicación de lo que puede aportar a la evaluación global del riesgo cualquier estudio o ensayo que no cumpla las buenas prácticas de laboratorio y una justificación de por qué no las cumple.

I.2.4. *Parte 4: Documentación sobre la eficacia (estudios preclínicos y ensayos clínicos)*

- 1) En el expediente sobre la eficacia figurará toda la documentación preclínica y clínica, ya sea favorable o desfavorable para el medicamento veterinario, que permita una evaluación general objetiva de la relación beneficio-riesgo del medicamento.
- 2) El expediente sobre los estudios de eficacia incluirá:
 - a) un resumen de las pruebas que se han realizado de conformidad con la presente parte, con referencias detalladas a la bibliografía existente, que ofrezca una presentación objetiva de todos los resultados obtenidos. Deberá indicarse y justificarse la omisión de cualquiera de esos ensayos y pruebas y la inclusión de un tipo de estudio alternativo;
 - b) para los estudios preclínicos, una declaración de que cumplen las buenas prácticas de laboratorio, en su caso, junto con una explicación de lo que puede aportar a la evaluación global del riesgo cualquier estudio que no cumpla esas prácticas y una justificación de por qué no las cumple.
- 3) El expediente incluirá:
 - a) un índice de todos los estudios que contenga;
 - b) la justificación de la omisión de cualquier tipo de estudio;
 - c) una explicación de la inclusión de un tipo alternativo de estudio.

▼ M1

- 4) El objetivo de los ensayos descritos en esta parte es demostrar la eficacia del medicamento veterinario. Todas las declaraciones realizadas por el solicitante en relación con las propiedades, los efectos y la utilización del medicamento deberán estar plenamente justificadas por los resultados de ensayos específicos incluidos en la solicitud de autorización de comercialización.
- 5) Todos los ensayos de eficacia se realizarán con arreglo a un protocolo pormenorizado que deberá consignarse por escrito antes de iniciar el ensayo. Durante la elaboración de todo protocolo de ensayo y a lo largo de la realización de este, se tendrá en cuenta en todo momento el bienestar de los animales de experimentación, aspecto que será objeto de supervisión veterinaria.
- 6) Salvo debida justificación, los ensayos clínicos (ensayos de campo) se llevarán a cabo de conformidad con los principios establecidos de buenas prácticas clínicas.
- 7) Antes de empezar cualquier ensayo de campo, será necesario obtener y acreditar documentalmente el consentimiento informado del propietario de los animales que se vayan a utilizar en el ensayo. En particular, se informará por escrito al propietario de los animales acerca de las consecuencias de la participación en el ensayo por lo que se refiere al destino posterior de los animales tratados o a la obtención de productos alimenticios a partir de estos.

1.2.5. *Requisitos detallados para distintos tipos de medicamentos veterinarios o de expedientes de solicitud de autorización de comercialización*

- 1) En las secciones siguientes del presente anexo se indican los requisitos detallados para distintos tipos de medicamentos veterinarios o para tipos específicos de expedientes de solicitud de autorización de comercialización:
 - a) en la sección II se presentan los requisitos estándar para solicitudes relativas a medicamentos veterinarios no biológicos;
 - b) en la sección III se presentan los requisitos estándar para solicitudes relativas a medicamentos veterinarios biológicos:
 - i) en la sección IIIa se presentan los requisitos estándar para solicitudes relativas a medicamentos veterinarios biológicos no inmunológicos;
 - ii) en la sección IIIb se presentan los requisitos estándar para solicitudes relativas a medicamentos veterinarios inmunológicos;
 - c) en la sección IV se presentan los requisitos para tipos específicos de expedientes de solicitud de autorización de comercialización;
 - d) en la sección V se presentan los requisitos para los expedientes de determinados tipos de medicamentos veterinarios.

SECCIÓN II

REQUISITOS RELATIVOS A LOS MEDICAMENTOS VETERINARIOS NO BIOLÓGICOS

Los siguientes requisitos detallados se aplicarán a los medicamentos veterinarios no biológicos, salvo indicación contraria en la sección IV.

II.1. *Parte 1: Resumen del expediente*

Véase la sección I.

II.2. *Parte 2: Documentación sobre calidad (información fisicoquímica, biológica o microbiológica)*

▼ **M1****II.2A. Descripción del producto****II.2A1. Composición cualitativa y cuantitativa**

- 1) Se entenderá por «composición cualitativa» de todos los componentes del medicamento la designación o descripción de:
 - a) sus principios activos;
 - b) los excipientes, los componentes de los excipientes, independientemente de su naturaleza o cantidad, incluidos colorantes, conservantes, adyuvantes, estabilizantes, espesantes, emulgentes, correctores del sabor y agentes aromáticos;
 - c) otros componentes de la cobertura exterior de los medicamentos (por ejemplo, cápsulas, cápsulas de gelatina o dispositivos intraruminales) que vayan a ser ingeridos o administrados a los animales de otra forma;
 - d) toda información útil sobre el acondicionamiento primario y, si procede, sobre el embalaje exterior y, en su caso, el tipo de cierre, junto con detalles sobre los dispositivos que se empleen para utilizar o administrar el medicamento veterinario y que se suministren con él.
- 2) Sin perjuicio de lo dispuesto en el artículo 8, se entenderá por «terminología usual» para la designación de los componentes de los medicamentos veterinarios:
 - a) cuando se trate de sustancias que figuren en la Farmacopea Europea o, en su defecto, en la farmacopea nacional de uno de los Estados miembros, la denominación principal recogida en el encabezamiento de la correspondiente monografía, con referencia a la farmacopea de que se trate;
 - b) cuando se trate de otras sustancias, la denominación común internacional (DCI) recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), que podrá ir acompañada por otra denominación común o, en su defecto, la denominación científica exacta;
 - c) los componentes que carezcan de DCI o de denominación científica exacta se designarán mediante referencia a su origen y modo de obtención, completándose estos datos con cualquier otra observación de utilidad, en caso necesario;
 - d) para las materias colorantes, la designación por el indicativo «E» que les atribuya la Directiva 2009/35/CE del Parlamento Europeo y del Consejo.
- 3) Para proporcionar la composición cuantitativa de todos los principios activos y excipientes del medicamento veterinario, será preciso, según la forma farmacéutica, especificar la masa o el número de unidades de actividad biológica, bien sea por dosis o por unidad de masa o de volumen, de cada principio activo y excipiente.
- 4) Las unidades de actividad biológica se emplearán en las sustancias que no pueden definirse en términos químicos. Cuando se haya definido una unidad internacional de actividad biológica, se utilizará. En los casos en los que no se haya definido una unidad internacional, las unidades de actividad biológica se expresarán de forma que proporcionen información inequívoca sobre la actividad de la sustancia, utilizando, cuando proceda, las unidades de la Farmacopea Europea.

▼ M1

- 5) La composición cuantitativa se completará con lo siguiente:
 - a) en el caso de monodosis: la masa o las unidades de actividad biológica de cada principio activo contenido en el envase unitario, teniendo en cuenta, en su caso, el volumen utilizable del producto tras la reconstitución;
 - b) en el caso de medicamentos veterinarios que se administren en forma de gotas: la masa o las unidades de actividad biológica de cada principio activo contenidas por gota o en el número de gotas que corresponda a 1 ml o a 1 g de preparado;
 - c) en el caso de formas farmacéutica que se administren en cantidades medidas: la masa o las unidades de actividad biológica de cada principio activo por cantidad medida.
- 6) Los principios activos presentes en forma de compuestos o derivados se designarán cuantitativamente por su masa total y, si es necesario o procedente, por la masa de las fracciones activas de la molécula.
- 7) En el caso de los medicamentos veterinarios que contengan un principio activo cuya autorización de comercialización se haya solicitado en la Unión por primera vez, la declaración cuantitativa de un principio activo que sea una sal o un hidrato se expresará sistemáticamente en términos de masa de las fracciones activas de la molécula. La composición cuantitativa se expresará de la misma manera para el mismo principio activo en todas las autorizaciones ulteriores de medicamentos veterinarios que se concedan en los Estados miembros.

II.2A2. Desarrollo farmacéutico

- 1) Se explicará la elección de la composición, los componentes, el acondicionamiento, el embalaje, la función prevista de los excipientes en el producto terminado y el método de fabricación, con una justificación de la selección de dicho método y detalles de los procesos de esterilización o asépticos utilizados en el producto terminado. Esta explicación se justificará con datos científicos sobre el desarrollo farmacéutico. Deberá indicarse y justificarse toda posible sobredosificación. Las características microbiológicas (pureza microbiológica y actividad antimicrobiana) y las instrucciones de uso tendrán que ser adecuadas al uso previsto del medicamento veterinario según lo especificado en el expediente de solicitud de autorización de comercialización.
- 2) Se presentará un estudio sobre la interacción del medicamento terminado y el acondicionamiento primario en los casos en que el riesgo de dicha interacción se considere posible, especialmente cuando se trate de preparados inyectables.
- 3) Los tamaños propuestos para el envase se justificarán en relación con la vía de administración, la posología y las especies de destino propuestas, en particular para las sustancias o los principios activos antimicrobianos.
- 4) Cuando el producto terminado se suministre con un dispositivo para su dosificación, se demostrará la exactitud de las dosis.
- 5) Cuando se recomiende utilizar una prueba junto con el producto terminado (por ejemplo, un estudio de diagnóstico), se proporcionará la información pertinente sobre dicha prueba.
- 6) En el caso de medicamentos veterinarios que se incorporarán en piensos, se dará información sobre tasas de incorporación, instrucciones de incorporación, homogeneidad en el pienso y compatibilidad o adecuación de los piensos.

▼ M1**II.2B. Descripción del método de fabricación**

- 1) La descripción del método de fabricación que, conforme a lo establecido en el artículo 8, debe acompañar a la solicitud de autorización de comercialización se redactará de forma que ofrezca una idea clara del carácter de las operaciones efectuadas.
- 2) Con este fin, deberá incluir, como mínimo:
 - a) la fórmula real de fabricación para los tamaños propuestos de lotes comerciales, con indicación cuantitativa de todas las sustancias utilizadas. Se hará mención de las sustancias que puedan desaparecer en el transcurso del proceso de fabricación; deberá indicarse toda sobredosificación;
 - b) una descripción narrativa de las diferentes fases del proceso de fabricación, con información sobre las condiciones de funcionamiento del proceso, acompañada de un diagrama de flujo del proceso;
 - c) en caso de fabricación continua, información completa sobre las precauciones tomadas para garantizar la homogeneidad del producto terminado. Se facilitará información sobre cómo se define un lote (por ejemplo, si se expresa por período de tiempo o por cantidad de producto, y podrá especificarse por rangos);
 - d) una lista de las pruebas de control que se efectúen durante el proceso, con indicación de la etapa de fabricación durante la cual se realicen y los criterios de aceptación;
 - e) estudios experimentales que validen el proceso de fabricación y, en su caso, un sistema de validación de proceso para lotes de escala de producción;
 - f) para los productos esterilizados en condiciones que no respondan a las de la farmacopea, detalles de los procesos de esterilización o asépticos utilizados.

II.2C. Producción y control de los materiales de partida

- 1) A los efectos del presente punto, se entenderá por «materiales de partida» los principios activos, los excipientes y el envase (el acondicionamiento primario con su sistema de cierre y, si procede, el embalaje exterior, junto con cualquier dispositivo para su dosificación suministrado con el medicamento veterinario).
- 2) En el expediente figurará información técnica detallada sobre las pruebas que se llevarán a cabo para el control de calidad de todos los lotes de materiales de partida.
- 3) Las pruebas sistemáticas que se realicen en los materiales de partida deberán llevarse a cabo tal como estén descritas en el expediente.
- 4) Cuando la Dirección Europea de Calidad del Medicamento y la Asistencia Sanitaria haya emitido un certificado de conformidad de un material de partida, un principio activo o un excipiente, dicho certificado constituirá la referencia a la correspondiente monografía de la Farmacopea Europea.
- 5) Cuando se haga referencia a un certificado de conformidad, el fabricante dará por escrito al solicitante garantías de que el proceso de fabricación no se ha modificado desde la emisión del certificado de conformidad por la Dirección Europea de Calidad del Medicamento y la Asistencia Sanitaria. Cuando el recuadro sobre «declaración de acceso» del certificado esté cumplimentado y firmado, ese requisito se considerará cumplido y no será preciso dar garantías adicionales.

▼ **M1**

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

II.2C1. Principios activos

- 1) Los datos necesarios se presentarán en una de las tres formas descritas en los puntos 2 a 4 siguientes.

- 2) Se presentará la información siguiente:

- a) la información sobre la identidad, la estructura y una lista de propiedades pertinentes del principio activo, fisicoquímicas y de otros tipos, en particular las propiedades fisicoquímicas que puedan afectar la seguridad y la eficacia del principio activo. Cuando proceda, entre los datos probatorios de la estructura molecular figurarán la secuencia esquemática de los aminoácidos y la masa molecular relativa;
- b) la información sobre el proceso de fabricación incluirá una descripción del proceso de fabricación del principio activo que presente el compromiso del solicitante con respecto a la fabricación del principio activo. Se presentará una relación de todos los materiales necesarios para fabricar los principios activos, especificando en qué parte del proceso se utiliza cada material. Se facilitará información sobre la calidad y el control de dichos materiales. También se ofrecerá información para demostrar que los materiales cumplen las normas pertinentes para su utilización prevista;
- c) en la información sobre el control de calidad figurarán las pruebas (incluidos los criterios de aceptación) realizadas en cada paso crítico, e información sobre la calidad y el control de los pasos intermedios y estudios de validación o evaluación de procesos, según el caso. También figurarán datos de validación de los métodos analíticos aplicados al principio activo, cuando proceda;
- d) en la información sobre impurezas se indicarán las impurezas previsibles y la composición cuantitativa y cualitativa de las impurezas observadas. También se indicará, en su caso, la inocuidad de dichas impurezas.

- 3) Archivo maestro del principio activo

En el caso de un principio activo no biológico, el solicitante puede concertar la presentación directa por el fabricante a las autoridades competentes de la información sobre dicho principio activo indicada en el punto 2 anterior en forma de archivo maestro del principio activo. En este caso, el fabricante del principio activo proporcionará al solicitante todos los datos (la parte del archivo maestro del principio activo correspondiente al solicitante) que sean necesarios para que este último pueda asumir la responsabilidad del medicamento veterinario. En el expediente del medicamento se incluirá una copia de los datos proporcionados por el fabricante del principio activo al solicitante. El fabricante del principio activo deberá comprometerse por escrito ante el solicitante a garantizar la constancia de los lotes y a no modificar el proceso de fabricación o las especificaciones sin haberle informado.

- 4) Certificado de conformidad emitido por la Dirección Europea de Calidad del Medicamento y la Asistencia Sanitaria

Se proporcionará el certificado de conformidad junto con cualquier dato adicional relacionado con la presentación que no figure en este.

▼ M1**II.2C1.1. Principios activos descritos en las farmacopeas**

- 1) A efectos del cumplimiento de lo dispuesto en el artículo 8 será suficiente la conformidad de los principios activos respecto a las prescripciones de la Farmacopea Europea o, cuando no exista ninguna monografía de la Farmacopea Europea, de la farmacopea de uno de los Estados miembros. En este caso, la descripción de los métodos y procesos analíticos será reemplazada en cada sección pertinente por la correspondiente referencia a la farmacopea en cuestión.
- 2) Cuando la especificación de una monografía de la Farmacopea Europea o de la farmacopea nacional de un Estado miembro no sea suficiente para garantizar la calidad de la sustancia, las autoridades competentes podrán exigir especificaciones más apropiadas al solicitante, incluidos criterios de aceptación de impurezas específicas con procedimientos analíticos validados.
- 3) Las autoridades competentes informarán de ello a las autoridades responsables de la farmacopea de que se trate. El titular de la autorización de comercialización comunicará a las autoridades responsables de dicha farmacopea los pormenores de la pretendida insuficiencia y las especificaciones adicionales que se hayan aportado.

II.2C1.2. Principios activos no descritos en una farmacopea

- 1) Los principios activos que no estén descritos en ninguna farmacopea serán objeto de una monografía que haga referencia a cada uno de los puntos siguientes:
 - a) la denominación del componente, que cumplirá los requisitos de la parte II.2A1, punto 2, se completará con sinónimos comerciales o científicos;
 - b) la definición de la sustancia, redactada de forma similar a la que se emplea en la Farmacopea Europea, se acompañará de todas las explicaciones necesarias, en particular por lo que respecta a la estructura molecular. Cuando las sustancias no puedan definirse más que por su método de fabricación, este deberá detallarse lo suficiente como para caracterizar una sustancia constante en cuanto a su composición y a sus efectos;
 - c) los medios de identificación, que podrán describirse en forma de las técnicas completas que se siguen para la obtención de la sustancia, y en forma de los controles que deben efectuarse sistemáticamente;
 - d) los controles de pureza se describirán en función de cada una de las impurezas previsibles, especialmente de las que puedan producir efectos nocivos y, de ser necesario, de aquellas que, teniendo en cuenta la asociación de sustancias que sean objeto de la solicitud, puedan influir negativamente en la estabilidad del medicamento o alterar los resultados analíticos;
 - e) se describirán los ensayos y los criterios de aceptación para controlar los parámetros pertinentes del producto terminado, tales como la esterilidad, y se validarán los métodos si procede;
 - f) en lo que atañe a las sustancias complejas de origen vegetal o animal, se distinguirá el caso en que la multiplicidad de acciones farmacológicas exija un control químico, físico o biológico de los principales componentes y aquel otro caso de sustancias que contengan uno o varios grupos de principios de actividad análoga para los que pueda admitirse un método global de dosificación.

▼ **M1**

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

II.2C1.3. Características fisicoquímicas que pueden modificar la biodisponibilidad

Deberán proporcionarse los datos que figuran a continuación como elementos de la descripción general de los principios activos cuando condicionen la biodisponibilidad del medicamento veterinario:

- a) forma cristalina y solubilidad;
- b) tamaño de partículas;
- c) estado de hidratación;
- d) coeficiente de reparto aceite/agua;
- e) valores de pK/pH.

Las letras a) a c) no se aplicarán a las sustancias que se utilicen únicamente en solución.

II.2C2. Excipientes

- 1) A efectos del cumplimiento de lo dispuesto en el artículo 8, será suficiente la conformidad de los excipientes respecto a las prescripciones de la Farmacopea Europea o, cuando no exista ninguna monografía de la Farmacopea Europea, de la farmacopea de uno de los Estados miembros. En ese caso, la descripción de los métodos y procesos analíticos será reemplazada en cada sección pertinente por la correspondiente referencia a la farmacopea en cuestión. En su caso, los requisitos de la monografía se completarán con pruebas adicionales para controlar parámetros tales como el tamaño de las partículas, la esterilidad o los disolventes residuales.
- 2) Cuando no exista una monografía de una farmacopea, se propondrá y justificará una especificación. Se seguirán los requisitos establecidos para los principios activos en la parte II.2C1.2., punto 1, letras a) a e). Se presentarán los métodos propuestos y los datos de validación que los apoyan.
- 3) Se presentará una declaración en la que se confirme que los colorantes que vayan a formar parte de medicamentos veterinarios cumplen los requisitos de la Directiva 2009/35/CE del Parlamento Europeo y del Consejo ⁽³⁾, salvo si la solicitud de autorización de comercialización se refiere a determinados medicamentos veterinarios de uso tópico, como collares medicinales y marcas crotales.
- 4) Se presentará una declaración en la que se confirme que los colorantes utilizados cumplen los criterios de pureza establecidos en el Reglamento (UE) n.º 231/2012 de la Comisión ⁽⁴⁾.
- 5) En el caso de excipientes nuevos, es decir, que se usan por primera vez en la Unión en un medicamento veterinario o por una nueva vía de administración, se darán los detalles de fabricación, caracterización y controles, con referencias en apoyo de los datos de seguridad tanto clínicos como no clínicos. En el caso de los colorantes, se considerarán suficientes las declaraciones de cumplimiento indicadas en los puntos 3 y 4 anteriores.

⁽³⁾ Directiva 2009/35/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 23 de abril de 2009, relativa a las materias que pueden añadirse a los medicamentos para su coloración (DO L 109 de 30.4.2009, p. 10).

⁽⁴⁾ Reglamento (UE) n.º 231/2012 de la Comisión, de 9 de marzo de 2012, por el que se establecen especificaciones para los aditivos alimentarios que figuran en los anexos II y III del Reglamento (CE) n.º 1333/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo (DO L 83 de 22.3.2012, p. 1).

▼ **M1****II.2C3. Envases (recipientes y sistemas de cierre)****II.2C3.1. Principio activo**

- 1) Se dará información sobre el recipiente y su sistema de cierre para el principio activo, que incluirá la identidad del material del acondicionamiento primario y sus especificaciones. El grado de información requerido vendrá determinado por el estado físico (sólido o líquido) del principio activo.
- 2) Cuando se presente un certificado de conformidad del principio activo de la fuente propuesta en el que se especifique un recipiente y su sistema de cierre, podrá sustituirse la información detallada sobre ambos para el principio activo de esa fuente por una referencia al certificado de conformidad válido.
- 3) Cuando se presente un archivo maestro del principio activo de la fuente propuesta en el que se especifique un recipiente y su sistema de cierre, podrá sustituirse la información detallada sobre ambos para el principio activo de esa fuente por una referencia al archivo maestro del principio activo.

II.2C3.2. Producto terminado

- 1) Se dará información sobre el recipiente y su sistema de cierre y cualquier dispositivo del producto terminado, que incluirá la identidad del material del acondicionamiento primario y sus especificaciones. El grado de información requerido vendrá determinado por la vía de administración del medicamento veterinario y el estado físico (sólido o líquido) de la presentación.
- 2) Cuando no exista una monografía de una farmacopea, se propondrá y justificará una especificación del material de envasado.
- 3) Se presentará información sobre la composición, fabricación y seguridad de los materiales de envasado que se usen por primera vez en la Unión y que estén en contacto con el medicamento.

II.2C4. Sustancias de origen biológico

- 1) Se proporcionará información sobre la fuente, el procesamiento, la caracterización y el control de todos los materiales de origen biológico (humano, animal, vegetal o de microorganismos) utilizados en la fabricación de los medicamentos veterinarios, incluidos los datos sobre seguridad vírica, de conformidad con las directrices pertinentes.
- 2) Se suministrará documentación para demostrar que los materiales procedentes de especies animales por las que puedan transmitirse las encefalopatías espongiformes transmisibles (EET) se ajustan a la Nota explicativa sobre cómo minimizar los riesgos de transmisión de los agentes de las encefalopatías espongiformes animales a través de los medicamentos humanos y veterinarios, así como a la correspondiente monografía de la Farmacopea Europea. Como justificante de cumplimiento podrán utilizarse los certificados de conformidad emitidos por la Dirección Europea de Calidad del Medicamento y la Asistencia Sanitaria, con referencia a la correspondiente monografía de la Farmacopea Europea.

II.2D. Pruebas de control efectuadas en sustancias intermedias aisladas durante el proceso de fabricación

- 1) A los efectos de la presente sección, se entenderá por «sustancia intermedia aislada» un material procesado parcialmente que puede ser almacenado durante un período de tiempo definido y que se someterá a nuevas fases de procesamiento antes de convertirse en un producto terminado.

▼ M1

- 2) Se establecerá una especificación para cada sustancia intermedia y se describirán y validarán los métodos analíticos, si procede.
- 3) Se proporcionará la información impresa en el acondicionamiento primario de la sustancia intermedia si difiere de la relativa al producto terminado.
- 4) El período de validez y las condiciones de almacenamiento para la sustancia intermedia se definirán con arreglo a los datos obtenidos de los estudios de estabilidad.

II.2E. Pruebas de control del producto terminado

- 1) A efectos de control del producto terminado, se entenderá por «lote» de un producto terminado el conjunto de unidades de una forma farmacéutica que provengan de una misma cantidad inicial de material y hayan sido sometidas a la misma serie de operaciones de fabricación o esterilización. En caso de un proceso de fabricación continua, el tamaño del lote podrá expresarse por período de tiempo o por cantidad de producto, y especificarse por rangos.
- 2) Figurará una lista de las pruebas que se realicen en el producto terminado. Se justificará la especificación propuesta. Se hará constar y se justificará la frecuencia de las pruebas que no se lleven a cabo de forma sistemática. Se indicarán también los criterios de aceptación para la aprobación.
- 3) Se adjuntarán al expediente datos sobre las pruebas de control realizadas en el producto terminado en el momento de la aprobación y sobre la validación de esas pruebas. Dichos controles se presentarán con arreglo a los requisitos siguientes.
- 4) Si se emplean procedimientos analíticos y criterios de aceptación distintos de los mencionados en las monografías correspondientes y en los capítulos generales de la Farmacopea Europea o, en su defecto, de la farmacopea de un Estado miembro, se justificarán demostrando que el producto terminado, en caso de someterlo a prueba conforme a esas monografías, cumpliría los requisitos cualitativos de esa farmacopea aplicables a la forma farmacéutica de que se trate.

II.2E1. Características generales del producto terminado

- 1) Entre los controles de un producto terminado figurarán siempre determinados controles de sus características generales. Estas pruebas de control se referirán, siempre que sea procedente, a la determinación de las masas o los volúmenes medios y las desviaciones máximas, estudios mecánicos o físicos, la apariencia visual, características físicas como el pH o el tamaño de las partículas. El solicitante deberá definir, para cada una de estas características, las normas y los criterios de aceptación.
- 2) Las condiciones de los ensayos y, en su caso, el aparato o equipo utilizado y las normas se describirán con suficientes detalles cuando no figuren en la Farmacopea Europea o las farmacopeas de los Estados miembros, o cuando no sean aplicables los métodos prescritos por dichas farmacopeas.

II.2E2. Identificación y determinación de los principios activos

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

▼ M1

- 2) Salvo debida justificación, la desviación máxima tolerable del contenido del principio activo en el producto terminado no podrá ser superior a $\pm 5\%$ en el momento de la fabricación.
- 3) En ciertos casos excepcionales de mezclas particularmente complejas, en las que la determinación de los principios activos, muy numerosos o presentes solo en pequeñas proporciones, requiera investigaciones complejas y difícilmente aplicables a cada lote de fabricación, podrá omitirse la determinación de uno o varios principios activos en el producto terminado, con la condición expresa de que estas determinaciones se efectúen en fases intermedias del proceso de producción. Esta técnica simplificada no podrá extenderse a la caracterización de las sustancias afectadas y deberá completarse con un método de evaluación cuantitativa que permita a las autoridades competentes verificar la conformidad del medicamento con sus características técnicas después de su comercialización.
- 4) Si los métodos fisicoquímicos no bastan para proporcionar suficiente información sobre la calidad del producto, será obligatorio un bioanálisis *in vivo* o *in vitro*. Siempre que sea posible, en este bioanálisis deberán emplearse materiales de referencia y un análisis estadístico que permitan calcular los límites de confianza. Cuando esos controles no puedan realizarse en el producto terminado, será admisible que se lleven a cabo en una fase intermedia, lo más cerca posible del fin del proceso de fabricación.
- 5) Deberán indicarse los niveles máximos aceptables, individuales y totales, de los productos de degradación inmediatamente después de la fabricación. Se justificará la inclusión o exclusión de los productos de degradación en la especificación.

II.2E3. Identificación y determinación de los excipientes

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

II.2E4. Controles microbiológicos

Deberán figurar en el expediente analítico los pormenores de las pruebas microbiológicas, como las de esterilidad y de endotoxinas bacterianas, cuando deban efectuarse sistemáticamente para comprobar la calidad del producto.

II.2E5. Constancia entre lotes

Con el fin de garantizar que la calidad del medicamento es constante entre lotes y demostrar su conformidad con las especificaciones, se presentarán datos por lotes con los resultados de todas las pruebas realizadas en general sobre [tres] lotes fabricados en los lugares de fabricación propuestos según el proceso de producción descrito.

II.2E6. Otros controles

Se someterá a control cualquier otra prueba que se considere necesaria para confirmar la calidad del medicamento.

▼ **M1****II.2F. Estudio de estabilidad****II.2F1. Principios activos**

- 1) Se especificarán las condiciones de almacenamiento y el período de reanálisis del principio activo, excepto cuando el fabricante del producto terminado someta el principio activo a una nueva prueba completa inmediatamente antes de usarlo para la fabricación del producto terminado.
- 2) Se presentarán datos de estabilidad para aportar pruebas sobre la variación de la calidad de un principio activo en el tiempo por la influencia de diversos factores medioambientales y en apoyo del período de reanálisis y de las condiciones de almacenamiento definidos, si procede. Se describirá el tipo de estudios de estabilidad realizados, los protocolos y procedimientos analíticos utilizados y su validación, junto con sus resultados detallados.
- 3) Cuando exista un certificado de conformidad del principio activo de la fuente propuesta que especifique las condiciones de almacenamiento y el período de reanálisis, podrán sustituirse los datos de estabilidad del principio activo de dicha fuente por una referencia al certificado de conformidad válido.
- 4) Cuando se presente un archivo maestro del principio activo de la fuente propuesta en el que se especifiquen los datos de estabilidad, podrá sustituirse la información detallada sobre la estabilidad para el principio activo de esa fuente por una referencia al archivo maestro del principio activo.

II.2F2. Producto terminado

- 1) Deberán describirse las investigaciones que hayan permitido determinar el período de validez, las condiciones de almacenamiento que se recomiendan y las especificaciones al final del período de validez que propone el solicitante.
- 2) Se describirá el tipo de estudios de estabilidad realizados, los protocolos y procedimientos analíticos utilizados y su validación, junto con sus resultados detallados.
- 3) Si un producto terminado tiene que ser reconstituido o diluido previamente a su administración, se especificarán los pormenores relativos al período de validez y a las especificaciones que se proponen para el medicamento reconstituido o diluido, junto con los datos pertinentes sobre su estabilidad.
- 4) Cuando se trate de envases multidosis, se presentarán los datos relativos a la estabilidad para justificar el período de validez del medicamento después de su primera apertura o utilización, y se definirán las especificaciones una vez abierto.
- 5) Cuando un producto terminado pueda dar lugar a productos de degradación, el solicitante declarará dichos productos, indicando los métodos de identificación y los procedimientos analíticos utilizados.
- 6) Cuando los datos de estabilidad muestren que la determinación del principio activo disminuye en almacenamiento, la descripción de los métodos de control del producto terminado incluirá, en su caso, el estudio químico y, si fuera necesario, el estudio toxicofarmacológico de la alteración sufrida por este principio activo, con caracterización o determinación, si ha lugar, de los productos de degradación.

▼ **M1**

- 7) Deberá indicarse y justificarse el nivel máximo aceptable, individual y total, de los productos de degradación al expirar el período de validez.
- 8) Sobre la base de los resultados del estudio de estabilidad, se enumerarán y justificarán las pruebas, junto con sus criterios de aceptación, que se lleven a cabo en el producto terminado durante su período de validez.
- 9) En las conclusiones figurarán los resultados de los análisis y se justificará el período de validez propuesto y, si procede, el período de validez una vez abierto, en las condiciones de almacenamiento recomendadas.
- 10) Además, en el caso de medicamentos veterinarios que se incorporarán en piensos, se dará información sobre la estabilidad y el período de validez propuesto después de su incorporación en los piensos. Asimismo se indicarán las especificaciones de los piensos medicamentosos fabricados con esos medicamentos veterinarios de conformidad con las instrucciones recomendadas para su uso.

II.2G. Otra información

El expediente podrá contener en este punto información sobre la calidad del medicamento veterinario que no haya quedado cubierta en otros puntos de esta parte.

II.3 *Parte 3: Documentación relativa a la seguridad (pruebas de seguridad y de residuos)*

- 1) Cada informe de estudio incluirá:
 - a) una copia del plan de estudio (protocolo);
 - b) una declaración de que se cumplen las buenas prácticas de laboratorio, en su caso;
 - c) una descripción de los métodos, instrumentos y materiales utilizados;
 - d) una descripción y una justificación del sistema de ensayo;
 - e) una descripción de los resultados obtenidos, lo suficientemente detallada para que puedan evaluarse críticamente con independencia de la interpretación del autor;
 - f) un análisis estadístico de los resultados, cuando proceda;
 - g) un comentario sobre los resultados, los efectos observados y no observados, y cualquier resultado inusual;
 - h) la denominación del laboratorio;
 - i) el nombre de la persona que haya dirigido el estudio;
 - j) firma y fecha;
 - k) el lugar y período de tiempo durante el cual se haya realizado el estudio;
 - l) una explicación de abreviaturas y códigos, estén o no aceptados a escala internacional;
 - m) una descripción de procedimientos matemáticos y estadísticos.

▼ M1

- 2) Podrán aceptarse estudios publicados si contienen una cantidad de datos y detalles suficientes para permitir una evaluación independiente. Las técnicas experimentales se describirán de tal forma que puedan reproducirse, y quien realice la investigación demostrará su validez. No se aceptarán como documentación válida resúmenes de estudios sobre los cuales no se disponga de informes detallados. Cuando la sustancia se haya evaluado con anterioridad para establecer su límite máximo de residuos (LMR) a fin de cumplir ciertos requisitos de seguridad, podrá hacerse referencia a los informes públicos europeos de evaluación de los LMR (EPMAR, por sus siglas en inglés). Si se hace referencia a un EPMAR, no será necesario presentar estudios ya evaluados durante la evaluación del LMR; solamente se facilitarán estudios nuevos que no estuvieran disponibles para la evaluación del LMR. Si la vía de exposición (por ejemplo, para el usuario) no es idéntica a la vía utilizada de conformidad con el Reglamento (UE) 2018/782 de la Comisión ⁽⁵⁾, podrían necesitarse nuevos estudios.

II.3A. Pruebas de seguridad

- 1) La documentación relativa a la seguridad será adecuada para evaluar lo siguiente:
- a) la posible toxicidad del medicamento veterinario y los efectos peligrosos o no deseados que puedan producirse en la especie de destino en las condiciones de uso propuestas;
 - b) los posibles riesgos resultantes de la exposición de las personas al medicamento veterinario, por ejemplo durante su administración al animal;
 - c) los posibles riesgos medioambientales debidos al uso del medicamento veterinario.
- 2) En algunos casos podrá ser necesario someter a prueba los metabolitos del compuesto original, cuando constituyan los residuos en cuestión.
- 3) Un excipiente que se utilice por primera vez en un medicamento veterinario o con una vía de administración nueva deberá considerarse como un principio activo.

II.3A1. Identificación exacta del medicamento y sus principios activos

- a) denominación común internacional (DCI);
- b) nombre de la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (UIQPA);
- c) número CAS (Chemical Abstract Service);
- d) clasificación terapéutica, farmacológica y química;
- e) sinónimos y abreviaturas;
- f) fórmula estructural;

⁽⁵⁾ Reglamento (UE) 2018/782 de la Comisión, de 29 de mayo de 2018, por el que se establecen los principios metodológicos aplicables a la evaluación de los riesgos y a las recomendaciones para la gestión de los riesgos a que se refiere el Reglamento (CE) n.º 470/2009 (DO L 132 de 30.5.2018, p. 5).

▼ M1

- g) fórmula molecular;
- h) peso molecular;
- i) grado de pureza;
- j) composición cualitativa y cuantitativa de las impurezas;
- k) descripción de las propiedades físicas:
 - i) punto de fusión,
 - ii) punto de ebullición,
 - iii) presión de vapor,
 - iv) solubilidad en el agua y en los disolventes orgánicos expresada en g/l, con indicación de la temperatura,
 - v) densidad,
 - vi) refracción de la luz, rotación óptica, etc.;
- l) formulación del producto.

II.3A2. Farmacología

- 1) Los estudios farmacológicos resultan fundamentales para poner en evidencia los mecanismos por los que el medicamento veterinario produce sus efectos terapéuticos y, por consiguiente, se incluirán los estudios farmacológicos realizados con especies animales de destino y de experimentación. Se hará referencia, si procede, a estudios presentados en la parte 4 del expediente.
- 2) Si un medicamento veterinario produce efectos farmacológicos exentos de toxicidad, o bien los efectos se logran con dosis inferiores a las tóxicas, habrá que tener en cuenta dichos efectos farmacológicos al evaluar la seguridad del medicamento veterinario para el usuario.
- 3) Los pormenores de los estudios farmacológicos practicados con animales de laboratorio, así como la información pertinente relativa a los estudios clínicos realizados con el animal de destino, deberán preceder siempre a la documentación sobre la seguridad.

II.3A2.1 Farmacodinamia

Se dará información sobre el mecanismo de acción de los principios activos, y sobre los efectos farmacodinámicos primarios y secundarios, que ayude a comprender cualquier efecto adverso que se produzca en los estudios con animales. En la parte 4A del expediente se declarará información detallada sobre las propiedades farmacodinámicas relacionadas con el efecto terapéutico.

II.3A2.2 Farmacocinética

Se proporcionarán datos sobre el destino del principio activo y sus metabolitos en animales de laboratorio, entre los que figurarán la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción. Para determinar la exposición adecuada, los datos se cotejarán con los resultados de la relación dosis-efecto que figuran en los estudios farmacológicos y toxicológicos.

▼ M1**II.3A3. Toxicología**

- 1) La documentación toxicológica se ajustará a las directrices publicadas por la Agencia en cuanto al planteamiento general de la prueba y a los estudios particulares. En general, los estudios de toxicidad se llevarán a cabo con el principio activo, no con el medicamento formulado, a menos que se exija específicamente lo contrario.

- 2) Los estudios con animales se realizarán en cepas establecidas de animales de laboratorio para las cuales se disponga de datos históricos (preferiblemente).

- 3) Toxicidad por dosis única

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

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

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

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

- 4) Toxicidad por administración repetida

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

Normalmente será suficiente el estudio de la toxicidad por administración repetida en una especie animal de experimentación. Este estudio podrá sustituirse por uno realizado en la especie animal de destino. La frecuencia y la vía de administración, así como la duración del estudio, se determinarán teniendo en cuenta las condiciones previstas de uso clínico o exposición del usuario. El solicitante justificará la envergadura y la duración de los estudios, así como las dosis escogidas.

- 5) Tolerancia en la especie de destino

Se presentará un resumen de los signos de intolerancia que se hayan observado durante los estudios realizados con la especie de destino, normalmente con el producto terminado, de conformidad con los requisitos de la parte II.4A4 (Tolerancia en la especie animal de destino). Se indicarán los estudios correspondientes, la dosis a la que se manifiesta la intolerancia, así como la especie y la raza de que se trate. Se detallará también cualquier alteración fisiológica imprevista. Los informes detallados de esos estudios se incluirán en la parte 4 del expediente.

▼ **M1**

- 6) Efectos tóxicos en la función reproductora, incluida la teratogenicidad

Estudio de los efectos en la reproducción

En el caso de medicamentos que vayan a administrarse a animales destinados a la cría, se proporcionarán estudios sobre la seguridad para la función reproductora según las directrices VICH GL43. No se prevé la presentación de estudios sobre los efectos tóxicos en la función reproductora en animales de laboratorio para la evaluación de los efectos en el usuario.

- 7) Estudio de la teratogenicidad

En el caso de la evaluación de los efectos en la especie animal de destino, no se requieren estudios de la teratogenicidad para los medicamentos que vayan a administrarse exclusivamente a animales no destinados a la cría. Para otros medicamentos, se realizará un estudio de la teratogenicidad como mínimo en una especie, que podrá ser la especie de destino. Si el estudio se realiza con la especie de destino, aquí se facilitará un resumen, y el informe completo del estudio se incluirá en la parte 4 del expediente.

Para la evaluación de la seguridad del usuario, en todos los casos en que pueda preverse una exposición significativa del usuario se realizarán estudios estándar de teratogenicidad de conformidad con las pruebas normalizadas según las directrices establecidas (como VICH GL32 y de la OCDE).

- 8) Genotoxicidad

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

Los principios activos se presentarán normalmente a una serie estándar de pruebas de genotoxicidad de conformidad con las pruebas normalizadas según las directrices establecidas (como VICH GL23 y de la OCDE).

- 9) Carcinogenicidad

Para decidir si es necesario realizar pruebas de carcinogenicidad se tendrán en cuenta los resultados de las pruebas de genotoxicidad, las relaciones entre estructura y actividad, y los resultados de las pruebas de toxicidad por administración repetida que puedan demostrar el potencial de alteraciones hiperplásicas o neoplásicas.

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

Las pruebas de carcinogenicidad se realizarán de conformidad con las pruebas normalizadas según las directrices establecidas (como VICH GL28 y de la OCDE).

▼ M1

10) Excepciones

Se deberá estudiar la absorción sistémica de los medicamentos veterinarios de uso tópico en la especie animal de destino. Si se demuestra que dicha absorción es desdeñable, se podrán omitir las pruebas de toxicidad por administración repetida, las de toxicidad sobre la función reproductora y de teratogenicidad y las de carcinogenicidad, a menos que:

- a) se prevea la ingestión del medicamento veterinario por parte del animal en las condiciones de uso establecidas, o
- b) se prevea la exposición del usuario del medicamento veterinario por vía oral en las condiciones de uso establecidas.

II.3A4. Otros requisitos**II.3A.4.1 Estudios especiales**

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

En caso de medicamentos con los que pueda darse una exposición cutánea u ocular, se proporcionarán estudios de irritación y sensibilización. Esos estudios se llevarán a cabo con el producto terminado.

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

II.3A.4.2. Observaciones sobre el uso terapéutico en personas

Se facilitará información que demuestre si los principios farmacológicamente activos del medicamento veterinario tienen un uso terapéutico humano o no. En caso afirmativo, se recopilarán todos los efectos observados en las personas (incluidas las reacciones adversas) y sus causas, en la medida en que puedan resultar importantes para valorar la seguridad del medicamento veterinario, y, cuando proceda, se aportarán los resultados de estudios publicados. Si los componentes del medicamento veterinario no tienen o han dejado de tener un uso terapéutico humano, se harán constar los motivos, cuando sean de acceso público.

II.3A.4.3. Aparición de resistencia y riesgo para las personas

Los requisitos de datos descritos en este punto se relacionan con sustancias antibacterianas y pueden no ser plenamente aplicables a otros tipos de antimicrobianos (a saber, antivirales, antimicóticos y antiprotozoarios) aunque, en principio, podrán seguirse tales requisitos cuando corresponda.

Para esos productos, son necesarios los datos sobre la posible aparición de bacterias resistentes o determinantes de resistencia de interés para la salud humana y que estén vinculados con el uso de medicamentos veterinarios. Especial importancia al respecto reviste el mecanismo de aparición y selección de dicha resistencia. Cuando sea necesario, el solicitante propondrá medidas para limitar la aparición de resistencia con la utilización prevista del medicamento veterinario.

▼ M1

Los datos de resistencia de interés para el uso clínico del medicamento en animales de destino se abordarán de conformidad con la parte II.4A2. Cuando proceda, se hará referencia a los datos establecidos en la parte II.4A2.

- 1) En el caso de animales productores de alimentos, la evaluación del riesgo abordará:
 - a) la identificación de bacterias resistentes o determinantes de resistencia que puedan estar vinculados a enfermedades humanas (bacterias zoonóticas o comensales) y que estén seleccionados por el uso del medicamento veterinario antimicrobiano en los animales de destino (identificación del peligro);
 - b) la probabilidad de liberación de los peligros identificados de la especie animal de destino como resultado del uso del medicamento veterinario en cuestión;
 - c) la probabilidad de una exposición posterior de personas a los peligros identificados por vía alimentaria o contacto directo, y sus consecuencias para la salud humana (efectos adversos para la salud). Pueden consultarse orientaciones al respecto en las directrices VICH GL27 y de la UE.
- 2) En el caso de animales de compañía, el examen del riesgo para la salud humana o para la salud pública abordará:
 - a) la identificación de bacterias resistentes o determinantes de resistencia que puedan estar vinculados a enfermedades humanas y que estén seleccionados por el uso del medicamento veterinario antimicrobiano en los animales de destino;
 - b) una estimación de la exposición a bacterias zoonóticas y comensales en la especie animal de destino basada en las condiciones de uso del medicamento veterinario en cuestión;
 - c) un examen de la exposición posterior de personas a la resistencia a los antimicrobianos y sus consecuencias para la salud humana.
- 3) Se abordará la resistencia en el medio ambiente.

II.3A5. Seguridad para el usuario

En esta sección se evaluarán los efectos encontrados desde la parte II.3A hasta la parte II.3A4, que se relacionarán con el tipo y grado de exposición humana al medicamento con objeto de formular las correspondientes advertencias para el usuario y demás medidas de gestión del riesgo.

La seguridad para el usuario se abordará de conformidad con las directrices del Comité de Medicamentos de Uso Veterinario.

II.3A6. Evaluación del riesgo medioambiental

- 1) Se evaluará el riesgo medioambiental en busca de los posibles efectos nocivos del uso del medicamento veterinario y para determinar el riesgo de tales efectos. En la evaluación se especificará asimismo cualquier medida preventiva que pueda ser necesaria para reducir tal riesgo.
- 2) Esta evaluación consta de dos fases. La primera fase de la evaluación se realizará en todos los casos. Los detalles de la evaluación se presentarán según las directrices publicadas por la Agencia. Se indicará la posible exposición del medio ambiente al medicamento y el riesgo asociado con tal exposición, especialmente teniendo en cuenta los elementos siguientes:

▼ **M1**

- a) las especies animales de destino y la utilización propuesta;
 - b) el modo de administración y, en particular, el grado probable de incorporación directa del producto al ecosistema;
 - c) la posibilidad de que los animales tratados excreten al medio ambiente el medicamento, sus principios activos o sus metabolitos; su persistencia en las excretas;
 - d) la eliminación de medicamentos veterinarios no utilizados u otros residuos.
- 3) En la segunda fase se investigarán de manera específica el destino y los efectos del medicamento en ecosistemas particulares, según las directrices publicadas por la Agencia. Se tendrán en cuenta la amplitud de la exposición del medio ambiente al medicamento y la información disponible sobre las propiedades fisicoquímicas, farmacológicas o toxicológicas de las sustancias en cuestión, incluidos los metabolitos en caso de riesgo detectado, que se haya obtenido durante la realización de las demás pruebas y los demás ensayos exigidos en virtud del presente Reglamento.
- 4) En el caso de los medicamentos destinados a especies productoras de alimentos, las sustancias persistentes, bioacumulables y tóxicas (PBT) o muy persistentes y muy bioacumulables (mPmB) se clasificarán según los criterios establecidos en el anexo XIII del Reglamento (CE) n.º 1907/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo ⁽⁶⁾ (Reglamento REACH) y se evaluarán según las directrices para la evaluación de sustancias PBT y mPmB en medicamentos veterinarios publicadas por la Agencia.

II.3B. Estudio de los residuos

- 1) A efectos del presente punto, se aplicarán las definiciones del Reglamento (CE) n.º 470/2009.
- 2) El propósito de estudiar la eliminación de residuos de los tejidos comestibles o de los huevos, la leche y la miel (o la cera, si procede) procedentes de animales tratados es determinar en qué condiciones y hasta qué punto pueden persistir residuos en productos alimenticios procedentes de esos animales. Además, estos estudios permitirán determinar el tiempo de espera.
- 3) Cuando se trate de medicamentos veterinarios para animales productores de alimentos, la documentación relativa a los residuos deberá poner de manifiesto:
- a) en qué medida y durante cuánto tiempo persisten residuos del medicamento veterinario o sus metabolitos en los tejidos comestibles del animal tratado o en su leche, huevos o miel (o cera, si procede);
 - b) que, para prevenir riesgos para la salud de los consumidores de productos alimenticios procedentes de animales tratados, es posible establecer un tiempo de espera razonable que pueda respetarse en condiciones prácticas de explotación;

⁽⁶⁾ Reglamento (CE) n.º 1907/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 18 de diciembre de 2006, relativo al registro, la evaluación, la autorización y la restricción de las sustancias y mezclas químicas (REACH), por el que se crea la Agencia Europea de Sustancias y Mezclas Químicas, se modifica la Directiva 1999/45/CE y se derogan el Reglamento (CEE) n.º 793/93 del Consejo y el Reglamento (CE) n.º 1488/94 de la Comisión así como la Directiva 76/769/CEE del Consejo y las Directivas 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE y 2000/21/CE de la Comisión (DO L 396 de 30.12.2006, p. 1).

▼ **M1**

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

II.3B1. Identificación del medicamento

Los medicamentos veterinarios utilizados en el estudio se identificarán mediante los siguientes datos:

- a) composición;
- b) resultados de pruebas físicas y químicas (potencia y pureza) de los lotes en cuestión;
- c) identificación del lote.

II.3B2. Eliminación de los residuos (metabolismo y cinética de los residuos)

- 1) Estos estudios, que consisten en medir la velocidad de eliminación de los residuos en la especie animal de destino después de la última administración del medicamento veterinario, tienen por objeto permitir la determinación de los tiempos de espera necesarios para garantizar que en los productos alimenticios procedentes de animales tratados no queden residuos que puedan poner en peligro a los consumidores.
- 2) Se notificará la situación actual del LMR para los componentes del medicamento veterinario en la especie de destino pertinente.
- 3) Los niveles de residuos presentes se determinarán en un número suficiente de momentos después de la última administración del medicamento veterinario a los animales de experimentación. Los estudios en mamíferos y aves se realizarán según las directrices VICH GL48 y otras directrices aplicables. Los estudios de residuos en la miel se realizarán según las directrices VICH GL56 y los de eliminación de residuos en especies acuáticas seguirán las directrices VICH GL57.
- 4) Con arreglo a la evaluación, se justificará el tiempo de espera propuesto.

II.3B3. Método de análisis de residuos

Los estudios de eliminación de residuos, los métodos analíticos y su validación se realizarán de conformidad con las directrices VICH GL49.

El método analítico propuesto tendrá en cuenta el estado de los conocimientos científicos y técnicos en el momento en que se presente la solicitud.

II.4. *Parte 4: Documentación sobre la eficacia (estudios preclínicos y ensayos clínicos)***II.4A. Estudios preclínicos**

Los estudios preclínicos tienen por objeto investigar la seguridad para el animal de destino y la eficacia del medicamento, y son necesarios para determinar la actividad farmacológica, las propiedades farmacocinéticas, la dosis, el intervalo de administración, la resistencia (si procede) y la tolerancia en el animal de destino del medicamento.

▼ M1**II.4A1. Farmacología****II.4A.1.1. Farmacodinamia**

- 1) Se caracterizarán los efectos farmacodinámicos de los principios activos del medicamento veterinario.
- 2) Se describirán de manera adecuada el mecanismo de acción y los efectos farmacológicos, incluidos los efectos secundarios (en su caso), en que se basa la aplicación recomendada. Por lo general se examinarán los efectos en las principales funciones corporales. Los resultados se expresarán de forma cuantitativa (por ejemplo, mediante curvas dosis-efecto o tiempo-efecto) y, en la medida de lo posible, comparándolos con los de una sustancia cuya actividad se conozca bien (cuando se afirme que su actividad es mayor que la de la sustancia conocida, se demostrará que la diferencia existe y es estadísticamente significativa).
- 3) Se estudiará cualquier efecto de las demás características de los medicamentos (como la vía de administración o la formulación) en la actividad farmacológica del principio activo.
- 4) Las técnicas experimentales, a menos que sean procedimientos normalizados, se describirán de forma tal que permitan su reproducción y que se pueda demostrar su validez. Los resultados de los métodos experimentales se expresarán claramente y se presentará el resultado de las comparaciones estadísticas.
- 5) Deberá investigarse igualmente, salvo justificación apropiada, toda modificación cuantitativa de los efectos que resulte de la administración repetida del producto.

II.4A.1.2. Farmacocinética

- 1) Se necesitan los datos farmacocinéticos básicos del principio activo en el contexto de la evaluación de la seguridad y la eficacia del medicamento veterinario para la especie de destino, en particular si se trata de un principio o una formulación nuevos.
- 2) Los objetivos de estudios farmacocinéticos en las especies animales de destino pueden dividirse en cuatro ámbitos principales:
 - a) la descripción de las características farmacocinéticas básicas (a saber, absorción, distribución, metabolismo y excreción) del principio activo incluido en la formulación;
 - b) la utilización de dichas características farmacocinéticas básicas en el estudio de la relación entre la posología, la concentración plasmática y tisular con el paso del tiempo y los efectos farmacológicos, terapéuticos o tóxicos;
 - c) en su caso, la comparación de los parámetros farmacocinéticos entre diversas especies de destino y el estudio de posibles diferencias de especie que repercuten en la seguridad para la especie de destino y la eficacia del medicamento veterinario;
 - d) en su caso, la comparación de la biodisponibilidad como ayuda para relacionar la información sobre seguridad y eficacia entre productos, formas farmacéuticas, concentraciones o vías de administración diferentes, o para comparar el impacto de los cambios en la fabricación o la composición.

▼ M1

- 3) En las especies animales de destino, los estudios farmacocinéticos son necesarios, por regla general, como complemento a los estudios farmacodinámicos para contribuir a establecer pautas posológicas seguras y efectivas (vía y lugar de la administración, dosis, intervalo de administración, número de administraciones, etc.). Pueden ser precisos otros estudios farmacocinéticos para establecer pautas posológicas según determinadas variables de población.
- 4) Cuando se hayan presentado estudios farmacocinéticos en la parte 3 del expediente, podrá hacerse referencia a ellos. En el caso de combinaciones fijas, véase la sección IV.

II.4A2. Aparición de resistencia y riesgo para los animales

- 1) Para los medicamentos veterinarios pertinentes (por ejemplo, antimicrobianos o antiparasitarios), se proporcionará información sobre la resistencia actual (si procede) y sobre la posible aparición de resistencia de interés clínico para la indicación alegada en la especie animal de destino. Si es posible, se presentará información sobre los mecanismos de resistencia, la base genética molecular de la resistencia y la tasa de transmisión de los determinantes de resistencia. Cuando proceda, se presentará información sobre corresponsencia y resistencia cruzada. El solicitante propondrá medidas para limitar la aparición en los organismos de resistencia de interés clínico para la utilización prevista del medicamento veterinario.
- 2) Los datos de resistencia relacionados con el riesgo para las personas se abordarán de conformidad con la parte II.3A.4.3. Cuando proceda, se hará referencia a los datos establecidos en la parte II.3A.4.3.

II.4A3. Determinación y confirmación de la dosis

Se facilitarán los datos apropiados para justificar las propuestas relativas a la dosis, el intervalo de administración, la duración del tratamiento y posibles repeticiones del tratamiento.

En el caso de los estudios realizados en condiciones de campo, se facilitará la información correspondiente indicada en la parte II.4B, salvo debida justificación.

II.4A4. Tolerancia en la especie animal de destino

Se estudiará la tolerancia local y sistémica del medicamento veterinario en la especie animal de destino. La finalidad de estos estudios de seguridad para la especie animal de destino es caracterizar los signos de intolerancia y establecer un margen adecuado de seguridad para las vías de administración recomendadas. Esto puede lograrse aumentando la dosis o la duración del tratamiento. Los informes sobre los estudios contendrán detalles de todos los efectos farmacológicos previsibles y de todas las reacciones adversas. Estos estudios de seguridad para la especie animal de destino se realizarán de conformidad con las directrices internacionales de la Conferencia Internacional sobre Armonización de los Requisitos Técnicos para el registro de Medicamentos Veterinarios (VICH) y las directrices pertinentes publicadas por la Agencia. También se puede proporcionar información sobre la seguridad en las especies de destino mediante otros estudios preclínicos, entre ellos los incluidos en la parte 3, y ensayos clínicos, además de en la bibliografía existente. Se incluirán aquí los estudios de teratogenicidad realizados en las especies animales de destino, y en la parte 3 del expediente se incluirá un resumen.

▼ M1**II.4B. Ensayos clínicos****II.4B1. Principios generales**

- 1) Los ensayos clínicos se diseñarán, realizarán y comunicarán teniendo debidamente en cuenta las directrices internacionales de buenas prácticas clínicas de la VICH y las directrices pertinentes publicadas por la Agencia. Los datos procedentes de ensayos clínicos realizados fuera de la Unión podrán ser tomados en consideración al evaluar una solicitud de autorización de comercialización únicamente si los datos son suficientemente representativos de la situación en la Unión.
- 2) Salvo debida justificación, los datos experimentales, como los de ensayos exploratorios o piloto, o los resultados de planteamientos no experimentales deberán confirmarse mediante ensayos clínicos.
- 3) La finalidad de los ensayos clínicos es examinar, en condiciones de campo, la seguridad para el animal de destino y la eficacia de un medicamento veterinario en condiciones normales de cría de animales o como parte de prácticas veterinarias normales. Con ellos se demostrará el efecto del medicamento veterinario tras la administración a la especie de destino siguiendo las pautas posológicas propuestas y por las vías de administración recomendadas. El diseño de los ensayos tendrá por objeto apoyar las indicaciones y tener en cuenta las posibles contraindicaciones en función de la especie, la edad, la raza y el sexo, las instrucciones de uso del medicamento veterinario y cualquier reacción adversa que pueda darse.
- 4) Todos los ensayos clínicos veterinarios se llevarán a cabo de conformidad con un protocolo de ensayo pormenorizado.
- 5) En el caso de las formulaciones destinadas a su uso en ensayos clínicos veterinarios en la Unión, en el etiquetado deberá figurar de forma visible e indeleble la expresión «uso exclusivo en ensayos clínicos veterinarios».
- 6) Salvo debida justificación, los ensayos clínicos se realizarán con animales testigo (ensayos clínicos comparativos). Los resultados de eficacia obtenidos con el nuevo medicamento se compararán con los de las especies animales de destino a las que se haya administrado un medicamento veterinario autorizado en la Unión que haya demostrado un nivel aceptable de eficacia y que haya sido aprobado para las indicaciones propuestas y para uso en las mismas especies animales de destino, o un placebo o ningún tratamiento. Se informará de todos los resultados obtenidos, ya sean positivos o negativos.
- 7) Salvo debida justificación, en el diseño, el análisis y la evaluación del protocolo de ensayos clínicos se utilizarán principios estadísticos establecidos de conformidad con las directrices pertinentes publicadas por la Agencia.

II.4B2. Documentación**II.4B2.1. Resultado de los estudios preclínicos**

Cuando sea posible, se aportarán datos sobre los resultados de:

- a) los estudios que pongan de manifiesto la actividad farmacológica, incluidos los que evidencien los mecanismos farmacodinámicos responsables del efecto terapéutico y los que demuestren el principal perfil farmacocinético;

▼ M1

- b) las pruebas e investigaciones sobre la resistencia, si procede;
- c) los estudios de seguridad para la especie animal de destino;
- d) los estudios que demuestren y confirmen la dosis (incluidos el intervalo de administración, la duración del tratamiento y posibles repeticiones del tratamiento).

Si durante la realización de las pruebas aparecen resultados inesperados, se describirán detalladamente. Deberá justificarse la omisión de cualquiera de esos datos. En todos los informes sobre estudios preclínicos se incluirán los elementos siguientes:

- a) un resumen;
- b) un protocolo del estudio;
- c) una descripción detallada de los objetivos, el diseño y la realización que incluya los métodos, instrumentos y materiales utilizados, la identificación de los animales, su especie, edad, peso, sexo, número y raza o linaje, la posología, vía y pauta de administración;
- d) un análisis estadístico de los resultados, si procede;
- e) una presentación objetiva de los resultados obtenidos, de la que se deduzcan conclusiones sobre la eficacia y la seguridad para el animal de destino del medicamento veterinario.

II.4B2.2. Resultado de los ensayos clínicos

Todos los investigadores deberán proporcionar la información en fichas individuales cuando el tratamiento sea individual y en fichas colectivas cuando el tratamiento sea colectivo.

El titular de la autorización de comercialización del medicamento veterinario velará por que la documentación original, que constituye la base de la información facilitada, se conserve durante cinco años, como mínimo, desde el momento en que se retire la autorización.

Respecto de las observaciones de cada ensayo clínico, se hará un resumen sinóptico de los ensayos y sus resultados, que incluirá:

- a) el número de animales testigo y de experimentación, tratados individual o colectivamente, desglosados por especie, raza o linaje, edad y sexo;
- b) el número de animales cuyo estudio haya sido interrumpido antes del final, y los motivos de dicha interrupción;

▼ M1

- c) para los animales testigo, la información siguiente:
 - i) si han sido o no sometidos a tratamiento,
 - ii) si han recibido un placebo,
 - iii) si han recibido otro medicamento veterinario autorizado en la Unión que haya demostrado un nivel aceptable de eficacia y que haya sido aprobado para las indicaciones propuestas y para uso en la misma especie animal de destino, o
 - iv) si han recibido el principio activo objeto de estudio según otra formulación o por otra vía;
- d) la frecuencia de las reacciones adversas observadas;
- e) observaciones relativas al efecto en la producción de los animales, si procede;
- f) los datos sobre los animales de experimentación que puedan presentar mayor riesgo en razón de su edad, modo de cría, alimentación o destino, o cuyo estado fisiológico o patológico requiera una atención especial;
- g) una evaluación estadística de los resultados.

La persona responsable de la investigación extraerá conclusiones generales sobre la eficacia y la seguridad para el animal de destino del medicamento veterinario en las condiciones de uso propuestas y, en particular, toda información relativa a las indicaciones y contraindicaciones, la posología y la duración media del tratamiento y, en su caso, las interacciones observadas con otros medicamentos veterinarios o aditivos de los piensos, así como las precauciones particulares que deban tomarse durante el tratamiento y los signos clínicos de sobredosis, cuando los haya.

SECCIÓN III**REQUISITOS RELATIVOS A LOS MEDICAMENTOS VETERINARIOS BIOLÓGICOS**

Sin perjuicio de los requisitos concretos establecidos por la legislación de la Unión para el control y la erradicación de enfermedades animales infecciosas específicas, los requisitos siguientes se aplicarán a los medicamentos veterinarios biológicos, excepto cuando estén destinados al uso en determinadas especies o con indicaciones específicas, según lo definido en las secciones IV y V, y en las directrices pertinentes.

SECCIÓN IIIa**REQUISITOS RELATIVOS A LOS MEDICAMENTOS VETERINARIOS BIOLÓGICOS NO INMUNOLÓGICOS**

Los requisitos siguientes se aplicarán a los medicamentos veterinarios biológicos definidos en el artículo 4, punto 6, con excepción de los medicamentos definidos en el artículo 4, punto 5, o salvo indicación contraria en la sección IV.

Se permite cierta flexibilidad en relación con el cumplimiento de los requisitos especificados en la presente sección, pero toda variación respecto de los requisitos del presente anexo se justificará científicamente y estará basada en propiedades específicas del medicamento biológico. Para ciertas sustancias, según la naturaleza del medicamento, tal vez sean necesarios datos sobre seguridad además de los requisitos indicados en la presente sección.

▼ **M1****IIIa.1. Parte 1: Resumen del expediente**

Véase la sección I.

IIIa.2. Parte 2: Documentación sobre calidad (información fisicoquímica, biológica o microbiológica)**IIIa.2A. Descripción del producto****IIIa.2A1. Composición cualitativa y cuantitativa**

- 1) Se hará constar la composición cualitativa y cuantitativa del medicamento veterinario biológico. En esta sección se incluirá información relativa a:

- a) los principios activos;
- b) los componentes de los excipientes, independientemente de su naturaleza o cantidad, incluidos adyuvantes, conservantes, estabilizantes, espesantes, emulgentes, colorantes, correctores del sabor, agentes aromáticos, marcadores, etc.;
- c) la composición, es decir, la lista de todos los componentes de la presentación y la cantidad de cada uno por unidad (incluida la sobredosificación, si procede), la función de los componentes y una referencia a sus normas de calidad (por ejemplo, compendios en monografías o especificaciones del fabricante);
- d) los disolventes de reconstitución suministrados conjuntamente;
- e) el tipo de recipiente y el cierre usado para la presentación y para los posibles dispositivos y disolventes de reconstitución suministrados conjuntamente, si procede. Cuando el dispositivo no se suministre junto con el medicamento veterinario biológico, se dará la información que sea precisa sobre él.

- 2) Para proporcionar la composición cuantitativa de todos los principios activos y excipientes del medicamento veterinario, será preciso, según la forma farmacéutica, especificar la masa o el número de unidades de actividad biológica, bien sea por dosis o por unidad de masa o de volumen, de cada principio activo y excipiente.

- 3) Cuando sea posible, se indicará la actividad biológica por unidad de masa o volumen. Salvo debida justificación, cuando se haya definido una unidad internacional de actividad biológica, se utilizará. En los casos en los que no se haya definido una unidad internacional, las unidades de actividad biológica se expresarán de forma que proporcionen información inequívoca sobre la actividad de la sustancia utilizando, cuando proceda, las unidades de la Farmacopea Europea.

- 4) Sin perjuicio de lo dispuesto en el artículo 8, se entenderá por «terminología usual» para la designación de los componentes de los medicamentos veterinarios biológicos:

- a) cuando se trate de sustancias que figuren en la Farmacopea Europea o, en su defecto, en la farmacopea de uno de los Estados miembros, la denominación principal de la monografía correspondiente, que será obligatoria para todas estas sustancias, con referencia a la farmacopea de que se trate;

▼ **M1**

- b) cuando se trate de otras sustancias, la denominación común internacional (DCI) recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), que podrá ir acompañada por otra denominación común o, en su defecto, la denominación científica exacta; las sustancias que carezcan de DCI o de denominación científica exacta se designarán mediante referencia a su origen y modo de obtención, completándose estos datos con cualquier otra observación de utilidad, en caso necesario;
- c) para las materias colorantes, la designación por el indicativo «E» que les atribuye la Directiva 2009/35/CE.

IIIa.2A2. Desarrollo farmacéutico

Se explicarán los siguientes aspectos, entre otros:

- a) la elección de la composición y la elección de los componentes, especialmente en relación con la función prevista y la concentración de cada uno;
- b) se justificará la inclusión de conservantes en la composición;
- c) el acondicionamiento primario y la adecuación del recipiente y su sistema de cierre utilizados para el almacenamiento y la utilización del medicamento terminado. Se presentará un estudio sobre la interacción del medicamento terminado y el acondicionamiento primario en los casos en que el riesgo de dicha interacción se considere posible, especialmente cuando se trate de preparados inyectables;
- d) las características microbiológicas (pureza microbiológica y actividad antimicrobiana) y las instrucciones de uso;
- e) otros materiales de envasado o embalaje exterior, si procede;
- f) los tamaños propuestos para el envase en relación con la vía de administración, la posología y las especies de destino propuestas;
- g) toda sobredosificación en la formulación para garantizar una potencia mínima al final del período de validez, con su justificación;
- h) la selección del proceso de fabricación del principio activo y el producto terminado;
- i) se comentarán las diferencias entre los procesos de fabricación utilizados para producir los lotes destinados a ensayos clínicos y los procesos descritos en la solicitud de autorización de comercialización;
- j) cuando el producto terminado se suministre con un dispositivo para su dosificación, se demostrará la exactitud de las dosis;
- k) cuando se recomiende utilizar una prueba junto con el producto terminado (por ejemplo, un estudio de diagnóstico), se proporcionará la información pertinente sobre dicha prueba.
- l) Esta explicación se justificará con datos científicos sobre el desarrollo farmacéutico.

▼ M1**IIIa.2A3. Caracterización****IIIa.2A3.1. Elucidación de la estructura y otras características**

- 1) La caracterización de una sustancia biotecnológica o biológica (lo que incluye determinar las propiedades fisicoquímicas, la actividad biológica, las propiedades inmunoquímicas, la pureza y las impurezas) mediante las técnicas apropiadas es necesaria para permitir una definición adecuada de las especificaciones. No es aceptable hacer referencia exclusivamente a datos de la bibliografía, salvo que esto se justifique por conocimientos anteriores de moléculas similares para modificaciones cuando no haya ningún problema de seguridad. La caracterización adecuada se realizará durante la fase de desarrollo y, cuando proceda, tras cambios significativos en el proceso.
- 2) Se facilitará toda la información pertinente disponible sobre la estructura primaria, secundaria y de orden superior, incluidas las modificaciones postraduccionales (por ejemplo, glicoformas) y otras modificaciones del principio activo.
- 3) Se incluirán detalles sobre la actividad biológica (es decir, la capacidad o habilidad específica de un medicamento para alcanzar un efecto biológico definido). Normalmente, la actividad biológica se determinará o se evaluará utilizando un método apropiado, fiable y cualificado. Se justificará la ausencia de tal determinación. Se reconoce que la amplitud de los datos de caracterización aumentará durante el desarrollo.
- 4) Se explicará el motivo por el que se han seleccionado los métodos utilizados para la caracterización y se justificará su adecuación.

IIIa.2A3.2. Impurezas

- 1) Se informará sobre las impurezas relacionadas con el proceso (por ejemplo, proteínas de células hospedadoras, ADN de células hospedadoras, residuos de los medios o lixiviables de columna) y relacionadas con el medicamento (por ejemplo, precursores, formas escindidas, productos de degradación o agregados). La información sobre las impurezas se proporcionará en forma cuantitativa e incluirá la cantidad máxima para la mayor dosis. En el caso de ciertas impurezas relacionadas con el proceso (por ejemplo, antiespumantes), podrá justificarse una estimación del aclaramiento.
- 2) Si se proporcionan solamente datos cualitativos para ciertas impurezas, deberá justificarse.

IIIa.2B. Descripción del método de fabricación

- 1) La descripción del método de fabricación que, conforme a lo establecido en el artículo 8, debe acompañar a la solicitud de autorización de comercialización se redactará de forma que ofrezca una idea clara del carácter de las operaciones efectuadas.
- 2) Se harán constar los nombres, las direcciones y las responsabilidades de cada fabricante, incluidos los contratistas, junto con cada lugar de fabricación propuesto o instalación que interviene en la fabricación, las pruebas y la liberación de lotes.
- 3) La descripción del proceso de fabricación incluirá, como mínimo:
 - a) las diversas fases de fabricación, incluida la producción del principio activo, y los pasos de purificación;

▼ **M1**

- b) un diagrama de flujo del proceso con todos los pasos sucesivos, de forma que puedan evaluarse la reproducibilidad del proceso de fabricación y los riesgos de efectos adversos en los productos terminados, como la contaminación microbiológica;
 - c) en caso de fabricación continua, información completa sobre las precauciones tomadas para garantizar la homogeneidad y la constancia de cada lote del producto terminado. Se proporcionará información sobre cómo se define un lote y sobre los tamaños comerciales de lotes propuestos;
 - d) una relación de todas las sustancias y los distintos pasos en que se utilizan, incluidas las que no pueden recuperarse en el curso de la fabricación;
 - e) datos sobre la mezcla, con la composición cuantitativa de todas las sustancias utilizadas, incluido un ejemplo de lote de fabricación representativo;
 - f) una lista de las pruebas de control que se efectúen durante el proceso, con indicación de la etapa de fabricación durante la cual se realicen y los criterios de aceptación;
 - g) para los productos esterilizados en condiciones que no respondan a las de la farmacopea, detalles de los procesos de esterilización o asépticos utilizados.
- 4) Se facilitará una descripción, documentación y los resultados de los estudios de validación o evaluación para los pasos cruciales o las determinaciones críticas utilizados en el proceso de fabricación (por ejemplo, validación del proceso de esterilización o el procesamiento aséptico o el llenado) y se demostrará la validación del proceso de producción en su conjunto aportando los resultados de tres lotes consecutivos producidos con el método descrito.

IIIa.2C. Producción y control de los materiales de partida

- 1) A los efectos del presente punto, se entenderá por «materiales de partida» todos los componentes, incluidos los principios activos, utilizados en la producción del medicamento veterinario biológico. Los medios de cultivo utilizados para producir los principios activos se considerarán un solo material de partida.
- 2) Se presentará la composición cualitativa y cuantitativa siempre que las autoridades consideren que esta información es pertinente para la calidad del producto terminado y para cualquier riesgo que pudiera surgir.
- 3) Si se utilizan materiales de origen animal para preparar estos medios de cultivo, tendrá que indicarse la especie animal y el tejido utilizados, y se demostrará el cumplimiento de las monografías pertinentes, incluidas las generales, y de los capítulos generales de la Farmacopea Europea.
- 4) El solicitante suministrará documentación para demostrar que los materiales de partida, incluidos los materiales de siembra, las líneas celulares, los lotes de suero y demás materiales procedentes de especies animales por las que puedan transmitirse las EET, y la fabricación del medicamento veterinario se ajustan a los requisitos de la

▼ **M1**

Nota explicativa sobre cómo minimizar los riesgos de transmisión de los agentes de las encefalopatías espongiformes animales a través de los medicamentos humanos y veterinarios, así como a los requisitos de la correspondiente monografía de la Farmacopea Europea.

- 5) Como justificante de cumplimiento podrán utilizarse los certificados de conformidad emitidos por la Dirección Europea de Calidad del Medicamento y la Asistencia Sanitaria, con referencia a la correspondiente monografía de la Farmacopea Europea.
- 6) El expediente contendrá las especificaciones, información sobre los estudios que se realizarán para el control de calidad de todos los lotes de materiales de partida y los resultados de un lote de todos los componentes utilizados, y se presentará de conformidad con las siguientes disposiciones.
- 7) Se presentarán certificados de análisis de los materiales de partida para demostrar el cumplimiento de las características técnicas definidas.
- 8) En todos los casos, las materias colorantes deberán reunir los requisitos que se establecen en la Directiva 2009/35/CE.
- 9) La utilización de antibióticos durante la producción, así como la de conservantes, cumplirán la Farmacopea Europea.
- 10) En el caso de excipientes nuevos, es decir, que se usan por primera vez en la Unión en un medicamento veterinario o por una nueva vía de administración, se darán los detalles de fabricación, caracterización y controles, con referencias en apoyo de los datos de seguridad tanto clínicos como no clínicos. En el caso de los colorantes, se considerarán suficientes las declaraciones de cumplimiento indicadas en la parte II.2C2, puntos 3 y 4.

IIIa.2C1. **Materiales de partida descritos en las farmacopeas**

- 1) Las monografías de la Farmacopea Europea serán aplicables a todos los materiales de partida que figuren en ella, salvo justificación adecuada.
- 2) Para las restantes sustancias, cada Estado miembro podrá exigir el cumplimiento de su farmacopea nacional en relación con los productos que se fabriquen en su territorio.
- 3) La descripción de los métodos de análisis podrá sustituirse por una referencia detallada a la farmacopea de que se trate.
- 4) Los estudios sistemáticos que se realicen en cada lote de materiales de partida se llevarán a cabo tal y como estén descritos en la solicitud de autorización de comercialización. Si se utilizan estudios distintos de los mencionados en una farmacopea, deberá demostrarse que los materiales de partida corresponden a las exigencias de calidad de dicha farmacopea.
- 5) Cuando las especificaciones u otras disposiciones incluidas en una monografía de la Farmacopea Europea o en la farmacopea de un Estado miembro puedan no ser suficientes para garantizar la calidad de la sustancia, las autoridades competentes podrán exigir al solicitante de la autorización de comercialización que presente especificaciones más apropiadas. Se informará de la presunta insuficiencia a las autoridades responsables de la farmacopea en cuestión.

▼ **M1****IIIa.2C2. Materiales de partida no descritos en una farmacopea****IIIa.2C2.1. Materiales de partida de origen biológico**

- 1) Cuando en la fabricación del medicamento veterinario se utilicen materiales de partida biológicos como microorganismos, tejidos de origen vegetal o animal, células o líquidos (incluida la sangre) de origen humano o animal, así como construcciones celulares biotecnológicas, se describirán y documentarán el origen, incluida la región geográfica, y los antecedentes de los materiales de partida. Se indicarán el origen, el estado de salud general y la situación inmunitaria de los animales utilizados para la producción, y se utilizarán conjuntos identificados de materiales de partida biológicos.
- 2) Se demostrará la ausencia de agentes extraños (bacterias, micoplasma, hongos y virus) con arreglo a la Farmacopea Europea para los materiales de siembra, incluidas las líneas celulares y los conjuntos de sueros, así como para los materiales de partida biológicos de los que proceden, cuando sea posible.
- 3) Se dará información sobre todas las sustancias de origen biológico utilizadas en cualquier fase del proceso de fabricación. Esa información incluirá la estrategia de fabricación, los procedimientos de purificación e inactivación, junto con su validación, y todos los procedimientos de control durante el proceso cuya finalidad sea asegurar la calidad, seguridad y constancia de los lotes del producto terminado, además de datos de las pruebas de control de contaminación realizadas con cada lote de la sustancia. Se indicará cualquier precaución especial que pueda ser necesaria durante el almacenamiento del material de partida y, en su caso, su período de validez.
- 4) Cuando se utilicen materiales de partida de origen animal o humano, se describirán las medidas que se han tomado para garantizar la ausencia de agentes extraños. Si se detecta o sospecha la presencia de agentes extraños, el material correspondiente se eliminará o se procesará con un tratamiento validado para reducir el riesgo de dicha presencia. Si, después del tratamiento, se detecta o sospecha tal presencia, el material correspondiente se utilizará únicamente cuando un procesamiento posterior del producto garantice la eliminación o inactivación de esos agentes; esta eliminación o inactivación de los agentes extraños deberá demostrarse.
- 5) Cuando se utilicen líneas celulares, deberá demostrarse que las características celulares se han mantenido inalteradas hasta el pase más alto utilizado en la producción.
- 6) En caso de materiales de partida procedentes de ingeniería genética, esta información incluirá aspectos como la descripción del origen de las células o cepas, la construcción del vector de expresión (denominación, origen, función del replicón, estimulador del promotor y otros elementos reguladores), control de la secuencia de ADN o ARN insertada correctamente, secuencias de oligonucleótidos del vector plasmídico en las células, plásmido utilizado para la cotransfección, genes adicionados o suprimidos, propiedades biológicas de la construcción final y los genes expresados, número de copias y estabilidad genética.
- 7) Cuando un medicamento veterinario contenga o consista en organismos modificados genéticamente, se adjuntarán también a la parte de la solicitud dedicada a la calidad los documentos exigidos de conformidad con la Directiva 2001/18/CE.

▼ M1

- 8) En caso necesario, deberán proporcionarse a las autoridades competentes muestras del material biológico de partida o de los reactivos utilizados en los métodos de ensayo, a fin de que puedan disponer la realización de los estudios necesarios de comprobación.

IIIa.2C2.2. Materiales de partida de origen no biológico

- 1) La descripción se presentará en forma de monografía con los siguientes encabezamientos:
- a) denominación del material de partida que cumpla los requisitos de la parte IIIa.2A1, punto 4, irá acompañada por sus sinónimos comerciales o científicos;
 - b) descripción del material de partida, establecida de forma similar a la utilizada en las descripciones de la Farmacopea Europea;
 - c) función del material de partida;
 - d) métodos de identificación;
 - e) cualquier precaución que pueda ser necesaria durante el almacenamiento del material de partida y, en su caso, su período de validez.

IIIa.2D. Pruebas de control efectuadas durante el proceso de fabricación

- 1) El expediente incluirá detalles de las pruebas de control realizadas durante la producción, que se efectúan en fases intermedias de la fabricación, para verificar la constancia del proceso de fabricación y del producto final. Se establecerán especificaciones para cada prueba de control y se describirán los métodos analíticos. Se proporcionará la validación de las pruebas de control, salvo debida justificación.
- 2) En las especificaciones para los lotes del principio activo se definirán criterios de aceptación junto con las pruebas utilizadas para lograr un control suficiente de la calidad de dicho principio activo. Salvo debida justificación, se incluirá una prueba de actividad biológica. Se establecerán límites superiores para las impurezas, teniendo en cuenta las condiciones de seguridad. Se especificará la calidad microbiológica para el principio activo. Se demostrará la ausencia de agentes extraños (bacterias, micoplasma, hongos y virus) con arreglo a la Farmacopea Europea.
- 3) De conformidad con la Directiva 2010/63/UE y con el Convenio Europeo sobre Protección de los Animales Vertebrados Utilizados con Fines Experimentales y Otros Fines Científicos, las pruebas se realizarán de forma que se utilice el menor número de animales y se cause el menor dolor, sufrimiento, angustia o daño duradero. Se utilizarán pruebas alternativas *in vitro*, si las hay, cuando puedan sustituir o disminuir el uso de animales o reducir su sufrimiento.

IIIa.2E. Pruebas de control del producto terminado**IIIa.2E1 Especificaciones del producto terminado**

En todas las pruebas deberán describirse de forma detallada las técnicas de análisis del producto terminado, de modo que sea posible la evaluación de calidad.

▼ **M1**

Cuando haya monografías adecuadas, si se utilizan procedimientos analíticos y límites distintos de los mencionados en las monografías de la Farmacopea Europea o, en su defecto, de la farmacopea de un Estado miembro, deberá demostrarse que el producto terminado, si se sometiera a control con arreglo a estas monografías, cumpliría los requisitos de calidad establecidos en dicha farmacopea para la forma farmacéutica correspondiente. La solicitud de autorización de comercialización presentará una relación de estas pruebas, que se realizarán con muestras representativas de cada lote del producto terminado. Se hará constar la frecuencia de las pruebas realizadas en el producto final a granel, en lugar de en el lote o los lotes preparados, si procede. Se justificará la frecuencia de las pruebas que no se lleven a cabo de forma sistemática. Se indicarán y justificarán los criterios de aceptación para la aprobación. Se proporcionará la validación de las pruebas de control que se realicen en el producto terminado.

Se establecerán límites superiores para las impurezas, teniendo en cuenta las condiciones de seguridad.

IIIa.2E2 Descripción del método y validación de pruebas de liberación**1) Características generales**

Los controles de las características generales se referirán, siempre que sea procedente, a la apariencia del producto terminado y a estudios físicos o químicos como el pH, la osmolalidad, etc. El solicitante deberá definir en cada caso las especificaciones de cada una de esas características con límites de confianza apropiados.

2) Identificación y prueba de potencia

En caso necesario, se realizará una prueba específica de identificación del principio activo. Cuando proceda, la prueba de identificación podrá combinarse con la prueba de potencia.

Se realizará una prueba de actividad o una prueba para la cuantificación del principio activo o una prueba para medir cuantitativamente la funcionalidad (actividad biológica o efecto funcional) que esté vinculada a las propiedades biológicas correspondientes, a fin de demostrar que cada lote contiene la potencia adecuada para garantizar su seguridad y eficacia.

Si los métodos fisicoquímicos no proporcionan suficiente información sobre la calidad del producto, será obligatorio un bioanálisis. Siempre que sea posible, en este bioanálisis deberán emplearse materiales de referencia y un análisis estadístico que permitan calcular los límites de confianza. Cuando esos controles no puedan realizarse en el producto terminado, será admisible que se lleven a cabo en una fase intermedia, lo más cerca posible del fin del proceso de fabricación.

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

3) Identificación y determinación de los excipientes

En la medida de lo necesario, el excipiente o excipientes serán objeto, como mínimo, de pruebas de identificación. Los conservantes se presentarán obligatoriamente a una prueba de límite superior e inferior. Cualquier otro componente del excipiente que pueda producir una reacción adversa se presentará obligatoriamente a una prueba de límite superior. Si procede, deberá verificarse en el producto terminado la cantidad y la naturaleza del adyuvante y sus componentes, salvo justificación.

▼ **M1**

4) Pruebas de esterilidad y pureza

Se demostrará la ausencia de agentes extraños (bacterias, micoplasma, hongos y endotoxinas bacterianas cuando proceda) con arreglo a la Farmacopea Europea. Deberán realizarse pruebas adecuadas para demostrar la ausencia de contaminación por otras sustancias, según la naturaleza del medicamento veterinario biológico, el método y las condiciones de fabricación. Si con cada lote se realiza sistemáticamente un número menor de pruebas que las requeridas por la correspondiente monografía de la Farmacopea Europea, las pruebas que se lleven a cabo serán vitales para determinar el cumplimiento de los requisitos. Se demostrará que el medicamento veterinario biológico cumpliría los requisitos si se sometiera al conjunto de las pruebas de la monografía.

5) Humedad residual

Cada lote de producto liofilizado o en comprimido se presentará a una prueba de determinación de la humedad residual.

6) Volumen de llenado

Se llevarán a cabo pruebas adecuadas para demostrar el volumen de llenado correcto.

IIIa.2E3. **Normas o materiales de referencia**

Se proporcionará información sobre el proceso de fabricación utilizado para establecer el material de referencia. Si se han utilizado dos o más normas de referencia para una prueba concreta durante el desarrollo del producto, se facilitará un historial de cualificación en el que se describa cómo se mantuvo la relación entre las distintas normas.

Si se utilizan preparaciones y normas de referencia distintas de las indicadas en la Farmacopea Europea, se identificarán y se describirán detalladamente.

IIIa.2F. **Constancia entre lotes**IIIa.2F1. **Principio activo**

Con el fin de garantizar que la calidad del principio activo es constante entre lotes y demostrar su conformidad con las especificaciones, se presentarán datos de lotes representativos.

IIIa.2F2. **Producto terminado**

Con el fin de garantizar que la calidad del medicamento es constante entre lotes y demostrar su conformidad con las especificaciones, se presentará un protocolo completo de tres lotes consecutivos representativos de la producción sistemática.

IIIa.2G. **Estudios de estabilidad**

- 1) Los estudios de estabilidad se refieren a la estabilidad del principio activo y del producto terminado, incluidos los disolventes, si procede. Si los principios activos se almacenan, se definirán las condiciones y la duración del almacenamiento sobre la base de los datos de estabilidad; estos pueden obtenerse bien mediante pruebas en los principios activos propiamente dichos o bien mediante las pruebas adecuadas en el medicamento terminado.

▼ **M1**

- 2) Deberán describirse las pruebas realizadas para determinar el período de validez, las condiciones recomendadas de almacenamiento y las especificaciones al final del período de validez que propone el solicitante. Estos estudios serán siempre en tiempo real; se llevarán a cabo en un mínimo de tres lotes representativos fabricados según el proceso de producción descrito y en productos almacenados en su recipiente final; incluirán estudios de estabilidad biológica y fisico-química, realizados a intervalos periódicos, del producto terminado hasta el final del período de validez alegado.
- 3) En las conclusiones figurarán los resultados de los análisis y se justificará el período de validez propuesto en todas las condiciones propuestas de almacenamiento. Los resultados obtenidos durante el estudio de estabilidad se tendrán en cuenta al definir las especificaciones apropiadas de formulación y liberación, a fin de garantizar la conformidad del medicamento con el período de validez alegado.
- 4) Cuando se trate de medicamentos que se administren con pienso, también se incluirá la información necesaria sobre el período de validez del producto en las diferentes fases de mezcla, cuando se mezcle con arreglo a las instrucciones de uso recomendadas.
- 5) Si un producto terminado tiene que ser reconstituido previamente a su administración, o se administra con el agua de bebida, se especificará el período de validez que se propone para el medicamento reconstituido según lo recomendado. Deberán presentarse datos que justifiquen el período de validez propuesto para el producto reconstituido.
- 6) Cuando se trate de envases multidosis, si procede, se presentarán los datos relativos a la estabilidad para justificar el período de validez del medicamento después de su primera apertura o utilización, y se definirán las especificaciones una vez abierto.
- 7) Cuando un producto terminado pueda dar lugar a productos de degradación, el solicitante declarará dichos productos, indicando los métodos de identificación y los procedimientos analíticos utilizados.
- 8) Los datos de estabilidad de medicamentos combinados podrán utilizarse, cuando se justifique debidamente, para los productos derivados que contengan uno o más de los mismos componentes.
- 9) Deberá demostrarse la eficacia del sistema de conservación utilizado. Para ello podrá ser suficiente la información sobre la eficacia de los conservantes en otros medicamentos veterinarios biológicos similares del mismo fabricante.

IIIa.2H. Otra información

El expediente podrá contener información sobre la calidad del medicamento veterinario biológico que no haya quedado cubierta en las partes IIIa.2 a IIIa.2G.

IIIa.3. Parte 3: Documentación relativa a la seguridad (pruebas de seguridad y de residuos)

- 1) Cada informe de estudio incluirá:
 - a) una copia del plan de estudio (protocolo);
 - b) una declaración de que se cumplen las buenas prácticas de laboratorio, en su caso;

▼ M1

- c) una descripción de los métodos, instrumentos y materiales utilizados;
 - d) una descripción y una justificación del sistema de ensayo;
 - e) una descripción de los resultados obtenidos, lo suficientemente detallada para que puedan evaluarse críticamente con independencia de la interpretación del autor;
 - f) un análisis estadístico de los resultados, cuando proceda;
 - g) un comentario sobre los resultados, los efectos observados y no observados, y cualquier resultado inusual;
 - h) la denominación del laboratorio;
 - i) el nombre de la persona que haya dirigido el estudio;
 - j) firma y fecha;
 - k) el lugar y período de tiempo durante el cual se haya realizado el estudio;
 - l) una explicación de abreviaturas y códigos, estén o no aceptados a escala internacional;
 - m) una descripción de procedimientos matemáticos y estadísticos.
- 2) Podrán aceptarse estudios publicados si contienen una cantidad de datos y detalles suficientes para permitir una evaluación independiente. Las técnicas experimentales se describirán de tal forma que puedan reproducirse, y quien realice la investigación demostrará su validez. No se aceptarán como documentación válida resúmenes de estudios sobre los cuales no se disponga de informes detallados. Cuando la sustancia se haya evaluado con anterioridad para establecer su límite máximo de residuos (LMR) a fin de cumplir ciertos requisitos de seguridad, podrá hacerse referencia a los informes públicos europeos de evaluación de los LMR (EPMAR, por sus siglas en inglés). Si se hace referencia a los EPMAR, no será necesario presentar estudios ya evaluados durante la evaluación del LMR; solamente se facilitarán estudios nuevos que no estuvieran disponibles para la evaluación del LMR. Si la vía de exposición (por ejemplo, para el usuario) no es idéntica a la vía utilizada de conformidad con el Reglamento (UE) 2018/78, podrían necesitarse nuevos estudios.

IIIa.3A. Pruebas de seguridad

- 1) La documentación relativa a la seguridad será adecuada para evaluar lo siguiente:
- a) la posible toxicidad del medicamento veterinario y los efectos peligrosos o no deseados que puedan producirse en la especie de destino en las condiciones de uso propuestas;
 - b) los posibles riesgos resultantes de la exposición de las personas al medicamento veterinario, por ejemplo durante su administración al animal;
 - c) los posibles riesgos medioambientales debidos al uso del medicamento veterinario.

▼ M1

- 2) En algunos casos podrá ser necesario someter a prueba los metabolitos del compuesto original, cuando constituyan los residuos en cuestión.
- 3) Un excipiente que se utilice por primera vez en un medicamento veterinario o con una vía de administración nueva deberá considerarse como un principio activo.
- 4) Se abordarán todas las secciones indicadas en la parte IIIa.3A. Según la naturaleza del medicamento, tal vez ciertas secciones no sean pertinentes y puedan omitirse estudios, cuando esté justificado.

IIIa.3A1. Identificación exacta del medicamento y sus principios activos

- a) denominación común internacional (DCI);
- b) nombre de la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (UIQPA);
- c) número CAS (Chemical Abstract Service);
- d) clasificación terapéutica, farmacológica y química;
- e) sinónimos y abreviaturas;
- f) fórmula estructural;
- g) fórmula molecular;
- h) peso molecular;
- i) grado de impureza;
- j) composición cualitativa y cuantitativa de las impurezas;
- k) descripción de las propiedades físicas;
- l) solubilidad en el agua y en los disolventes orgánicos expresada en g/l, con indicación de la temperatura;
- m) refracción de la luz, rotación óptica, etc.;
- n) formulación del producto.

IIIa.3A2. Farmacología

- 1) Los estudios farmacológicos resultan fundamentales para poner en evidencia los mecanismos por los que el medicamento veterinario produce sus efectos terapéuticos y, por consiguiente, se incluirán los estudios farmacológicos realizados con las especies animales de destino y, cuando proceda, con otras especies que no sean de destino. Se hará referencia, si procede, a estudios presentados en la parte 4 del expediente.
- 2) Los estudios farmacológicos también pueden ser de utilidad para el análisis de los fenómenos toxicológicos. Si un medicamento veterinario produce efectos farmacológicos exentos de toxicidad, o bien los efectos se logran con dosis inferiores a las tóxicas, habrá que tener en cuenta dichos efectos farmacológicos al evaluar la seguridad del medicamento veterinario.

▼ M1

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

IIIa.3A2.1. Farmacodinamia

Se dará información sobre el mecanismo de acción de los principios activos, y sobre los efectos farmacodinámicos primarios y secundarios, que ayude a comprender cualquier efecto adverso que se produzca en los estudios con animales. En la parte 4A del expediente se declarará información detallada sobre las propiedades farmacodinámicas relacionadas con el efecto terapéutico.

IIIa.3A2.2. Farmacocinética

Se proporcionarán datos sobre el destino del principio activo y sus metabolitos en animales de laboratorio, entre los que figurarán la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción. Para determinar la exposición adecuada, los datos se cotejarán con los resultados de la relación dosis-efecto que figuran en los estudios farmacológicos y toxicológicos.

IIIa.3A3. Toxicología

- 1) La documentación toxicológica se ajustará a las directrices publicadas por la Agencia en cuanto al planteamiento general de la prueba y a los estudios particulares. Estas directrices incluyen los datos toxicológicos necesarios para establecer la seguridad para el usuario, y la evaluación de efectos adversos para los animales de destino y el medio ambiente.
- 2) Los estudios de toxicidad se llevarán a cabo con el principio activo, no con el medicamento formulado, a menos que se exija específicamente lo contrario.
- 3) Los estudios con animales se realizarán en cepas establecidas de animales de laboratorio para las cuales se disponga de datos históricos (preferiblemente).

IIIa.3A3.1. Toxicidad por dosis única

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

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

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

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

▼ **M1****IIIa.3A3.2. Toxicidad por administración repetida**

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

Normalmente será suficiente el estudio de la toxicidad por administración repetida en una especie animal de experimentación. Este estudio podrá sustituirse por uno realizado en la especie animal de destino. La frecuencia y la vía de administración, así como la duración del estudio, se determinarán teniendo en cuenta las condiciones previstas de uso clínico o exposición del usuario. El solicitante justificará la envergadura y la duración de los estudios, así como las dosis escogidas.

IIIa.3A3.3. Tolerancia en la especie de destino

Se presentará un resumen de los signos de intolerancia que se hayan observado durante los estudios realizados con la especie de destino, normalmente con el producto terminado, de conformidad con los requisitos de la parte IIIa.4A4 (seguridad para la especie animal de destino). Se indicarán los estudios correspondientes, la dosis a la que se manifiesta la intolerancia, así como la especie y la raza de que se trate. Se detallará también cualquier alteración fisiológica imprevista. Los informes detallados de esos estudios se incluirán en la parte 4 del expediente.

IIIa.3A3.4. Efectos tóxicos en la función reproductora, incluida la teratogenicidad

1) Estudio de los efectos en la reproducción

En el caso de medicamentos que vayan a administrarse a animales destinados a la cría, se proporcionarán estudios sobre la seguridad para la función reproductora según las directrices VICH GL43. No se prevé la presentación de estudios sobre los efectos tóxicos en la función reproductora en animales de laboratorio para la evaluación de los efectos en el usuario.

2) Estudio de la teratogenicidad

En el caso de la evaluación de los efectos en la especie animal de destino, no se requieren estudios de la teratogenicidad para los medicamentos que vayan a administrarse exclusivamente a animales no destinados a la cría. Para otros medicamentos, se realizará un estudio de la teratogenicidad como mínimo en una especie, que podrá ser la especie de destino.

Para la evaluación de la seguridad del usuario, en todos los casos en que pueda preverse una exposición significativa del usuario se realizarán estudios estándar de teratogenicidad de conformidad con las pruebas normalizadas según las directrices establecidas (como VICH GL32 y de la OCDE).

IIIa.3A3.5. Genotoxicidad

Salvo debida justificación, se llevarán a cabo pruebas del potencial genotóxico que pongan de manifiesto los cambios que una sustancia puede causar en el material genético de las células. Se evaluarán las propiedades genotóxicas de toda sustancia que vaya a utilizarse por primera vez en un medicamento veterinario.

▼ M1

Los principios activos se presentarán normalmente a una serie estándar de pruebas de genotoxicidad de conformidad con las pruebas normalizadas según las directrices establecidas (como VICH GL23 y de la OCDE).

IIIa.3A3.6. Carcinogenicidad

Para decidir si es necesario realizar pruebas de carcinogenicidad se tendrán en cuenta los resultados de las pruebas de genotoxicidad, las relaciones entre estructura y actividad, y los resultados de las pruebas de toxicidad por administración repetida que puedan demostrar el potencial de alteraciones hiperplásicas o neoplásicas.

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

Las pruebas de carcinogenicidad se realizarán de conformidad con las pruebas normalizadas según las directrices establecidas (como VICH GL28 y de la OCDE).

IIIa.3A3.7. Excepciones

Se deberá estudiar la absorción sistémica de los medicamentos veterinarios de uso tópico en la especie animal de destino. Si se demuestra que dicha absorción es desdeñable, se podrán omitir las pruebas de toxicidad por administración repetida, las de teratogenicidad y las de carcinogenicidad, a menos que:

- a) se prevea la ingestión del medicamento veterinario por parte del animal en las condiciones de uso establecidas, o
- b) se prevea la exposición del usuario del medicamento veterinario por vía oral en las condiciones de uso establecidas.

IIIa.3A4. Otros requisitos**IIIa.3A4.1. Estudios especiales**

En caso de determinados grupos de sustancias, o si los efectos observados en estudios de administración repetida a los animales apuntan a variaciones de la inmunogenicidad, inmunotoxicidad, neurotoxicidad o a disfunciones endocrinas, por ejemplo, se requerirán otras pruebas, como estudios de sensibilización o ensayos de neurotoxicidad diferida. Según la naturaleza del medicamento, podrán necesitarse estudios adicionales para evaluar el mecanismo subyacente del efecto tóxico o del potencial de irritación.

En caso de medicamentos con los que pueda darse una exposición cutánea u ocular, se proporcionarán estudios de irritación y sensibilización. En general, esos estudios se llevarán a cabo con el producto terminado.

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

▼ **M1****IIIa.3A4.2. Observaciones sobre el uso terapéutico en personas**

Se facilitará información sobre si los principios farmacológicamente activos del medicamento veterinario tienen un uso terapéutico humano o no. En caso afirmativo, se recopilarán a partir de los estudios publicados todos los efectos observados en las personas (incluidas las reacciones adversas) y sus causas, en la medida en que puedan resultar importantes para valorar la seguridad del medicamento veterinario; si los componentes del medicamento veterinario no tienen o han dejado de tener un uso terapéutico humano por motivos de seguridad, se harán constar esos motivos cuando sean de acceso público.

IIIa.3A4.3. Aparición de resistencia y riesgo para las personas

Los requisitos de datos descritos en este punto se relacionan con sustancias antibacterianas y tal vez no sean plenamente aplicables a otros tipos de antimicrobianos (a saber, antivirales, antimicóticos y antiprotozoarios); en el caso de sustancias distintas de las antibacterianas para las cuales esté bien determinada la existencia de resistencia a los antimicrobianos, podrán seguirse los mismos requisitos, cuando corresponda.

Son necesarios los datos sobre la posible aparición de bacterias resistentes o determinantes de resistencia de interés para la salud humana que estén vinculados con el uso de medicamentos veterinarios. Especial importancia al respecto reviste el mecanismo de aparición y selección de dicha resistencia. En caso necesario, se propondrán medidas para limitar la aparición de resistencia con la utilización prevista del medicamento veterinario.

Los datos de resistencia de interés para el uso clínico del medicamento en animales de destino se abordarán de conformidad con la parte IIIa.4A2. Cuando proceda, se hará referencia a los datos establecidos en la parte IIIa.4A2.

- 1) En el caso de animales productores de alimentos, la evaluación del riesgo abordará:
 - a) la identificación de bacterias resistentes o determinantes de resistencia que puedan estar vinculados a enfermedades humanas (bacterias zoonóticas o comensales) y que estén seleccionados por el uso del medicamento veterinario antimicrobiano en los animales de destino (identificación del peligro);
 - b) la probabilidad de liberación de los peligros identificados de la especie animal de destino como resultado del uso del medicamento veterinario en cuestión;
 - c) la probabilidad de una exposición posterior de personas a los peligros identificados por vía alimentaria o contacto directo, y sus consecuencias para la salud humana (efectos adversos para la salud). Pueden consultarse orientaciones al respecto en las directrices VICH GL27 y de la UE.
- 2) En el caso de animales de compañía, el examen del riesgo para la salud humana o para la salud pública abordará:
 - a) la identificación de bacterias resistentes o determinantes de resistencia que puedan estar vinculados a enfermedades humanas y que estén seleccionados por el uso del medicamento veterinario antimicrobiano en los animales de destino;

▼ **M1**

b) una estimación de la exposición a bacterias zoonóticas y comensales en la especie animal de destino basada en las condiciones de uso del medicamento veterinario en cuestión;

c) un examen de la exposición posterior de personas a la resistencia a los antimicrobianos y sus consecuencias para la salud humana.

3) Se abordará la resistencia en el medio ambiente.

IIIa.3A5. Seguridad para el usuario

En esta sección sobre seguridad para el usuario se evaluarán los efectos encontrados desde la parte IIIa.3A hasta la parte IIIa.3A4, que se relacionarán con el tipo y grado de exposición humana al medicamento con objeto de formular las correspondientes advertencias para el usuario y demás medidas de gestión del riesgo.

La seguridad para el usuario se abordará de conformidad con las directrices del Comité de Medicamentos de Uso Veterinario.

IIIa.3A6. Evaluación del riesgo medioambiental

IIIa.3A6.1. Evaluación del riesgo medioambiental de medicamentos veterinarios que no contienen o no consisten en organismos modificados genéticamente

1) Se evaluará el riesgo medioambiental en busca de los posibles efectos nocivos del uso del medicamento veterinario y para determinar el riesgo de tales efectos. En la evaluación se especificará asimismo cualquier medida preventiva que pueda ser necesaria para reducir tal riesgo.

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

- a) las especies animales de destino y la utilización propuesta;
- b) el modo de administración y, en particular, el grado probable de incorporación directa del producto al ecosistema;
- c) la posibilidad de que los animales tratados excreten al medio ambiente el medicamento, sus principios activos o sus metabolitos; su persistencia en las excretas;
- d) la eliminación de medicamentos veterinarios no utilizados u otros residuos.

3) En la segunda fase se investigarán de manera específica el destino y los efectos del medicamento en ecosistemas particulares, según las directrices publicadas por la Agencia. Se tendrán en cuenta la amplitud de la exposición del medio ambiente al medicamento y la información disponible sobre las propiedades fisicoquímicas, farmacológicas o toxicológicas de las sustancias en cuestión, incluidos los metabolitos en caso de riesgo detectado, que se haya obtenido durante la realización de las demás pruebas y los demás ensayos exigidos en virtud del presente Reglamento.

▼ **M1**

En el caso de los medicamentos destinados a especies productoras de alimentos, las sustancias persistentes, bioacumulables y tóxicas (PBT) o muy persistentes y muy bioacumulables (mPmB) se clasificarán según los criterios establecidos en el anexo XIII del Reglamento REACH y se evaluarán según las directrices para la evaluación de sustancias PBT y mPmB en medicamentos veterinarios publicadas por la Agencia.

IIIa.3A6.2. **Evaluación del riesgo medioambiental de medicamentos veterinarios que contienen o consisten en organismos modificados genéticamente**

- 1) Cuando un medicamento veterinario contenga o consista en organismos modificados genéticamente, se adjuntarán también a la solicitud los documentos establecidos en el artículo 2 y en la parte C de la Directiva 2001/18/CE.
- 2) Los posibles efectos adversos para la salud humana y el medio ambiente que puedan producirse mediante la transferencia de genes de organismos modificados genéticamente a otros organismos o que surjan de modificaciones genéticas se evaluarán con precisión caso por caso. Esa evaluación del riesgo medioambiental tiene como objetivo determinar y valorar posibles efectos adversos directos e indirectos, inmediatos o no, del organismo modificado genéticamente para la salud humana y el medio ambiente (incluidos vegetales y animales), y se llevará a cabo de conformidad con los principios del anexo II de la Directiva 2001/18/CE.

IIIa.3B. **Pruebas de residuos**

- 1) A efectos del presente punto, se aplicarán las definiciones del Reglamento (CE) n.º 470/2009.
- 2) El propósito de estudiar la eliminación de residuos de los tejidos comestibles o de los huevos, la leche y la miel (o la cera, si procede) procedentes de animales tratados es determinar en qué condiciones y hasta qué punto pueden persistir residuos en productos alimenticios procedentes de esos animales. Además, estos estudios permitirán determinar el tiempo de espera.
- 3) Cuando se trate de medicamentos veterinarios para animales productores de alimentos, la documentación relativa a los residuos deberá poner de manifiesto:
 - a) en qué medida y durante cuánto tiempo persisten residuos del medicamento veterinario o sus metabolitos en los tejidos comestibles del animal tratado o en su leche, huevos o miel (o cera, si procede);
 - b) que, para prevenir riesgos para la salud de los consumidores de productos alimenticios procedentes de animales tratados, es posible establecer un tiempo de espera razonable que pueda respetarse en condiciones prácticas de explotación;
 - c) que los métodos analíticos utilizados en el estudio de eliminación de residuos están lo suficientemente validados como para tener la certeza de que los datos presentados sobre los residuos son adecuados para establecer el tiempo de espera.

▼ **M1****IIIa.3B1. Identificación del medicamento**

Los medicamentos veterinarios utilizados en el estudio se identificarán mediante los siguientes datos:

- a) composición;
- b) resultados de pruebas físicas y químicas (potencia y pureza) de los lotes en cuestión;
- c) identificación del lote.

IIIa.3B2. Eliminación de los residuos

- 1) Estos estudios, que consisten en medir la velocidad de eliminación de los residuos en la especie animal de destino después de la última administración del medicamento veterinario, tienen por objeto permitir la determinación de los tiempos de espera necesarios para garantizar que en los productos alimenticios procedentes de animales tratados no queden residuos que puedan poner en peligro a los consumidores.
- 2) Se notificará la situación actual de los límites máximos de residuos para los componentes del medicamento veterinario en la especie de destino pertinente.
- 3) Los niveles de residuos presentes se determinarán en un número suficiente de momentos después de la última administración del medicamento veterinario a los animales de experimentación. Los estudios en mamíferos y aves se realizarán según las directrices VICH GL48 y otras directrices aplicables. Los estudios de residuos en la miel se realizarán según las directrices VICH GL56 y los de eliminación de residuos en especies acuáticas seguirán las directrices VICH GL57.
- 4) Con arreglo a la evaluación, se justificará el tiempo de espera propuesto.

IIIa.3B3. Método de análisis de residuos

- 1) Los estudios de eliminación de residuos, los métodos analíticos y su validación se realizarán de conformidad con las directrices VICH GL49.
- 2) La idoneidad del método analítico propuesto se valorará a la luz del estado de los conocimientos científicos y técnicos en el momento en que se presente la solicitud.

IIIa.4. Parte 4: Documentación sobre la eficacia (estudios preclínicos y ensayos clínicos)**IIIa.4A. Estudios preclínicos**

Los estudios preclínicos tienen por objeto investigar la seguridad para el animal de destino y la eficacia del medicamento, y son necesarios para determinar la actividad farmacológica, las propiedades farmacocinéticas, la dosis, el intervalo de administración, la resistencia (si procede) y la tolerancia en el animal de destino del medicamento.

IIIa.4A1. Farmacología**IIIa.4A1.1. Farmacodinamia**

- 1) Se caracterizarán los efectos farmacodinámicos de los principios activos del medicamento veterinario.

▼ **M1**

- 2) Se describirán de manera adecuada el mecanismo de acción y los efectos farmacológicos, incluidos los efectos secundarios (en su caso), en que se basa la aplicación recomendada. Por lo general se examinarán los efectos en las principales funciones corporales. Los resultados se expresarán de forma cuantitativa (por ejemplo, mediante curvas dosis-efecto o tiempo-efecto) y, en la medida de lo posible, comparándolos con los de una sustancia cuya actividad se conozca. Cuando se alegue una actividad mayor para un principio activo, se demostrará que la diferencia existe y es estadísticamente significativa.
- 3) Se estudiará cualquier efecto de las demás características de los medicamentos (como la vía de administración o la formulación) en la actividad farmacológica del principio activo.
- 4) Las técnicas experimentales, a menos que sean procedimientos normalizados, se describirán de forma tal que permitan su reproducción y que se pueda demostrar su validez. Los resultados de los métodos experimentales se expresarán claramente y se presentará el resultado de las comparaciones estadísticas.
- 5) Deberá investigarse igualmente, salvo justificación apropiada, toda modificación cuantitativa de los efectos que resulte de la administración repetida del producto.

IIIa.4A1.2. Farmacocinética

- 1) Se necesitan los datos farmacocinéticos básicos del principio activo en el contexto de la evaluación de la seguridad y la eficacia del medicamento veterinario para la especie de destino, en particular si se trata de un principio o una formulación nuevos.
- 2) Los objetivos de estudios farmacocinéticos en las especies animales de destino pueden dividirse en cuatro ámbitos principales:
 - a) la descripción de las características farmacocinéticas básicas (a saber, absorción, distribución, metabolismo y excreción) del principio activo incluido en la formulación;
 - b) el estudio de la relación entre la posología, la concentración plasmática y tisular con el paso del tiempo y los efectos farmacológicos, terapéuticos o tóxicos;
 - c) en su caso, la comparación de los parámetros farmacocinéticos entre diversas especies de destino y el estudio de posibles diferencias de especie que repercuten en la seguridad para la especie de destino y la eficacia del medicamento veterinario;
 - d) en su caso, la comparación de la biodisponibilidad como ayuda para relacionar la información sobre seguridad y eficacia entre productos, formas farmacéuticas, concentraciones o vías de administración diferentes, o para comparar el impacto de los cambios en la fabricación o la composición, incluso en formulaciones piloto y en el producto terminado.
- 3) En las especies animales de destino, los estudios farmacocinéticos son necesarios, por regla general, como complemento a los estudios farmacodinámicos para contribuir a establecer pautas posológicas efectivas (vía y lugar de la administración, dosis, intervalo de administración, número de administraciones, etc.). Pueden ser precisos otros estudios farmacocinéticos para establecer pautas posológicas según determinadas variables de población.

▼ M1

- 4) Cuando se hayan presentado estudios farmacocinéticos en la parte 3 del expediente, podrá hacerse referencia a ellos.
- 5) En el caso de combinaciones fijas, véase la sección IV.

IIIa.4A2. Aparición de resistencia y riesgo para los animales

- 1) Para los medicamentos veterinarios biológicos pertinentes (por ejemplo, sustancias con actividad antimicrobiana o antiparasitaria), se proporcionará información sobre la resistencia actual (si procede) y sobre la posible aparición de resistencia de interés clínico para la indicación alegada en la especie animal de destino. Si es posible, se presentará información sobre los mecanismos de resistencia, la base genética molecular de la resistencia y la tasa de transmisión de los determinantes de resistencia. Cuando proceda, se presentará información sobre corresponsencia y resistencia cruzada. El solicitante propondrá medidas para limitar la aparición en los organismos de resistencia de interés clínico para la utilización prevista del medicamento veterinario.
- 2) Los datos de resistencia relacionados con el riesgo para las personas se abordarán en la parte 3 del expediente. Cuando proceda, se hará referencia a los datos establecidos en la parte 3 del expediente.

IIIa.4A3. Determinación y confirmación de la dosis

- 1) Se facilitarán los datos apropiados para justificar las propuestas relativas a la dosis, el intervalo de administración, la duración del tratamiento y posibles repeticiones del tratamiento.
- 2) En el caso de los estudios realizados en condiciones de campo, se facilitará la información correspondiente indicada en los estudios clínicos.

IIIa.4A4. Tolerancia en la especie animal de destino

- 1) Se estudiará la tolerancia local y sistémica del medicamento veterinario en la especie animal de destino. La finalidad de estos estudios de seguridad para la especie animal de destino es caracterizar los signos de intolerancia y establecer un margen adecuado de seguridad para las vías de administración recomendadas. Esto puede lograrse aumentando la dosis o la duración del tratamiento.
- 2) Los informes sobre los estudios contendrán detalles de todos los efectos farmacológicos previsibles y de todas las reacciones adversas. Estos estudios de seguridad para la especie animal de destino se realizarán de conformidad con las directrices de la VICH y las directrices pertinentes publicadas por la Agencia. También se puede obtener información sobre la seguridad en las especies de destino en otros estudios preclínicos y ensayos clínicos, además de en la bibliografía existente.

IIIa.4B. Ensayos clínicos**IIIa.4B1. Principios generales**

- 1) Los ensayos clínicos se diseñarán, realizarán y comunicarán teniendo en cuenta las directrices de la VICH y las directrices pertinentes publicadas por la Agencia. Los datos procedentes de ensayos clínicos realizados fuera de la Unión podrán ser tomados en consideración al evaluar una solicitud de autorización de comercialización únicamente si los datos son suficientemente representativos de la situación en la Unión.

▼ M1

- 2) Salvo debida justificación, los datos experimentales, como los de ensayos exploratorios o piloto, o los resultados de planteamientos no experimentales deberán confirmarse mediante datos obtenidos en condiciones de campo normales.
- 3) La finalidad de los ensayos clínicos es examinar, en condiciones de campo, la seguridad para el animal de destino y la eficacia de un medicamento veterinario en condiciones normales de cría de animales o como parte de prácticas veterinarias normales. Con ellos se demostrará el efecto del medicamento veterinario tras la administración a la especie de destino siguiendo las pautas posológicas propuestas y por las vías de administración recomendadas. El diseño de los ensayos tendrá por objeto apoyar las indicaciones y tener en cuenta las posibles contraindicaciones en función de la especie, la edad, la raza y el sexo, las instrucciones de uso del medicamento veterinario y cualquier reacción adversa que pueda darse.
- 4) Todos los ensayos clínicos veterinarios se llevarán a cabo de conformidad con un protocolo de ensayo pormenorizado. En el caso de las formulaciones destinadas a su uso en ensayos clínicos veterinarios en la Unión, en el etiquetado deberá figurar de forma visible e indeleble la expresión «uso exclusivo en ensayos clínicos veterinarios».
- 5) Salvo debida justificación, los ensayos clínicos se realizarán con animales testigo (ensayos clínicos comparativos). Los resultados de eficacia obtenidos con el nuevo medicamento se compararán con los de las especies animales de destino a las que se haya administrado un medicamento veterinario autorizado en la Unión que haya demostrado un nivel aceptable de eficacia y que haya sido aprobado para las indicaciones propuestas y para uso en las mismas especies animales de destino, o un placebo o ningún tratamiento. Se informará de todos los resultados obtenidos, ya sean positivos o negativos.
- 6) Salvo debida justificación, en el diseño, el análisis y la evaluación del protocolo de ensayos clínicos se utilizarán principios estadísticos establecidos de conformidad con las directrices pertinentes publicadas por la Agencia.

IIIa.4B2. Documentación

En el expediente sobre la eficacia figurará toda la documentación preclínica y clínica, ya sea favorable o desfavorable para el medicamento veterinario, que permita una evaluación general objetiva de la relación beneficio-riesgo del medicamento.

IIIa.4B2.1. Resultado de los estudios preclínicos

Cuando sea posible, se aportarán datos sobre los resultados de:

- a) los estudios que pongan de manifiesto la actividad farmacológica;
- b) los estudios que evidencien los mecanismos farmacodinámicos responsables del efecto terapéutico;
- c) los estudios que demuestren el principal perfil farmacocinético;
- d) los estudios de seguridad para la especie animal de destino;

▼ M1

e) los estudios que demuestren y confirmen la dosis (incluidos el intervalo de administración, la duración del tratamiento y posibles repeticiones del tratamiento);

f) las pruebas e investigaciones sobre la resistencia, si procede.

Si durante la realización de las pruebas aparecen resultados inesperados, se describirán detalladamente. Además, en todos los informes sobre estudios preclínicos se incluirán los elementos siguientes:

a) un resumen;

b) un protocolo del estudio;

c) una descripción detallada de los objetivos, el diseño y la realización que incluya los métodos, instrumentos y materiales utilizados, la identificación de los animales, su especie, edad, peso, sexo, número y raza o linaje, la posología, vía y pauta de administración;

d) un análisis estadístico de los resultados;

e) una presentación objetiva de los resultados obtenidos, de la que se deduzcan conclusiones sobre la eficacia y la seguridad para el animal de destino del medicamento veterinario.

Deberá justificarse la omisión de cualquiera de esos datos.

IIIa.4B2.2. Resultado de los ensayos clínicos

Todos los investigadores deberán proporcionar la información en fichas individuales cuando el tratamiento sea individual y en fichas colectivas cuando el tratamiento sea colectivo.

El titular de la autorización de comercialización del medicamento veterinario velará por que la documentación original, que constituye la base de la información facilitada, se conserve durante cinco años, como mínimo, desde el momento en que se retire la autorización.

Respecto de las observaciones de cada ensayo clínico, se hará un resumen sinóptico de los ensayos y sus resultados, que incluirá:

a) el número de animales testigo y de experimentación, tratados individual o colectivamente, desglosados por especie, raza o linaje, edad y sexo;

b) el número de animales cuyo estudio haya sido interrumpido antes del final, y los motivos de dicha interrupción;

c) para los animales testigo, la información siguiente:

i) si han sido o no sometidos a tratamiento,

ii) si han recibido un placebo,

▼ **M1**

- iii) si han recibido otro medicamento veterinario autorizado en la Unión que haya demostrado un nivel aceptable de eficacia y que haya sido aprobado para las indicaciones propuestas y para uso en la misma especie animal de destino, o
- iv) si han recibido el principio activo objeto de estudio según otra formulación o por otra vía;
- d) la frecuencia de las reacciones adversas observadas;
- e) observaciones relativas al efecto en la producción de los animales, si procede;
- f) los datos sobre los animales de experimentación que puedan presentar mayor riesgo en razón de su edad, modo de cría, alimentación o destino, o cuyo estado fisiológico o patológico requiera una atención especial;
- g) una evaluación estadística de los resultados.

La persona responsable de la investigación extraerá conclusiones generales sobre la eficacia y la seguridad para el animal de destino del medicamento veterinario en las condiciones de uso propuestas y, en particular, toda información relativa a las indicaciones y contraindicaciones, la posología y la duración media del tratamiento y, en su caso, las interacciones observadas con otros medicamentos veterinarios o aditivos de los piensos, así como las precauciones particulares que deban tomarse durante el tratamiento, y los signos clínicos de sobredosificación, cuando los haya.

SECCIÓN IIIb

REQUISITOS RELATIVOS A LOS MEDICAMENTOS VETERINARIOS INMUNOLÓGICOS

Los requisitos siguientes se aplicarán a los medicamentos veterinarios inmunológicos definidos en el artículo 4, punto 5, salvo indicación contraria en la sección IV.

IIIb.1. *Parte 1: Resumen del expediente*

Véase la sección I.

IIIb.2. *Parte 2: Documentación sobre calidad (información fisicoquímica, biológica y microbiológica)***IIIb.2.A. Descripción del producto****IIIb.2A1. Composición cualitativa y cuantitativa**

- 1) Se entenderá por «composición cualitativa» de todos los componentes del medicamento veterinario inmunológico la designación o descripción de:
 - a) los principios activos;
 - b) los componentes de los adyuvantes;
 - c) los componentes de otros excipientes, independientemente de su naturaleza o cantidad, incluidos conservantes, estabilizantes, colorantes, correctores del sabor, agentes aromáticos, marcadores, etc.;
 - d) los disolventes de reconstitución suministrados conjuntamente.

▼ **M1**

- 2) Los datos indicados en el punto 1 irán acompañados de toda información útil sobre el acondicionamiento primario y, si procede, sobre el embalaje exterior y, en su caso, el tipo de cierre, junto con detalles sobre los dispositivos que se empleen para utilizar o administrar el medicamento veterinario inmunológico y que se suministren con él. Cuando el dispositivo no se suministre junto con el medicamento veterinario inmunológico, se dará sobre el mismo la información que sea precisa para evaluar el medicamento.
- 3) Sin perjuicio de lo dispuesto en el artículo 8, se entenderá por «terminología usual» para la designación de los componentes de los medicamentos veterinarios inmunológicos:
 - a) cuando se trate de sustancias que figuren en la Farmacopea Europea o, en su defecto, en la farmacopea de uno de los Estados miembros, la denominación principal de la monografía correspondiente, que será obligatoria para todas estas sustancias, con referencia a la farmacopea de que se trate;
 - b) cuando se trate de otras sustancias, la denominación común internacional (DCI) recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), que podrá ir acompañada por otra denominación común o, en su defecto, la denominación científica exacta; las sustancias que carezcan de DCI o de denominación científica exacta se designarán mediante referencia a su origen y modo de obtención, completándose estos datos con cualquier otra observación de utilidad, en caso necesario;
 - c) para las materias colorantes, la designación por el indicativo «E» que les atribuye la Directiva 2009/35/CE.
- 4) Para proporcionar la composición cuantitativa de los principios activos de un medicamento veterinario inmunológico, será preciso especificar siempre que sea posible el número de organismos, su contenido proteico específico, la masa, el número de unidades internacionales (UI) o unidades de actividad biológica, bien sea por dosis o por unidad de volumen, y, por lo que respecta al adyuvante y a los componentes de los excipientes, la masa o el volumen de cada uno de ellos, teniendo debidamente en cuenta lo especificado en la parte IIb.2B.
- 5) Cuando se haya definido una unidad internacional de actividad biológica, se utilizará.
- 6) Las unidades de actividad biológica de las que no existan datos publicados se expresarán de forma que se proporcione información inequívoca sobre la actividad de los ingredientes, por ejemplo haciendo constar la cantidad determinada por titrimetría o mediante pruebas de potencia del medicamento final.
- 7) La composición se hará constar en términos de cantidades mínimas y, si procede, con cantidades máximas.

IIIb.2A2. Desarrollo farmacéutico

- 1) Se explicarán los siguientes aspectos, entre otros:
 - a) la elección de la composición y la elección de los componentes, especialmente en relación con la función prevista y la concentración de cada uno;
 - b) se justificará la inclusión de conservantes en la composición;

▼ **M1**

- c) el acondicionamiento primario y la adecuación del recipiente y su sistema de cierre utilizados para el almacenamiento y la utilización del medicamento terminado. Se presentará un estudio sobre la interacción del medicamento terminado y el acondicionamiento primario en los casos en que el riesgo de dicha interacción se considere posible, especialmente cuando se trate de preparados inyectables;
 - d) otros materiales de envasado o embalaje exterior, si procede;
 - e) los tamaños propuestos para el envase en relación con la vía de administración, la posología y las especies de destino propuestas;
 - f) toda sobredosificación en la formulación para garantizar un mínimo de potencia o contenido de antígeno al final del período de validez, con su justificación;
 - g) la selección del proceso de fabricación del principio activo y el producto terminado;
 - h) se comentarán las diferencias entre los procesos de fabricación utilizados para producir los lotes destinados a ensayos clínicos y los procesos descritos en la solicitud de autorización de comercialización;
 - i) cuando se recomiende utilizar una prueba junto con el producto terminado (por ejemplo, un estudio de diagnóstico), se proporcionará la información pertinente sobre dicha prueba.
- 2) Esta explicación se justificará con datos científicos sobre el desarrollo farmacéutico.

IIIb.2B. Descripción del método de fabricación

- 1) La descripción del método de fabricación que, conforme a lo establecido en el artículo 8, debe acompañar a la solicitud de autorización de comercialización se redactará de forma que ofrezca una idea clara del carácter de las operaciones efectuadas, incluida la determinación de las etapas clave del proceso de producción.
- 2) La descripción del proceso de fabricación incluirá, como mínimo:
- a) las diversas fases de fabricación (entre ellas, la producción del antígeno y los procesos de purificación) acompañadas de un diagrama de flujo del proceso de forma que puedan evaluarse la reproducibilidad del proceso de fabricación y los riesgos de efectos adversos en los productos terminados, como la contaminación microbiológica;
 - b) en caso de fabricación continua, información completa sobre las precauciones tomadas para garantizar la homogeneidad y la constancia de cada lote del producto terminado. Se proporcionará información sobre cómo se define un lote y sobre los tamaños comerciales de lotes propuestos;
 - c) una relación de todas las sustancias en los distintos pasos en que se utilizan, incluidas las que no pueden recuperarse en el curso de la fabricación;
 - d) datos sobre la mezcla, con la composición cuantitativa de todas las sustancias utilizadas, incluido un ejemplo de lote de fabricación representativo;

▼ **M1**

- e) una lista de las pruebas de control que se efectúen durante el proceso, con indicación de la etapa de fabricación durante la cual se realicen;
- f) para los productos esterilizados en condiciones que no respondan a las de la farmacopea, detalles de los procesos de esterilización o asépticos utilizados.

- 3) Se describirá y documentará la validación de todos los métodos de control utilizados en el proceso de fabricación, y se proporcionarán los resultados, salvo justificación. Se demostrarán la validación de etapas clave del proceso de producción y la validación del proceso de producción en su conjunto, aportando los resultados de tres lotes consecutivos producidos con el método descrito.

IIIb.2C. Producción y control de los materiales de partida

- 1) A los efectos de la presente parte, se entenderá por «materiales de partida» todos los componentes utilizados en la producción del medicamento veterinario inmunológico.
- 2) Los sistemas de adyuvantes preparados para usar disponibles en el mercado designados con una marca, así como los medios de cultivo utilizados para producir los principios activos y que consten de varios componentes, se considerarán un solo material de partida. No obstante, se presentará la composición cualitativa y cuantitativa siempre que las autoridades consideren que esta información es pertinente para la calidad del producto terminado y para cualquier riesgo que pudiera surgir.
- 3) Si se utilizan materiales de origen animal para preparar estos medios de cultivo o sistemas de adyuvantes, tendrá que indicarse la especie animal y el tejido utilizados, y se demostrará el cumplimiento de las monografías pertinentes, incluidas las generales, y de los capítulos generales de la Farmacopea Europea.
- 4) El solicitante suministrará documentación para demostrar que los materiales de partida, incluidos los materiales de siembra, las líneas celulares, los lotes de suero y demás materiales procedentes de especies animales por las que puedan transmitirse las EET, y la fabricación del medicamento veterinario se ajustan a los requisitos de la Nota explicativa sobre cómo minimizar los riesgos de transmisión de los agentes de las encefalopatías espongiformes animales a través de los medicamentos humanos y veterinarios, así como a los requisitos de la correspondiente monografía de la Farmacopea Europea. Como justificante de cumplimiento podrán utilizarse los certificados de conformidad emitidos por la Dirección Europea de Calidad del Medicamento y la Asistencia Sanitaria, con referencia a la correspondiente monografía de la Farmacopea Europea.
- 5) El expediente contendrá las especificaciones, información sobre los estudios que se realizarán para el control de calidad de todos los lotes de materiales de partida y los resultados de un lote de todos los componentes utilizados, y se presentará de conformidad con los requisitos indicados en la presente parte.
- 6) Se presentarán certificados de análisis de los materiales de partida para demostrar el cumplimiento de las características técnicas definidas.
- 7) En todos los casos, las materias colorantes deberán reunir los requisitos que se establecen en la Directiva 2009/35/CE.

▼ **M1**

- 8) La utilización de antibióticos durante la producción y la inclusión de conservantes en la composición del producto terminado deberán justificarse y cumplir la Farmacopea Europea.
- 9) En el caso de excipientes nuevos, es decir, que se usan por primera vez en la Unión en un medicamento veterinario o por una nueva vía de administración, se darán los detalles de fabricación, caracterización y controles, con referencias en apoyo de los datos de seguridad tanto clínicos como no clínicos. En el caso de los colorantes, se considerarán suficientes las declaraciones de cumplimiento indicadas en la parte II.2C2, puntos 3 y 4.

IIIb.2C1. Materiales de partida descritos en las farmacopeas

- 1) Las monografías de la Farmacopea Europea serán aplicables a todos los materiales de partida que figuren en ella, salvo justificación adecuada.
- 2) Para las restantes sustancias, cada Estado miembro podrá exigir el cumplimiento de su farmacopea nacional en relación con los productos que se fabriquen en su territorio.
- 3) La descripción de los métodos de análisis podrá sustituirse por una referencia detallada a la farmacopea de que se trate.
- 4) Los estudios sistemáticos que se realicen en cada lote de materiales de partida se llevarán a cabo tal y como estén descritos en la solicitud de autorización de comercialización. Si se utilizan estudios distintos de los mencionados en una farmacopea, deberá demostrarse que los materiales de partida corresponden a las exigencias de calidad de dicha farmacopea.
- 5) Cuando las especificaciones u otras disposiciones incluidas en una monografía de la Farmacopea Europea o en la farmacopea de un Estado miembro puedan no ser suficientes para garantizar la calidad de la sustancia, las autoridades competentes podrán exigir al solicitante de la autorización de comercialización que presente especificaciones más apropiadas. Se informará de la presunta insuficiencia a las autoridades responsables de la farmacopea en cuestión.

IIIb.2C2. Materiales de partida no descritos en una farmacopea**IIIb.2C2.1. Materiales de partida de origen biológico**

- 1) La descripción se presentará en forma de monografía.
- 2) La producción de vacunas se basará en un sistema de lotes de siembra y en líneas celulares bien establecidas, siempre que sea posible. Para la producción de medicamentos veterinarios inmunológicos consistentes en sueros, se indicarán el origen, el estado de salud general y la situación inmunitaria de los animales donantes y se utilizarán conjuntos identificados de materiales de partida biológicos.
- 3) Deberán describirse y documentarse el origen, incluida la región geográfica, y los antecedentes de los materiales de partida.
- 4) En caso de materiales de partida procedentes de ingeniería genética, esta información incluirá aspectos como la descripción del origen de las células o cepas, la construcción del vector de expresión (denominación, origen, función del replicón, estimulador del promotor y otros elementos reguladores), control de la secuencia de ADN o ARN insertada correctamente, secuencias de oligonucleótidos del vector plasmídico en las células, plásmido utilizado para la cotransfección, genes adicionados o suprimidos, propiedades biológicas de la construcción final y los genes expresados, número de copias y estabilidad genética.

▼ M1

- 5) Cuando un medicamento veterinario contenga o consista en organismos modificados genéticamente, se adjuntarán también a la parte de la solicitud dedicada a la calidad los documentos establecidos de conformidad con la Directiva 2001/18/CE.
- 6) Se comprobará la identidad de los materiales de siembra, las líneas celulares y el suero de partida para producción de antisueños, y se demostrará la ausencia de agentes extraños según la Farmacopea Europea.
- 7) Se dará información sobre todas las sustancias de origen biológico utilizadas en cualquier fase del proceso de fabricación. Esta información incluirá:
 - a) datos sobre el origen de los materiales;
 - b) datos sobre cualquier procesamiento, purificación o inactivación realizados, así como sobre la validación de esos procesos y los controles durante la fabricación;
 - c) datos de las pruebas de control de contaminación realizadas con cada lote de la sustancia.
- 8) Si se detecta o sospecha la presencia de agentes extraños, el material correspondiente se eliminará o se procesará con un tratamiento validado para reducir el riesgo de dicha presencia. Si, después del tratamiento, se detecta o sospecha tal presencia, el material correspondiente se utilizará únicamente cuando un procesamiento posterior del producto garantice la eliminación o inactivación de esos agentes; esta eliminación o inactivación de los agentes extraños deberá demostrarse.
- 9) Cuando se utilicen líneas celulares, deberá demostrarse que las características celulares se han mantenido inalteradas hasta el pase más alto utilizado en la producción.
- 10) En el caso de vacunas atenuadas, deberá proporcionarse una confirmación de la estabilidad de las características de atenuación de la siembra. A menos que una característica específica esté asociada a la atenuación (por ejemplo, marcador genético o estabilidad térmica), esto se consigue normalmente mediante la ausencia de reversión a la virulencia en la especie animal de destino.
- 11) En caso necesario, deberán proporcionarse a las autoridades competentes muestras del material biológico de partida o de los reactivos utilizados en los métodos de ensayo, a fin de que puedan disponer la realización de los estudios necesarios de comprobación.

IIIb.2C2.2. Materiales de partida de origen no biológico

La descripción se presentará en forma de monografía con los siguientes encabezamientos:

- a) la denominación del material de partida que cumpla los requisitos de la parte IIIb.2A1, punto 3, irá acompañada por sus sinónimos comerciales o científicos;
- b) la descripción del material de partida, establecida de forma similar a la utilizada en las descripciones de la Farmacopea Europea;

▼ **M1**

- c) la función del material de partida;
- d) métodos de identificación;
- e) cualquier precaución que pueda ser necesaria durante el almacenamiento del material de partida y, en su caso, su período de validez.

IIIb.2D. Pruebas de control efectuadas durante el proceso de fabricación

- 1) El expediente incluirá detalles de las pruebas de control, realizadas en fases intermedias de la fabricación, para verificar la constancia del proceso de fabricación y del producto final. Se establecerán especificaciones para cada prueba de control y se describirán los métodos analíticos. Se proporcionará la validación de las pruebas de control en relación con los parámetros considerados críticos para el proceso de fabricación, salvo debida justificación.
- 2) Para las vacunas inactivadas o detoxificadas, se comprobarán durante cada ciclo de producción la inactivación o detoxificación lo antes posible una vez finalizadas y, en su caso, tras la neutralización, pero siempre antes de la siguiente fase de producción.
- 3) De conformidad con lo dispuesto en la Directiva 2010/63/UE y con el Convenio Europeo sobre Protección de los Animales Vertebrados Utilizados con Fines Experimentales y Otros Fines Científicos, las pruebas se realizarán de forma que se utilice el menor número de animales y se cause el menor dolor, sufrimiento, angustia o daño duradero. Se utilizarán pruebas alternativas *in vitro*, si las hay, cuando puedan sustituir o disminuir el uso de animales o reducir su sufrimiento.

IIIb.2E. Pruebas de control del producto terminado

- 1) En todas las pruebas deberán describirse de forma detallada las técnicas de análisis del producto terminado, de modo que sea posible la evaluación de calidad.
- 2) Cuando haya monografías adecuadas, si se utilizan procedimientos analíticos y límites distintos de los mencionados en las monografías de la Farmacopea Europea o, en su defecto, de la farmacopea de un Estado miembro, deberá demostrarse que el producto terminado, si se sometiera a control con arreglo a estas monografías, cumpliría los requisitos de calidad establecidos en dicha farmacopea para la forma farmacéutica correspondiente. La solicitud de autorización de comercialización presentará una relación de estas pruebas, que se realizarán con muestras representativas de cada lote del producto terminado. Se hará constar la frecuencia de las pruebas realizadas en la vacuna final a granel, en lugar de en el lote o los lotes preparados. Se indicarán y justificarán los límites de liberación. Se proporcionará la validación de las pruebas de control que se realicen en el producto terminado.
- 3) Se facilitará información sobre el establecimiento y la sustitución de material de referencia. Si se han utilizado dos o más normas de referencia, se facilitará un historial de cualificación en el que se describa cómo se mantuvo la relación entre las distintas normas.
- 4) Cuando exista, se utilizará material de referencia químico y biológico de la Farmacopea Europea. Si se utilizan otras preparaciones y normas de referencia, se identificarán y se describirán detalladamente.

▼ **M1**

- 5) De conformidad con lo dispuesto en la Directiva 2010/63/UE y con el Convenio Europeo sobre Protección de los Animales Vertebrados Utilizados con Fines Experimentales y Otros Fines Científicos, las pruebas se realizarán de forma que se utilice el menor número de animales y se cause el menor dolor, sufrimiento, angustia o daño duradero. Se utilizarán pruebas alternativas *in vitro*, si las hay, cuando puedan sustituir o disminuir el uso de animales o reducir su sufrimiento.

- 6) Características generales del producto terminado

Los controles de las características generales se referirán, siempre que sea procedente, a la apariencia y a estudios físicos o químicos como la conductividad, el pH, la viscosidad, etc. El solicitante deberá definir las especificaciones de cada una de esas características, con límites de aceptación apropiados.

- 7) Identificación de los principios activos

En caso necesario, se realizará una prueba específica de identificación. Cuando proceda, la prueba de identificación podrá combinarse con la prueba de título o potencia del lote.

- 8) Título o potencia de lote

El principio activo se cuantificará en cada lote para confirmar que cada uno de ellos contiene la potencia o el título apropiados que garanticen su seguridad y su eficacia.

- 9) Identificación y determinación de los adyuvantes

Deberán verificarse en el producto terminado la cantidad y la naturaleza del adyuvante y sus componentes, salvo justificación.

- 10) Identificación y determinación de los excipientes

En la medida de lo necesario, el excipiente o excipientes serán objeto, como mínimo, de pruebas de identificación.

Los conservantes se presentarán obligatoriamente a una prueba de límite superior e inferior. Cualquier otro componente del excipiente que pueda producir una reacción adversa se presentará obligatoriamente a una prueba de límite superior.

- 11) Pruebas de esterilidad y pureza

Se demostrará la ausencia de agentes extraños (bacterias, micoplasma, hongos y endotoxinas bacterianas, cuando proceda) para los productos administrados por vía parenteral con arreglo a la Farmacopea Europea. Para los productos que no sean líquidos administrados por vía no parenteral, cuando se justifique adecuadamente, podrá aceptarse el cumplimiento de un límite máximo de carga biológica en lugar de la prueba de esterilidad.

Deberán realizarse pruebas adecuadas para demostrar la ausencia de contaminación por agentes extraños u otras sustancias, según la naturaleza del medicamento veterinario inmunológico, el método y las condiciones de fabricación. Para demostrar la ausencia de agentes extraños se utilizará un planteamiento basado en el riesgo descrito en la Farmacopea Europea.

▼ M1

12) Humedad residual

Cada lote de producto liofilizado se presentará a una prueba de determinación de la humedad residual.

13) Volumen de llenado

Se llevarán a cabo pruebas adecuadas para demostrar el volumen de llenado correcto.

IIIb.2F. **Constancia entre lotes**

Con el fin de garantizar que la calidad del medicamento es constante entre lotes y demostrar su conformidad con las especificaciones, se presentará un protocolo completo de tres lotes consecutivos representativos de la producción sistemática en el que figurarán los resultados de todas las pruebas realizadas durante la producción y con el producto terminado. Los datos de constancia de medicamentos combinados podrán utilizarse para los productos derivados que contengan uno o más de los mismos componentes.

IIIb.2G. **Estudios de estabilidad**

1) Los estudios de estabilidad se refieren a la estabilidad del principio activo y del producto terminado, incluidos los disolventes, si procede.

2) Deberán describirse las pruebas realizadas para determinar el período de validez, las condiciones recomendadas de almacenamiento y las especificaciones al final del período de validez que se hayan propuesto para el principio activo y el producto terminado. Estos estudios serán siempre en tiempo real.

Si los productos intermedios obtenidos en diversas fases del proceso de fabricación se almacenan, se justificarán adecuadamente las condiciones y la duración previstas del almacenamiento sobre la base de los datos de estabilidad disponibles.

3) Los estudios de estabilidad del producto terminado se llevarán a cabo en un mínimo de tres lotes representativos fabricados según el proceso de producción descrito y en productos almacenados en su recipiente final; incluirán estudios de estabilidad biológica y fisicoquímica, realizados a intervalos periódicos, del producto terminado hasta tres meses después del final del período de validez alegado.

4) En las conclusiones figurarán los resultados de los análisis y se justificará el período de validez propuesto en todas las condiciones propuestas de almacenamiento. Los resultados obtenidos durante el estudio de estabilidad se tendrán en cuenta al definir las especificaciones apropiadas de formulación y liberación, a fin de garantizar la conformidad del medicamento con el período de validez alegado.

5) Cuando se trate de medicamentos que se administren con piensos, también se incluirá la información necesaria sobre el período de validez del producto en las diferentes fases de mezcla, cuando se mezcle con arreglo a las instrucciones de uso recomendadas.

6) Si un producto terminado tiene que ser reconstituido previamente a su administración, o se administra con el agua de bebida, se especificará el período de validez que se propone para el medicamento reconstituido según lo recomendado. Deberán presentarse datos que justifiquen el período de validez propuesto para el producto reconstituido.

▼ M1

- 7) Los datos de estabilidad de medicamentos combinados podrán utilizarse, cuando se justifique debidamente, para los productos derivados que contengan uno o más de los mismos componentes.
- 8) Cuando se trate de envases multidosis, se presentarán los datos relativos a la estabilidad para justificar el período de validez del medicamento después de su primera apertura o utilización, y se definirán las especificaciones sobre el período de validez una vez abierto.
- 9) Deberá demostrarse la eficacia del sistema de conservación utilizado.
- 10) Para ello podrá ser suficiente la información sobre la eficacia de los conservantes en otros medicamentos veterinarios inmunológicos similares del mismo fabricante.
- 11) Si los principios activos se almacenan, se definirán las condiciones y la duración del almacenamiento sobre la base de los datos de estabilidad. Estos datos pueden obtenerse bien mediante pruebas en los principios activos propiamente dichos o bien mediante las pruebas adecuadas en el medicamento terminado.

IIIb.2H. Otra información

El expediente podrá contener información sobre la calidad del medicamento veterinario inmunológico que no haya quedado cubierta en la presente sección.

IIIb.3. Parte 3: Documentación relativa a la seguridad (pruebas de seguridad y de residuos)**IIIb.3A. Requisitos generales**

- 1) La documentación relativa a la seguridad será adecuada para evaluar lo siguiente:
 - a) la seguridad del medicamento veterinario inmunológico cuando se administre a la especie de destino y los efectos no deseados que puedan producirse en las condiciones de uso propuestas; esos efectos no deseados se evaluarán en relación con los posibles beneficios del medicamento;
 - b) los posibles efectos nocivos para las personas de los residuos del medicamento veterinario o de la sustancia en productos alimenticios obtenidos de los animales tratados;
 - c) los posibles riesgos resultantes de la exposición de las personas al medicamento veterinario, por ejemplo durante su administración al animal;
 - d) los posibles riesgos medioambientales debidos al uso del medicamento veterinario.
- 2) Los estudios preclínicos se llevarán a cabo de conformidad con los requisitos de las buenas prácticas de laboratorio.

Los estudios que no cumplan las buenas prácticas de laboratorio podrán aceptarse si se trata de estudios sobre especies que no son las de destino o estudios en los que se evalúen las propiedades inmunológicas, biológicas o genéticas de las cepas vacunales, en condiciones adecuadamente controladas. Los demás casos deberán justificarse.

- 3) Todos los ensayos de seguridad se realizarán con arreglo a un protocolo pormenorizado que deberá consignarse por escrito antes de iniciar el ensayo. Durante la elaboración de todo protocolo de ensayo y a lo largo de la realización de este, se tendrá en cuenta en todo momento el bienestar de los animales de experimentación, aspecto que será objeto de supervisión veterinaria.

▼ M1

- 4) Se exigirán sistemáticamente procedimientos escritos preestablecidos referentes a la organización, realización, recopilación de datos, documentación y comprobación de los ensayos de seguridad.
- 5) Los ensayos clínicos (ensayos de campo) se llevarán a cabo de conformidad con los principios establecidos de buenas prácticas clínicas. Toda desviación deberá justificarse.
- 6) Los estudios de seguridad cumplirán los requisitos pertinentes de la Farmacopea Europea. Toda desviación deberá justificarse.
- 7) Los estudios de seguridad se realizarán en la especie de destino. La dosis que debe utilizarse será la cantidad del producto que debe recomendarse para el uso, y el lote utilizado para la prueba de seguridad se tomará de un lote o lotes producidos según el proceso de fabricación descrito en la parte 2 de la solicitud.
- 8) Para las pruebas de laboratorio descritas en las secciones B.1, B.2 y B.3, la dosis del medicamento veterinario será la que contenga el nivel máximo del título, el contenido de antígeno o la potencia. En caso necesario podrá ajustarse la concentración del antígeno para lograr la dosis requerida.
- 9) La seguridad de un medicamento veterinario inmunológico deberá demostrarse para cada categoría de especie animal de destino para la que se recomiende su uso, mediante cada vía y modo de administración recomendados y siguiendo la pauta de administración propuesta. Podrá utilizarse el caso más desfavorable posible para la vía y el modo de administración si existe justificación científica para ello.
- 10) En el caso de medicamentos veterinarios inmunológicos que contengan organismos vivos, en la sección B.6 se incluyen requisitos especiales.
- 11) Los datos y documentos que acompañen a una solicitud de autorización de comercialización se presentarán conforme a los requisitos para los estudios preclínicos y los ensayos clínicos descritos en la parte IIIb.4B, punto 4, y en la parte IIIb.4C, punto 3.

IIIb.3B. Estudios preclínicos

- 1) Seguridad de la administración de una sola dosis

El medicamento veterinario inmunológico se administrará a la dosis recomendada, y por cada vía y modo de administración recomendados, a animales de cada especie y categoría en las que se prevea utilizarlo (por ejemplo, animales de la edad mínima o hembras gestantes, según corresponda).

Los animales se observarán y examinarán diariamente para detectar posibles signos de reacciones generalizadas y locales hasta que ya no pueda preverse reacción alguna pero, en todos los casos, durante un período mínimo de catorce días a partir de la última administración. Cuando corresponda, esos estudios incluirán exámenes detallados microscópicos y macroscópicos detallados del lugar de la inyección, realizados tras la muerte del animal. Se registrarán otros criterios objetivos, como la temperatura rectal y mediciones de la producción.

Este estudio puede formar parte del estudio de administración repetida de una dosis establecido en el punto 3, o bien omitirse si el estudio de sobredosis establecido en el punto 2 no pone de manifiesto signos importante de reacción generalizada o local. De omitirse, las reacciones generalizadas o locales observadas en el estudio de sobredosis se tomarán como base para describir la seguridad del producto en el resumen de las características del medicamento.

▼ **M1**

2) Seguridad de una sola administración de una sobredosis

Solamente los medicamentos veterinarios inmunológicos que contengan microorganismos vivos han de someterse a la prueba de la sobredosis.

Se administrará una sobredosis del medicamento veterinario inmunológico, compuesta normalmente por diez dosis, por cada vía y cada modo recomendados de administración a animales de las categorías más sensibles de las especies de destino, a menos que esté justificado seleccionar la vía más sensible de varias similares. En el caso de los medicamentos veterinarios inmunológicos administrados por inyección, se elegirán las dosis, las vías y los modos de administración para tener en cuenta el volumen máximo que puede administrarse en cualquier punto único de inyección.

Los animales se observarán y examinarán diariamente durante un período mínimo de catorce días a partir de la última administración para detectar posibles signos de reacciones generalizadas y locales. Se registrarán otros criterios objetivos, como la temperatura rectal y mediciones de la producción.

Cuando corresponda, esos estudios incluirán exámenes detallados microscópicos y macroscópicos del lugar de la inyección, realizados tras la muerte del animal, si no se han hecho para el punto 1.

3) Seguridad de la administración repetida de una sola dosis

En el caso de los medicamentos veterinarios inmunológicos que deben administrarse más de una vez, como parte del sistema básico de administración, será preciso estudiar la administración repetida de una sola dosis para poner de manifiesto los posibles efectos adversos inducidos por dicha administración.

La prueba se llevará a cabo en las categorías más sensibles de las especies de destino (como determinadas razas o categorías de edad), utilizando cada vía y cada modo de administración recomendados.

El número de administraciones no será inferior al número máximo recomendado; en el caso de las vacunas, se tendrá en cuenta el número de administraciones para la primovacunación y la primera revacunación.

El intervalo entre administraciones puede ser más breve que el indicado en el resumen de las características del medicamento. Se justificará el intervalo elegido en relación con las condiciones de uso propuestas.

Los animales se observarán y examinarán diariamente durante un período mínimo de catorce días a partir de la última administración para detectar posibles signos de reacciones generalizadas y locales. Se registrarán otros criterios objetivos, como la temperatura rectal y mediciones de la producción.

4) Examen de la función reproductora

Se tendrá en cuenta un examen de la función reproductora cuando el medicamento veterinario inmunológico vaya a administrarse o pueda usarse en hembras gestantes o aves de puesta y cuando haya datos que sugieran que el material de partida del que deriva el producto pueda ser un factor de riesgo.

Se estudiará la función reproductora de machos y de hembras gestantes y no gestantes con la dosis recomendada y por la vía y el modo de administración más sensibles.

▼ **M1**

En el caso de medicamentos veterinarios inmunológicos que estén recomendados para hembras gestantes, el examen de la función reproductora abordará la seguridad de la administración durante todo el período de gestación o durante el período de gestación específico que refleje el uso al que esté destinado el producto.

El período de observación se ampliará hasta el parto a fin de investigar posibles efectos nocivos en la progenie, incluidos los efectos teratogénicos y abortivos.

Esos estudios podrán formar parte de los estudios de seguridad descritos en los puntos 1, 2 y 3 o de los ensayos de campo previstos en la parte IIIb.3C.

5) Examen de la función inmunitaria

Cuando el medicamento veterinario inmunológico pueda afectar negativamente a la respuesta inmunitaria del animal vacunado o su progenie, deberán realizarse estudios adecuados de la función inmunitaria.

6) Requisitos especiales para las vacunas atenuadas

1) Transmisión de la cepa vacunal

Se investigará la transmisión de la cepa vacunal desde los animales de destino vacunados hacia los no vacunados, por la vía de administración recomendada que con más probabilidad pueda dar lugar a la transmisión. Además, podrá ser necesario investigar la transmisión a especies animales no destinatarias que puedan ser muy sensibles a la cepa de la vacuna atenuada. Se proporcionará una evaluación del número de pases entre animales susceptibles de ocurrir en condiciones normales de uso y sus posibles consecuencias.

2) Distribución en el animal vacunado

Se investigará la presencia del microorganismo en las heces, orina, leche, huevos y secreciones orales, nasales y de otro tipo, según proceda. Además, podrá ser necesario realizar estudios sobre la distribución de la cepa vacunal en el cuerpo, prestando especial atención a los lugares favoritos de replicación del microorganismo. En el caso de las vacunas atenuadas contra zoonosis, en el sentido de la Directiva 2003/99/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, destinadas a animales productores de alimentos, dichos estudios tendrán particularmente en cuenta la persistencia del microorganismo en el lugar de inyección.

3) Aumento de la virulencia

El aumento de la virulencia o la reversión a la virulencia se investigará con la semilla primaria. Si no se dispone de semilla primaria en cantidad suficiente, se investigará con material procedente del pase menos atenuado utilizado para la producción. Se justificará el uso de otro pase. La vacunación inicial se realizará por la vía y el modo de administración que puedan producir con mayor probabilidad un aumento de la virulencia que apunte a la reversión a la virulencia. Se llevarán a cabo pases seriados en cinco grupos de animales de la especie de destino, salvo que esté justificado hacer más pases o que el microorganismo desaparezca antes de los animales de experimentación. Si el microorganismo no se replica adecuadamente, se llevarán a cabo tantos pases como sea posible en la especie de destino.

▼ M1

- 4) Propiedades biológicas de la cepa vacunal
- Puede ser necesario hacer otras pruebas para determinar con la mayor precisión posible las propiedades biológicas intrínsecas de la cepa vacunal (por ejemplo, el neurotropismo).

En el caso de vacunas que contengan organismos modificados genéticamente atenuados, cuando el producto de un gen foráneo se incorpore en la cepa en forma de proteína estructural, se abordará el riesgo de alteración del tropismo o la virulencia de la cepa y, si es necesario, se realizarán pruebas específicas.

- 5) Recombinación o redistribución genómica de las cepas
- Se evaluará la probabilidad de recombinación o redistribución genómica con cepas silvestres o de otro tipo y se comentarán las consecuencias de tales eventos.

- 7) Seguridad para el usuario

En esta sección se comentarán los efectos encontrados desde la parte IIIb.3A hasta la parte IIIb.3B, que se relacionarán con el tipo y grado de exposición humana al medicamento con objeto de formular las correspondientes advertencias para el usuario y demás medidas de gestión del riesgo.

La seguridad para el usuario se abordará de conformidad con las directrices pertinentes publicadas por la Agencia.

- 8) Interacciones

Si en el resumen de las características del medicamento hay una declaración de compatibilidad con otros medicamentos veterinarios, se investigará la seguridad de la asociación. Se describirán otras interacciones conocidas con medicamentos veterinarios.

IIIb.3C. Ensayos clínicos

Salvo debida justificación, los resultados de estudios preclínicos se completarán con datos de ensayos clínicos realizados con lotes representativos del proceso de fabricación descrito en la solicitud de autorización de comercialización. En los mismos ensayos clínicos pueden investigarse tanto la seguridad como la eficacia.

IIIb.3D. Evaluación del riesgo medioambiental

- 1) Se evaluará el riesgo medioambiental en busca de los posibles efectos nocivos del uso del medicamento veterinario y para determinar el riesgo de tales efectos. En la evaluación se especificará asimismo cualquier medida preventiva que pueda ser necesaria para reducir tal riesgo.

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

- a) las especies animales de destino y la utilización propuesta;
- b) la vía y el modo de administración y, en particular, el grado probable de incorporación directa del producto al ecosistema;

▼ **M1**

- c) la posibilidad de que el medicamento o sus principios activos pasen de los animales tratados al medio ambiente, y su persistencia en las excretas o las secreciones;
 - d) la eliminación de medicamentos no utilizados u otros residuos.
- 3) En el caso de cepas de vacunas atenuadas posiblemente zoonóticas, se evaluará el riesgo para las personas.
 - 4) Cuando las conclusiones de la primera fase apunten a un posible riesgo del medicamento para el medio ambiente, el solicitante pasará a la segunda fase e investigará el riesgo que podría constituir el medicamento veterinario para el medio ambiente. Cuando sea necesario, se realizarán estudios complementarios sobre las repercusiones del medicamento (en el suelo, las aguas, el aire, los sistemas acuáticos o los organismos que no sean de destino).
 - 5) En el caso de las vacunas de ADN, un problema de seguridad específico es el riesgo de migración del ADN a tejido gonadal y la potencial transferencia del ADN a la línea germinal de animales machos y hembras vacunados, con la posibilidad subsiguiente de transmisión a la descendencia. El solicitante evaluará y explicará los posibles riesgos que esos medicamentos veterinarios inmunológicos puedan plantear para la salud humana y el medio ambiente (incluidos vegetales y animales). Si se detectan posibles riesgos, se llevarán a cabo investigaciones sobre las repercusiones de la vacuna según se utilice en animales de compañía o en animales productores de alimentos, a fin de proporcionar información al respecto.

IIIb.3E. **Evaluación de los medicamentos veterinarios que contienen o consisten en organismos modificados genéticamente**

- 1) Cuando un medicamento veterinario contenga o consista en organismos modificados genéticamente, se adjuntarán también a la solicitud los documentos establecidos en el artículo 2 y en la parte C de la Directiva 2001/18/CE y en las directrices específicas sobre organismos modificados genéticamente.
- 2) Los posibles efectos adversos para la salud humana y el medio ambiente que puedan producirse mediante la transferencia de genes de organismos modificados genéticamente a otros organismos o que surjan de modificaciones genéticas se evaluarán con precisión caso por caso. Esa evaluación del riesgo medioambiental tiene como objetivo determinar y valorar posibles efectos adversos directos e indirectos, inmediatos o no, del organismo modificado genéticamente para la salud humana y el medio ambiente (incluidos vegetales y animales), y se llevará a cabo de conformidad con los principios del anexo II de la Directiva 2001/18/CE.

IIIb.3F. **Pruebas de residuos que deben incluirse en los estudios preclínicos**

- 1) En el caso de medicamentos veterinarios inmunológicos, normalmente no será necesario realizar un estudio de residuos.
- 2) Cuando los antibióticos, adyuvantes, conservantes o cualquier otro excipiente se utilicen en la fabricación de medicamentos veterinarios inmunológicos destinados a especies productoras de alimentos o se incluyan en el producto terminado, se tendrá en cuenta la posibilidad de exposición de los consumidores a residuos en los productos alimenticios procedentes de animales tratados, así como el cumplimiento de la legislación sobre los límites máximos de residuos. Se abordarán las implicaciones que su posible presencia en el medicamento terminado tenga para la seguridad de los consumidores.

▼ M1

- 3) En el caso de vacunas atenuadas para enfermedades zoonóticas bien establecidas, además de los estudios de distribución tal vez sea necesario determinar la presencia de microorganismos residuales en el lugar de la inyección. En caso necesario, habrá que investigar los efectos de tales residuos.
- 4) Se presentará una propuesta de tiempo de espera y se comentará su validez en relación con los estudios de residuos que se hayan realizado.

IIIb.4. ***Parte 4: Documentación sobre la eficacia (estudios preclínicos y ensayos clínicos)***

IIIb.4A. **Requisitos generales**

- 1) Se respetarán los siguientes requisitos generales:
 - a) los estudios de eficacia cumplirán los requisitos generales de la Farmacopea Europea; toda desviación deberá justificarse;
 - b) la persona que realice la investigación necesita definir durante el diseño del estudio el parámetro primario en el que se basará para determinar la eficacia, parámetro que no cambiará una vez terminado el estudio;
 - c) el análisis estadístico previsto se describirá detalladamente en los protocolos del estudio;
 - d) la selección de los antígenos o cepas vacunales deberá basarse en datos epizooticos;
 - e) los estudios de eficacia realizados en el laboratorio serán estudios comparativos, con animales testigo no tratados, salvo que ello no sea posible por razones de bienestar animal y que la eficacia pueda demostrarse de otro modo.
- 2) En general, los estudios preclínicos se confirmarán con ensayos realizados en condiciones de campo.

Cuando los estudios preclínicos confirmen plenamente las alegaciones formuladas en el resumen de las características del medicamento, no será necesario realizar ensayos en condiciones de campo.

Salvo debida justificación, los resultados de estudios preclínicos se completarán con datos de ensayos clínicos realizados con lotes representativos del proceso de fabricación descrito en la solicitud de autorización de comercialización. En los mismos ensayos clínicos pueden investigarse tanto la seguridad como la eficacia.

- 3) Todos los ensayos se describirán de manera pormenorizada para que las autoridades competentes puedan evaluarlos adecuadamente. Se demostrará la validez de todas las técnicas utilizadas en el ensayo.
- 4) Se indicarán todos los resultados obtenidos, tanto si son favorables como si no:
 - a) La eficacia de un medicamento veterinario inmunológico deberá demostrarse para cada categoría de especie animal de destino para la que se recomiende su uso, mediante cada vía y modo de administración recomendados y siguiendo la pauta de administración propuesta. Salvo debida justificación, el comienzo y la duración de la inmunidad se establecerán y confirmarán por datos procedentes de los ensayos.

▼ **M1**

- b) Si procede, se evaluará adecuadamente la influencia que tienen los anticuerpos adquiridos pasivamente procedentes de la madre sobre la eficacia de una vacuna cuando esta se administre a animales en una edad en la que todavía exista inmunidad procedente de la madre.
- c) Deberá demostrarse la eficacia de cada uno de los componentes de los medicamentos veterinarios inmunológicos multivalentes o asociados. Si se recomienda administrar el medicamento en asociación con otro medicamento veterinario o al mismo tiempo, será necesario demostrar la eficacia de esa asociación mediante estudios apropiados. Se describirán las interacciones conocidas con otros medicamentos veterinarios.
- d) Siempre que un medicamento forme parte de un programa de vacunación recomendado por el solicitante, deberá demostrarse el efecto de sensibilización o de recuerdo o la aportación del medicamento veterinario inmunológico a la eficacia del conjunto del programa.
- e) La dosis que debe utilizarse será la cantidad del producto que debe recomendarse para el uso, y el lote utilizado para el estudio de eficacia se tomará de un lote o lotes producidos según el proceso de fabricación descrito en la parte 2 de la solicitud.
- f) Si se trata de medicamentos veterinarios inmunológicos de diagnóstico administrados a los animales, el solicitante deberá indicar cómo hay que interpretar las reacciones al producto.
- g) Para las vacunas destinadas a diferenciar entre animales vacunados e infectados (vacunas marcadoras) cuya declaración de eficacia se base en estudios de diagnóstico *in vitro*, se proporcionarán suficientes datos de dichos estudios para poder evaluar adecuadamente lo declarado sobre las propiedades marcadoras.

IIIb.4B. Estudios preclínicos

- 1) En principio, la demostración de la eficacia deberá realizarse en condiciones de laboratorio perfectamente controladas mediante una prueba de provocación tras la administración del medicamento veterinario inmunológico al animal de destino en las condiciones de uso recomendadas. Siempre que sea posible, las condiciones en que se realiza la prueba de provocación reflejarán las condiciones naturales de la infección. Se dará información detallada de la cepa utilizada en la provocación y su pertinencia.
- 2) En el caso de las vacunas atenuadas, el medicamento utilizado para el estudio de eficacia se tomará de un lote o lotes que contengan el título o la potencia mínimos. En los demás casos, se utilizará un medicamento tomado de lotes con el contenido activo o la potencia mínimos previstos al final del período de validez, salvo justificación.
- 3) Si es posible, se especificará y documentará el mecanismo inmunitario (humoral o mediado por células, inmunoglobulinas generales o locales) que se desencadena tras la administración del medicamento veterinario inmunológico a la especie de destino por la vía de administración recomendada.
- 4) En cada estudio preclínico se hará constar lo siguiente:
 - a) un resumen;
 - b) una declaración de que se cumplen las buenas prácticas de laboratorio correspondientes a los estudios preclínicos, en su caso;

▼ **M1**

- c) la denominación del organismo que ha realizado los estudios;
- d) un protocolo experimental detallado con una descripción de los métodos, instrumentos y materiales utilizados, datos como la especie, raza o linaje de los animales, categorías de animales, su procedencia, identificación y número, condiciones de alojamiento y alimentación (especificando, entre otros aspectos, si estaban libres de patógenos específicos o de anticuerpos específicos, o la naturaleza y cantidad de cualquier aditivo de los piensos), dosis, vía, plan y fechas de administración, descripción y justificación de los métodos estadísticos utilizados;
- e) en caso de animales testigo, si han recibido un placebo o no han recibido tratamiento;
- f) en el caso de los animales tratados, si procede, si han recibido el producto en estudio u otro medicamento autorizado en la Unión;
- g) todas las observaciones generales e individuales y los resultados obtenidos (con medias y desviaciones estándar), tanto si son favorables como desfavorables. Se incluirá una descripción de los datos lo suficientemente detallada como para que puedan evaluarse críticamente con independencia de la interpretación del autor. Los datos individuales se presentarán en forma de cuadros. A modo de explicación e ilustración, los resultados podrán ir acompañados por reproducciones de registros, fotomicrografías, etc.;
- h) la naturaleza, frecuencia y duración de las reacciones adversas observadas;
- i) el número de animales cuyo estudio haya sido interrumpido antes del final, y los motivos de dicha interrupción;
- j) un análisis estadístico de los resultados, cuando lo exija el programa del estudio, y discrepancias entre los datos;
- k) aparición y curso de cualquier enfermedad intercurrente;
- l) todos los detalles relativos a los medicamentos veterinarios (distintos del producto en estudio) cuya administración haya sido necesaria durante el estudio;
- m) cualquier otra observación y desviación respecto del protocolo, y sus posibles repercusiones sobre los resultados;
- n) una presentación objetiva de los resultados obtenidos que lleve a una conclusión sobre la seguridad y la eficacia del medicamento.

IIIb.4C. Ensayos clínicos

- 1) Salvo debida justificación, los resultados de estudios preclínicos se completarán con datos de ensayos de campo realizados con lotes representativos del proceso de fabricación descrito en la solicitud de autorización de comercialización. En un mismo ensayo de campo pueden investigarse tanto la seguridad como la eficacia.
- 2) Si los estudios preclínicos no pueden demostrar la eficacia, podrá aceptarse que únicamente se realicen ensayos de campo.

▼ M1

- 3) Los datos relativos a los ensayos de campo serán lo suficientemente detallados como para que pueda hacerse un juicio objetivo. Incluirán los siguientes aspectos:
- a) un resumen;
 - b) una declaración de que se cumplen las buenas prácticas clínicas;
 - c) nombre, dirección, función y cualificación de la persona encargada de la investigación;
 - d) lugar y fecha de administración, código de identificación que pueda relacionarse con el nombre y dirección del propietario de los animales;
 - e) datos del protocolo de ensayo, con una descripción de los métodos, instrumentos y materiales utilizados, con aspectos como la vía y el modo de administración, el programa de administración, la dosis, las categorías de animales, la duración de la observación, la respuesta serológica y otros estudios realizados con los animales tras la administración;
 - f) en caso de animales testigo, si han recibido un placebo, otro medicamento, o si no han recibido tratamiento;
 - g) identificación de los animales tratados y de los animales testigo (colectiva o individual, según proceda), como especie, raza o linaje, edad, peso, sexo y estado fisiológico;
 - h) breve descripción del método de cría y alimentación, especificando la naturaleza y cantidad de cualquier aditivo de los piensos;
 - i) todos los datos relativos a las observaciones, producción de los animales y resultados (con medias y desviaciones estándar); se indicarán los datos individuales cuando los estudios y mediciones se hayan realizado individualmente;
 - j) un análisis estadístico de los resultados, cuando lo exija el programa del estudio, y discrepancias entre los datos;
 - k) todas las observaciones y resultados de los ensayos, tanto si han sido favorables como desfavorables, con una declaración completa de las observaciones y resultados de los estudios objetivos de actividad requeridos para evaluar el medicamento; habrá que especificar las técnicas utilizadas y explicar la significación de cualquier variación en los resultados;
 - l) efectos en la producción de los animales;
 - m) el número de animales cuyo ensayo haya sido interrumpido antes del final, y los motivos de dicha interrupción;
 - n) la naturaleza, frecuencia y duración de las reacciones adversas observadas;
 - o) aparición y curso de cualquier enfermedad intercurrente;

▼ **M1**

- p) todos los datos sobre otros medicamentos veterinarios (distintos del producto en estudio) que se hayan administrado bien previamente o bien simultáneamente al producto en estudio, o durante el período de observación; datos de las posibles interacciones observadas;
- q) cualquier otra observación y desviación respecto del protocolo, y sus posibles repercusiones sobre los resultados;
- r) una presentación objetiva de los resultados obtenidos que lleve a una conclusión sobre la seguridad y la eficacia del medicamento.

SECCIÓN IV

REQUISITOS RELATIVOS A SOLICITUDES ESPECÍFICAS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**IV.1. Solicitudes para medicamentos veterinarios genéricos**

- IV.1.1. Las solicitudes basadas en el artículo 18 (medicamentos veterinarios genéricos) contendrán los datos mencionados en las partes 1 y 2 de la sección II del presente anexo. De ser necesario según el artículo 18, apartado 7, incluirán una evaluación del riesgo medioambiental. Además, el expediente contendrá datos que demuestren que el medicamento tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica que el medicamento de referencia, junto con datos que demuestren la bioequivalencia con el medicamento de referencia o la justificación de por qué no se han realizado estudios al respecto, con referencia a directrices establecidas. Todas las formas farmacéuticas orales de liberación inmediata se considerarán una misma forma farmacéutica.

El planteamiento normal para los medicamentos veterinarios genéricos, en principio, no se considera apropiado en el caso de los medicamentos veterinarios biológicos (incluidos los inmunológicos), para los cuales se seguirá un planteamiento híbrido (véase la parte IV.2).

- IV.1.2. Los informes periciales críticos de la seguridad y la eficacia de los medicamentos veterinarios genéricos se centrarán particularmente en los siguientes elementos:

- a) los motivos por los que se alega la bioequivalencia;
- b) un resumen de las impurezas presentes en lotes de los principios activos y en el medicamento terminado (y, cuando proceda, los productos de descomposición que se forman en almacenamiento), junto con una evaluación de esas impurezas;
- c) una evaluación de los estudios de bioequivalencia u otra información que pueda apoyar la alegación de bioequivalencia de conformidad con las directrices pertinentes publicadas por la Agencia;
- d) datos adicionales para demostrar la equivalencia de las propiedades de seguridad y eficacia de diversas sales, ésteres o derivados de un principio activo autorizado;
- e) una revisión de la evaluación del riesgo de seguridad para el usuario centrada en las diferencias entre los medicamentos veterinarios genéricos y los de referencia (por ejemplo, la composición por lo que se refiere a los excipientes);
- f) una revisión de la evaluación del riesgo medioambiental, cuando proceda.

▼ M1

- IV.1.3. En las solicitudes para medicamentos veterinarios genéricos que contengan sustancias antimicrobianas se incluirá información sobre el nivel de resistencia, obtenida a partir de datos bibliográficos.
- IV.1.4. En el caso de medicamentos veterinarios genéricos que contengan sustancias antiparasitarias se incluirá información sobre el nivel de resistencia, obtenida a partir de datos bibliográficos.
- IV.1.5. Se dará la siguiente información adicional de los medicamentos veterinarios genéricos que vayan a administrarse por vía intramuscular, subcutánea o transdérmica:
- a) pruebas de la eliminación equivalente o diferente de los residuos del lugar de administración, que podrán consistir en estudios apropiados de eliminación de residuos;
 - b) pruebas de la tolerancia en el animal de destino en el lugar de administración, que podrán consistir en estudios apropiados de tolerancia.
- IV.2. **Solicitudes para medicamentos veterinarios híbridos**
- IV.2.1. Las solicitudes basadas en el artículo 19 (medicamentos veterinarios híbridos) se refieren a medicamentos veterinarios que son similares a un medicamento veterinario de referencia pero que no cumplen las condiciones de la definición de medicamentos genéricos.
- IV.2.2. En esas solicitudes se incluirá la información siguiente:
- a) todos los datos mencionados en las partes 1 y 2 de la sección II o de la sección III del presente anexo, según proceda;
 - b) para las partes 3 y 4 del expediente, las solicitudes de medicamentos híbridos podrán depender en parte de los resultados de los estudios apropiados de seguridad y residuos, y de los estudios preclínicos y los ensayos clínicos, de un medicamento veterinario de referencia ya autorizado, y en parte de datos nuevos. Entre los datos nuevos figurarán una evaluación del riesgo de seguridad para el usuario y una evaluación del riesgo medioambiental de conformidad con el artículo 18, apartado 7, si procede. Además, para los productos correspondientes (por ejemplo, antimicrobianos o antiparasitarios) se abordará el riesgo de aparición de resistencia, si procede.
- IV.2.3. En el caso de los medicamentos veterinarios biológicos (incluidos los inmunológicos), se proporcionará una revisión exhaustiva de comparabilidad, que abordará la parte sobre la calidad, la seguridad y la eficacia.
- IV.2.4. Cuando se haga referencia a datos procedentes de otro medicamento veterinario autorizado, se justificará el uso y la pertinencia de esos datos para el nuevo producto.
- IV.2.5. La amplitud de los datos nuevos necesarios para confirmar la seguridad y la eficacia dependerá de las características específicas del medicamento nuevo en concreto, así como de sus diferencias con el medicamento veterinario de referencia, y se determinará caso por caso. Se presentarán nuevos datos preclínicos y clínicos para el producto nuevo relativos a todos los aspectos no confirmados por el medicamento veterinario de referencia.
- IV.2.6. Si se realizan estudios nuevos con lotes de un medicamento veterinario de referencia autorizado en un tercer país, el solicitante demostrará que ese medicamento de referencia ha sido autorizado de conformidad con requisitos equivalentes a los establecidos en la Unión y que ambos medicamentos son tan similares que pueden sustituirse mutuamente en estudios preclínicos o ensayos clínicos.

▼ **M1****IV.3. Solicitudes para medicamentos veterinarios basados en la combinación de principios activos**

IV.3.1. Las solicitudes relativas a medicamentos de combinación fija con principios activos individuales que ya sean objeto de una autorización de comercialización para un medicamento veterinario en el Espacio Económico Europeo se presentarán en virtud del artículo 20.

Las relativas a medicamentos de combinación fija que contengan al menos un principio activo nuevo aún no autorizado para un medicamento veterinario en el Espacio Económico Europeo se presentarán en virtud del artículo 8.

IV.3.2. Para las solicitudes presentadas en virtud del artículo 20, se presentará un expediente completo que contenga las partes 1, 2, 3 y 4.

IV.3.3. Se incluirá una justificación científica sólida basada en principios terapéuticos válidos para la combinación de principios activos, junto con datos clínicos, con la que se demostrará la necesidad y la contribución de todos los principios activos en el momento del tratamiento.

IV.3.4. En general, se presentarán todos los datos sobre la seguridad y la eficacia para el medicamento de combinación fija y no serán necesarios datos sobre la seguridad y la eficacia para cada uno de los principios activos, excepto con objeto de aclarar sus propiedades farmacológicas individuales.

IV.3.5. Si el solicitante dispone de datos sobre la seguridad y la eficacia de un principio activo conocido con suficiente detalle, podrían facilitarse esos datos para evitar la necesidad de realizar algunos estudios con la combinación fija o de aportar información pertinente. En ese caso, también se investigará la posible interacción entre principios activos.

IV.3.6. La evaluación de la seguridad para el usuario, la evaluación del riesgo medioambiental, los estudios de eliminación de residuos y los estudios clínicos sí se llevarán a cabo con el medicamento de combinación fija.

IV.3.7. Salvo que la omisión esté justificada, se presentará un estudio de seguridad para la especie animal de destino con el producto terminado.

IV.4. Solicitudes basadas en el consentimiento informado

IV.4.1. Las solicitudes basadas en el artículo 21 se refieren a productos con una composición, una forma farmacéutica y un proceso de fabricación (incluidas las materias primas y los materiales de partida, los parámetros del proceso y los lugares de fabricación) que son idénticos a los de medicamentos veterinarios ya autorizados.

IV.4.2. El expediente de esas solicitudes solo incluirá datos en las partes 1A y 1B, como se describe en el anexo I (puntos 1 a 6.4), siempre que el titular de la autorización de comercialización del medicamento veterinario ya autorizado haya dado al solicitante su consentimiento por escrito para que haga referencia al contenido de las partes 1C, 2, 3 y 4 del expediente de dicho medicamento. En ese caso, tampoco hay necesidad de presentar informes periciales críticos de la calidad, la seguridad ni la eficacia. El solicitante presentará pruebas del consentimiento escrito junto con la solicitud.

IV.5. Solicitudes basadas en datos bibliográficos

IV.5.1. Se aplicarán las siguientes normas específicas a los medicamentos veterinarios cuyos principios activos tengan o hayan tenido un uso veterinario bien establecido en el sentido del artículo 22 y presenten una eficacia reconocida y una seguridad aceptable.

▼ **M1**

- IV.5.2. Se presentará un expediente completo (que contenga las partes 1, 2, 3 y 4). El solicitante presentará las partes 1 y 2 tal como se especifica en el presente anexo. En lo que respecta a las partes 3 y 4, para abordar la seguridad y la eficacia se presentará una bibliografía científica detallada, junto con información que demuestre la relación adecuada entre las referencias bibliográficas y el medicamento veterinario. Los datos bibliográficos tal vez deban completarse con documentación específica del medicamento, por ejemplo, evaluaciones de la seguridad para el usuario y del riesgo medioambiental, o con datos de estudios de residuos, para justificar las propuestas de tiempo de espera.
- IV.5.3. Se aplicarán las normas específicas establecidas en las partes IV.5.3.1 a IV.5.3.12 para demostrar un uso veterinario bien establecido.
- IV.5.3.1. Para demostrar un uso veterinario bien establecido de los componentes de medicamentos veterinarios, se tendrán en cuenta los factores siguientes:
- a) el período durante el cual se ha utilizado con regularidad un principio activo en la especie de destino utilizando la vía de administración y la pauta posológica propuestas;
 - b) los aspectos cuantitativos del uso de los principios activos, teniendo en cuenta en qué grado se han utilizado en la práctica, y el alcance geográfico de ese uso;
 - c) el grado de interés científico de la utilización de esos principios activos (reflejado en la bibliografía científica existente);
 - d) la coherencia de las evaluaciones científicas.
- IV.5.3.2. Pueden ser necesarios lapsos de tiempo diferentes para declarar un uso veterinario bien establecido de diversos principios activos. De todos modos, el lapso necesario para declarar que un componente de un medicamento tiene un uso veterinario bien establecido no será inferior a diez años, contados a partir de su primera utilización sistemática y documentada como medicamento veterinario en la Unión.
- IV.5.3.3. El uso veterinario no significa exclusivamente una utilización como medicamento veterinario autorizado. El uso veterinario bien establecido se refiere al uso con un fin terapéutico específico en la especie de destino.
- IV.5.3.4. Si se propone una sustancia con un uso bien establecido para indicaciones terapéuticas completamente nuevas, no será posible declarar únicamente un uso veterinario bien establecido. Se facilitarán datos adicionales sobre la nueva indicación terapéutica, junto con los estudios adecuados de seguridad y de residuos y los datos preclínicos y clínicos y, en tal caso, no será posible presentar una solicitud basada en el artículo 21.
- IV.5.3.5. La documentación publicada presentada por el solicitante será de libre acceso público y estará publicada por una fuente con buena reputación, preferiblemente sometida a revisión por pares.
- IV.5.3.6. La documentación contendrá información suficiente para permitir una evaluación independiente.

▼ **M1**

- IV.5.3.7. La documentación cubrirá todos los aspectos de la evaluación de la seguridad o de la eficacia del medicamento para la indicación propuesta en la especie de destino utilizando la vía de administración y la pauta posológica propuestas. Incluirá o hará referencia a un estudio de la bibliografía al respecto, como estudios previos y posteriores a la comercialización y bibliografía científica relativa a la experiencia, en forma de estudios epidemiológicos, en particular comparativos.
- IV.5.3.8. Deberán comunicarse todos los documentos existentes, tanto favorables como desfavorables. Respecto a las disposiciones sobre un uso veterinario bien establecido, es particularmente necesario aclarar que podrá considerarse prueba válida de la seguridad y la eficacia de un medicamento la referencia bibliográfica a otras fuentes (estudios posteriores a la comercialización, estudios epidemiológicos, etc.), y no solo los datos relacionados con pruebas y ensayos, si el solicitante explica y justifica satisfactoriamente la utilización de tales fuentes.
- IV.5.3.9. No puede considerarse que los informes públicos de evaluación o los resúmenes de libertad de información proporcionen detalles suficientes, con excepción del informe de evaluación publicado por la Agencia tras evaluar una solicitud de establecimiento de límites máximos de residuos, que puede utilizarse adecuadamente como bibliografía, en particular para las pruebas de seguridad.
- IV.5.3.10. Se prestará especial atención a los datos que falten y se justificará por qué puede afirmarse la existencia de un nivel aceptable de seguridad o eficacia pese a la ausencia de información.
- IV.5.3.11. Los informes periciales críticos relativos a la seguridad y a la eficacia explicarán la pertinencia de cualquier dato presentado referido a un medicamento distinto del que se pretende comercializar. Se deberá apreciar si el producto estudiado en la bibliografía puede relacionarse de forma satisfactoria o científica con el medicamento cuya autorización de comercialización se ha solicitado, a pesar de las diferencias existentes.
- IV.5.3.12. La experiencia posterior a la comercialización de otros productos que contengan los mismos componentes es muy importante, y los solicitantes deberán insistir especialmente en este aspecto.
- IV.6. Solicitudes para mercados limitados**
- IV.6.1. Podrá concederse una autorización de comercialización para un mercado limitado a falta de datos exhaustivos sobre la seguridad o la eficacia cuando, con arreglo a lo dispuesto en el artículo 23, el solicitante demuestre que el medicamento se destina a un mercado limitado y que el beneficio de la disponibilidad del nuevo medicamento supera el riesgo asociado a la omisión de algunos de los datos sobre seguridad o eficacia exigidos en el presente anexo.
- IV.6.2. En estas solicitudes, el solicitante presentará las partes 1 y 2 tal como se especifica en el presente anexo.
- IV.6.3. Para las partes 3 y 4 podrán omitirse algunos de los datos de seguridad o eficacia exigidos por el presente anexo. Por lo que se refiere a la amplitud de los datos sobre seguridad y eficacia que puedan omitirse, se tendrán en cuenta las directrices pertinentes publicadas por la Agencia.

▼ M1**IV.7. Solicitudes en circunstancias excepcionales**

- IV.7.1. En circunstancias excepcionales relacionadas con la sanidad animal o la salud pública, podrá concederse una autorización de comercialización de un medicamento veterinario con arreglo al artículo 25 si se cumplen determinadas obligaciones, condiciones o restricciones específicas.
- IV.7.2. Para esas solicitudes, el solicitante presentará la parte 1 como se especifica en el presente anexo, junto con una justificación de por qué el beneficio de la disponibilidad inmediata en el mercado del medicamento veterinario de que se trate supera el riesgo inherente al hecho de que no se haya facilitado determinada documentación sobre calidad, seguridad o eficacia.
- IV.7.3. En las partes 2, 3 y 4, podrán omitirse determinados datos sobre calidad, seguridad o eficacia exigidos en el presente anexo si el solicitante justifica que dichos datos no pueden facilitarse en el momento de la presentación. Con objeto de determinar los requisitos esenciales para todas esas solicitudes, se tendrán en cuenta las directrices pertinentes publicadas por la Agencia.
- IV.7.4. Podrán solicitarse estudios posteriores a la autorización como una de las condiciones para la autorización de comercialización; estos se diseñarán, llevarán a cabo, analizarán y presentarán con arreglo a los principios generales para los estudios de calidad, seguridad y eficacia establecidos en el presente anexo, y a los documentos de orientación pertinentes, según proceda en función de la cuestión que se trate en cada estudio.

SECCIÓN V**REQUISITOS RELATIVOS A SOLICITUDES DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN DE DETERMINADOS MEDICAMENTOS VETERINARIOS**

En esta sección se establecen requisitos específicos para determinados medicamentos veterinarios, relacionados con la naturaleza de los principios activos que contienen.

V.1. Medicamentos veterinarios para nuevas terapias**V.1.1. Requisitos generales**

- V.1.1.1. Dependiendo del principio activo y del mecanismo de acción, un medicamento veterinario para nuevas terapias podría entrar en cualquiera de las tres categorías de productos:
- a) medicamentos veterinarios no biológicos;
 - b) medicamentos veterinarios biológicos no inmunológicos;
 - c) medicamentos veterinarios inmunológicos.
- V.1.1.2. En general, las solicitudes de autorización de comercialización de medicamentos veterinarios para nuevas terapias, tal como se definen en el artículo 4, punto 43, cumplirán los requisitos relativos al formato y a los datos que se indican en las secciones II o III del presente anexo, según cómo se clasifique la nueva terapia. Normalmente se proporcionará un expediente completo que contenga las partes 1, 2, 3 y 4 de conformidad con los requisitos indicados en las secciones II o III y con las directrices pertinentes publicadas por la Agencia. Podrán producirse desviaciones respecto de los requisitos del presente anexo cuando esté justificado. Cuando proceda, y teniendo en cuenta las características específicas de los medicamentos para nuevas terapias, tal vez sean pertinentes requisitos adicionales para determinados tipos de medicamentos.

▼ **M1**

- V.1.1.3. Los procesos de fabricación de los medicamentos veterinarios para nuevas terapias respetarán los principios de las prácticas correctas de fabricación adaptados, cuando sea necesario, para reflejar la naturaleza específica de esos medicamentos. Se elaborarán directrices específicas para los medicamentos veterinarios para nuevas terapias a fin de reflejar adecuadamente las particularidades de su proceso de fabricación.
- V.1.1.4. En función de la naturaleza específica del medicamento para nuevas terapias, su uso podría estar asociado a riesgos específicos. Dichos riesgos se determinarán aplicando una metodología de elaboración de perfiles de riesgo que permita detectar los riesgos inherentes al medicamento específico y los factores de riesgo que contribuyen a ellos. En este contexto, se consideran riesgos los posibles efectos desfavorables atribuibles al uso del medicamento para nuevas terapias que afecten a la población de destino o al usuario, el consumidor o el medio ambiente. El análisis del riesgo puede cubrir todo el proceso. Entre los factores de riesgo que pueden tenerse en cuenta figuran el origen del material de partida (células, etc.), el mecanismo de acción en el animal (proliferación, inicio de la respuesta inmunitaria, permanencia en el organismo, etc.), el nivel de manipulación celular (por ejemplo, el proceso de fabricación), la combinación del principio activo con moléculas bioactivas o materiales estructurales, el grado de capacidad replicativa de los virus o microorganismos utilizados *in vivo*, el nivel de integración de los genes o las secuencias de ácidos nucleicos en el genoma, la funcionalidad a largo plazo, el riesgo de carcinogenicidad, los efectos colaterales y el modo de administración o de uso.
- V.1.1.5. Tras evaluar la información sobre los riesgos y los factores de riesgo detectados, se establecerá un perfil específico de cada riesgo individual asociado a un medicamento concreto, perfil que podrá utilizarse para determinar y justificar que el conjunto de datos facilitado ofrece las garantías necesarias de calidad, seguridad y eficacia y es adecuado para apoyar una solicitud de autorización de comercialización, especialmente en aquellos aspectos de los medicamentos para nuevas terapias que superan los conocimientos actuales.
- V.1.1.6. Con objeto de superar las carencias de datos o las incertidumbres en el momento de la autorización del producto, podrá estudiarse caso por caso la aplicación de medidas o estudios posteriores a la autorización. Con el fin de detectar señales tempranas o diferidas de reacciones adversas, prevenir las consecuencias clínicas de dichas reacciones y garantizar su tratamiento oportuno, y de obtener información sobre la seguridad y eficacia a largo plazo de los medicamentos veterinarios para nuevas terapias, un plan de gestión de riesgos detallará las medidas previstas para garantizar el seguimiento.
- V.1.1.7. En el caso de cualquier medicamento para nuevas terapias, en particular las consideradas como un campo emergente de la medicina veterinaria, se recomienda solicitar oportunamente el asesoramiento de la Agencia antes de presentar el expediente de autorización de comercialización para clasificar el medicamento, determinar la estructura del expediente aplicable y recibir la información pertinente sobre el conjunto de datos adicionales que pueda ser necesario para contribuir a la calidad, la seguridad y la eficacia.
- V.1.2. **Requisitos de calidad**
- V.1.2.1. En general, se presentará una descripción de la composición, el método de fabricación, la constancia de la producción, los controles de los materiales de partida, los controles aplicados durante el proceso de fabricación, los estudios del medicamento terminado, incluida la realización de una prueba de actividad o una cuantificación del principio activo, y los datos sobre la estabilidad.

▼ **M1**

V.1.2.2. Los requisitos en materia de datos para la fabricación y las pruebas de medicamentos veterinarios para nuevas terapias de origen biológico y clasificados como medicamentos biológicos o inmunológicos coincidirán, en general, con los de los medicamentos biológicos o inmunológicos (tal como se describen en la sección III del presente anexo), incluida la necesidad de efectuar una prueba de potencia pertinente. En ciertos casos tal vez se apliquen requisitos adicionales, por ejemplo, en construcciones de vector génico y celulares.

V.1.2.3. En el caso de los medicamentos veterinarios para nuevas terapias contruidos mediante síntesis química, en general se aplican los mismos requisitos de datos que para los medicamentos veterinarios no biológicos (descritos en la sección II del presente anexo). En ciertos casos tal vez se apliquen requisitos adicionales, por ejemplo, la necesidad de efectuar una prueba de potencia pertinente.

V.1.3. **Requisitos de seguridad**

V.1.3.1. Dependiendo de la naturaleza del medicamento y de su uso previsto, podrían ser pertinentes datos adicionales a fin de evaluar la seguridad para el animal de destino, el usuario, el consumidor o el medio ambiente, según se determine mediante un análisis del riesgo en cada caso.

V.1.3.2. Se tendrán en cuenta los requisitos de la Directiva 2001/18/CE cuando el propio animal tratado pueda convertirse en un organismo modificado genéticamente. Si bien la Directiva 2001/18/CE se aplica a los medicamentos terminados que contienen organismos modificados genéticamente, sigue siendo la mejor guía técnica disponible actualmente para indicar los datos necesarios. En particular, una cuestión importante es la tasa de integración del ADN en las células germinales (por lo tanto, transmisible a la descendencia) o la posible transmisión de las células modificadas genéticamente a la descendencia. También cabe señalar que este problema no es exactamente el mismo en relación con los animales de compañía y con los animales productores de alimentos (consumo humano de productos que contengan organismos modificados genéticamente).

V.1.3.3. En el caso de las sustancias destinadas a su integración en el genoma o a la edición del genoma, se realizarán los estudios adecuados para evaluar el riesgo de modificaciones no intencionadas o de mutagénesis por inserción.

V.1.4. **Requisitos de eficacia**

V.1.4.1. Los requisitos en materia de datos de eficacia difieren principalmente en función de las indicaciones de uso previstas en las especies de destino. Dependiendo de la categoría del medicamento para nuevas terapias y del uso previsto en las especies de destino, podrán serle de aplicación los requisitos de eficacia establecidos en las secciones II o III.

V.1.4.2. Las indicaciones alegadas deberán confirmarse mediante datos adecuados en las especies de destino.

V.1.5. **Requisitos de datos específicos aplicables a determinados tipos de medicamentos para nuevas terapias**

V.1.5.1. **Principios**

V.1.5.1.1. Teniendo en cuenta las especificidades de los medicamentos para nuevas terapias, puede ser adecuado aplicar determinados requisitos además de los habituales para la evaluación de la calidad, la seguridad y la eficacia.

▼ **M1**

V.1.5.1.2. En las secciones siguientes se destacan los requisitos específicos que deben tenerse en cuenta para determinados tipos de medicamentos para nuevas terapias. Esta es una lista no exhaustiva de requisitos específicos que tal vez sea necesario adaptar al medicamento para nuevas terapias de que se trate caso por caso y sobre la base de un análisis del riesgo.

V.1.5.13. En todos los casos, y especialmente en el caso de nuevas terapias que se consideran emergentes en el ámbito de la medicina veterinaria, los solicitantes deberán tener en cuenta el estado actual de los conocimientos veterinarios y las directrices científicas publicadas por la Agencia y por la Comisión, de conformidad con la sección I del presente anexo.

V.1.5.2. **Medicamentos veterinarios para terapia génica**

V.1.5.2.1. Los medicamentos para terapia génica son medicamentos veterinarios biológicos que utilizan un principio activo que contiene o consiste en un ácido nucleico recombinante utilizado en animales o administrado a estos con el fin de regular, reparar, sustituir, añadir o suprimir una secuencia genética. Su efecto terapéutico, profiláctico o diagnóstico depende directamente de la secuencia del ácido nucleico recombinante que contengan, o del producto de la expresión genética de dicha secuencia.

V.1.5.2.2. Además de los requisitos de datos establecidos en las secciones II o III, se aplicarán los requisitos siguientes:

- a) se facilitará información acerca de todos los materiales de partida utilizados para fabricar el principio activo, incluidos los productos necesarios para la modificación genética de las células y, en su caso, del cultivo y la preservación subsiguientes de las células modificadas genéticamente, tomando en consideración la posible falta de etapas de purificación;
- b) en el caso de medicamentos que utilicen un microorganismo o un virus, se facilitarán los datos sobre la modificación genética, el análisis de la secuencia, la atenuación de la virulencia, el tropismo por tipos específicos de tejidos y células, la dependencia del ciclo celular del microorganismo o virus, la patogenicidad y las características genéticas de la cepa parental;
- c) las impurezas relacionadas con el proceso y con el medicamento se describirán en las secciones pertinentes del expediente, y en especial los virus contaminantes capaces de replicarse si el vector ha sido diseñado para no ser replicativo;
- d) en el caso de plásmidos, la cuantificación de las diversas formas de plásmido se llevará a cabo a lo largo del período de validez del medicamento;
- e) en el caso de células modificadas genéticamente, deberán comprobarse sus características antes y después de la modificación genética, así como antes y después de cualquier procedimiento subsiguiente de congelación o almacenamiento. En el caso de células modificadas genéticamente, además de los requisitos específicos para medicamentos de terapia génica, se aplicarán los requisitos de calidad para medicamentos de terapia celular y de productos de ingeniería tisular;

▼ **M1**

f) es preciso considerar las inserciones no intencionadas (que den lugar, por ejemplo, a tumores o cáncer, o a disfunciones metabólicas) y la genotoxicidad y la mutagénesis por inserción (inserción de elementos genéticos y expresión de proteínas modificadoras de ADN como mediadores de efectos secundarios genotóxicos) en las especies de destino;

g) se proporcionarán estudios de transmisión de la línea germinal, salvo justificación.

V.1.5.3. Medicamentos veterinarios de medicina regenerativa, ingeniería tisular y terapia celular

V.1.5.3.1. Se considera que la medicina regenerativa abarca una amplia gama de medicamentos y terapias cuyo propósito general es restaurar las funciones. Una de ellas es la terapia celular, en la que se incluyen los productos de ingeniería tisular.

V.1.5.3.2. Los medicamentos veterinarios de terapia celular son medicamentos veterinarios biológicos que contienen o consisten en células o tejidos que han sido objeto de manipulación sustancial en su naturaleza o función, de modo que se han alterado características biológicas, funciones fisiológicas o propiedades estructurales pertinentes para el uso clínico previsto, o que contienen o consisten en células o tejidos que no están destinados a utilizarse para las mismas funciones esenciales en el receptor que en el donante. Se presentan como poseedores de propiedades para tratar, prevenir o diagnosticar una enfermedad a través de la acción farmacológica, inmunológica o metabólica de sus células o tejidos, o para regenerar, reparar o sustituir un tejido, o bien se utilizan en animales o se les administran con esos fines.

V.1.5.3.3. Además de los requisitos de datos establecidos en las secciones II o III, se aplicarán los requisitos siguientes:

a) se facilitará información resumida sobre la adquisición y los estudios de los tejidos y las células animales utilizados como materiales de partida. Si se utilizan células o tejidos no sanos como materiales de partida, deberá justificarse su uso;

b) la variabilidad potencial introducida mediante tejidos y células animales se abordará como parte de la validación del proceso de fabricación, de la caracterización del principio activo y del producto terminado, del desarrollo de ensayos, del establecimiento de especificaciones y de la estabilidad;

c) en caso de modificación genética de las células, se aplicarán los requisitos técnicos especificados para los medicamentos para terapia génica;

d) se facilitará información pertinente sobre la caracterización de la población de células o mezclas de células en cuanto a su identidad, pureza (por ejemplo, agentes extraños y contaminantes celulares), viabilidad, potencia, estudio del cariotipo, tumorigenicidad y adecuación para el uso terapéutico previsto; deberá demostrarse la estabilidad genética de dichas células;

e) se investigarán el impacto y las interacciones de cualquier componente que pueda interactuar (directamente o como resultado de la degradación o el metabolismo) con el principio activo;

▼ **M1**

- f) en el caso de que una estructura tridimensional forme parte de la función prevista, formarán parte de la caracterización de esos productos celulares el estado de diferenciación, la organización estructural y funcional de las células y, en su caso, la matriz extracelular generada.

V.1.5.4. Medicamentos veterinarios diseñados específicamente para terapia de fagos

- V.1.5.4.1. Los bacteriófagos, o fagos, son virus que dependen de bacterias hospedadoras para su proliferación y actúan de manera muy específica en determinadas cepas bacterianas. La terapia de fagos, o fago-terapia, puede utilizarse, por ejemplo, como alternativa a los antibióticos. Generalmente, los bacteriófagos consisten en un genoma, compuesto de ADN o ARN monocatenario o bicatenario, encapsulado por una cápside proteica. Debido a la diversidad de especies de destino para el tratamiento y a la especificidad de los bacteriófagos, será necesario elegir, caso por caso, la cepa de bacteriófago adecuada para la cepa bacteriana causante de cada brote de la enfermedad.

- V.1.5.4.2. La calidad y la cantidad de bacteriófagos que vayan a utilizarse en el medicamento terminado suelen ser variables. Por lo tanto, será inhabitual contar con una composición cualitativa y cuantitativa fija de bacteriófagos, ya que los fagos deben adaptarse de forma continua. Sobre esta base, es necesario establecer y mantener una reserva de cepas bacteriófagos (lo que es comparable con el planteamiento multicepas).

- V.1.5.4.3. Los bacteriófagos y los bancos de bacterias hospedadoras o de células primarias para la fabricación se producirán preferiblemente a partir de un sistema de cepas primarias. Se confirmará que el bacteriófago utilizado es lítico.

- V.1.5.4.4. La ausencia de genes de resistencia y la ausencia de genes codificadores para los factores de virulencia se mostrarán en todas las cepas primarias.

- V.1.5.4.5. La indicación será para tratamiento profiláctico, metafiláctico o terapéutico de una o varias infecciones o enfermedades infecciosas específicas. La eficacia del tratamiento está vinculada a la actividad lítica de los fagos que confiere actividad bactericida a los bacteriófagos con especificidad para la cepa bacteriana en cuestión.

- V.1.5.4.6. En el caso de los fagos modificados genéticamente, se describirá la modificación genética.

V.1.5.5. Medicamentos veterinarios generados a partir de nanotecnologías

- V.1.5.5.1. Las nanotecnologías se consideran principalmente tecnologías para generar vectores de sustancias de síntesis química, pero también pueden ser vectores de sustancias biológicas. El uso de nanopartículas puede ser una forma de controlar la administración de sustancias con baja solubilidad o compuestos tóxicos.

- V.1.5.5.2. Por «nanotecnología» se entiende el diseño, la caracterización y la producción de nanomateriales controlando su forma y tamaño a nanoescala (hasta unos 100 nm).

- V.1.5.5.3. Se considera que las «nanopartículas» tienen dos o más dimensiones a nanoescala.

- V.1.5.5.4. En el ámbito veterinario, las nanopartículas para el sistema de administración de medicamentos son importantes en calidad de «medicamentos generados a partir de nanotecnologías»: las nanopartículas se conjugan con sustancias para cambiar sus propiedades farmacocinéticas o farmacodinámicas. Es preferible que los medicamentos de ARN mensajero (ARNm) estén encapsulados en sistema de administración por nanopartículas.

▼ **M1**

V.1.5.5.5. Además de los requisitos de datos de calidad establecidos en las secciones II o III, se aplicarán los requisitos siguientes:

- a) se determinará la granulometría de las partículas;
- b) se utilizará un ensayo *in vitro* adecuado para su función y su posible capacidad de administración (si se utiliza como sistema de administración del medicamento).

V.1.5.5.6. Por lo que se refiere a la seguridad, el uso de nanopartículas para la administración de medicamentos puede introducir peligros distintos de los convencionales provocados por las sustancias químicas en las matrices clásicas de administración. Por lo tanto, se tendrán en cuenta los aspectos siguientes en relación con la seguridad:

- a) Las nanopartículas para la administración de medicamentos podrían influir en la toxicidad del medicamento. La toxicidad del principio activo es fundamental para el medicamento, pero también se tendrá en cuenta la toxicidad de las nanopartículas para la administración, ya que pueden introducir riesgos específicos (aglomerados, citotoxicidad), transmitir impurezas por adsorción, generar materiales tóxicos por degradación o solubilización, o transferirse a través de barreras fisiológicas (hematoencefálica, placentaria, membranas celulares y nucleares, etc.). En este contexto:
 - i) cuando se atraviesen barreras fisiológicas, se investigará el impacto de las nanopartículas para la administración del medicamento en los órganos correspondientes;
 - ii) se investigará el impacto de los aglomerados en los diferentes órganos diana, prestando especial atención al riesgo de embolia en los vasos sanguíneos más pequeños;
 - iii) los problemas de seguridad de las nanopartículas para la administración de medicamentos pueden estar relacionados con un efecto acumulativo, un perfil de degradación o persistencia en el organismo con efectos negativos para las funciones de los órganos diana;
 - iv) los problemas de seguridad también podrían percibirse a nivel celular. Es posible que las células no siempre sean capaces de eliminar las nanopartículas transmitidas a través de la membrana celular, lo que daría lugar a citotoxicidad, especialmente por la inducción de una agresión oxidativa. Los análisis toxicológicos que se lleven a cabo podrán evaluar esta citotoxicidad y los aspectos conexos, como la generación de radicales libres tóxicos y la biopersistencia.
- b) El perfil toxicológico de los principios activos contenidos en las nanopartículas para la administración del medicamento puede variar, ya que la distribución puede ser diferente en los diversos órganos internos (diferencias de solubilidad en matrices biológicas) o por la posibilidad de que crucen inesperadamente diversas barreras biológicas dentro del organismo, como la encefálica.
- c) Los efectos secundarios relacionados con los principios activos pueden intensificarse cuando se administran por nanopartículas.

▼ **M1**

d) Ya se han detectado problemas de inmunoseguridad, como inmunotoxicidad (lesión directa de las células inmunitarias), inmunosupresión, inmunomodulación (como activación del complemento, inflamación, activación de la inmunidad innata o inmunidad adaptativa) para los nanomedicamentos.

e) Se examinará la capacidad de las nanopartículas para generar reacciones inflamatorias o alérgicas. La capacidad de penetrar en el torrente sanguíneo e inducir reacciones inflamatorias puede dar lugar a coagulación intravascular diseminada o fibrinólisis, con consecuencias adicionales como la trombosis. Por lo tanto, se comprobará la hemocompatibilidad de las nanopartículas.

V.1.5.6. Medicamentos de terapia de ARN de antisentido y de terapia de interferencia por ARN

V.1.5.6.1. Los medicamentos de terapia de antisentido y de terapia de interferencia pueden generarse mediante síntesis o mediante técnicas recombinantes.

V.1.5.6.2. El ARN de antisentido es un ARN monocatenario que es complementario a un ARN mensajero codificante de proteínas con el que se hibrida, bloqueando así su traducción en proteína.

V.1.5.6.3. La interferencia por ARN (iARN) es un proceso biológico en el que las moléculas de ARN inhiben la expresión o la traducción de un gen mediante la neutralización de las moléculas de ARNm diana.

V.1.5.6.4. Además de los requisitos de datos establecidos en las secciones II o III, se aplicarán los requisitos siguientes:

a) debe establecerse la cantidad mínima de segmentos de ARN por volumen como parte de las pruebas de control del producto terminado, junto con la confirmación de que los segmentos de ARN presentan la secuencia correcta;

b) en el caso de determinados productos de terapia de antisentido contemplados en la sección II del presente anexo, tal vez sea necesario un bioanálisis de potencia para el estudio de liberación;

c) los estudios de estabilidad incluirán una prueba que permita controlar la tasa de degradación de los segmentos de ARN a lo largo del tiempo;

d) en el caso de medicamentos para terapia de ARN de antisentido, se abordarán los posibles efectos nocivos debidos a la fijación a la diana o no, así como los posibles efectos nocivos no relacionados con el antisentido debidos, por ejemplo, a la acumulación, las respuestas proinflamatorias y la fijación aptamérica;

e) en el caso de medicamentos para terapia de iARN, se abordarán los posibles efectos nocivos de interferencias no intencionadas (debido a la cadena de iARN positiva), así como la posibilidad de traspasar la barrera hematoencefálica y causar trastornos en el sistema nervioso central;

f) en el caso de los medicamentos para terapia de ARN de antisentido y para terapia de interferencia por ARN destinados a la terapia génica, se tendrán en cuenta los requisitos para los medicamentos veterinarios para terapia génica.

▼ **M1****V.2. Archivo maestro de antígenos vacunales**

No obstante lo dispuesto en la sección IIIb, parte 2, para determinados medicamentos veterinarios inmunológicos se introduce el concepto de archivo maestro de antígenos vacunales.

V.2.1. Principios

V.2.1.1. A efectos del presente anexo, se entiende por «archivo maestro de antígenos vacunales» una parte independiente del expediente de solicitud de autorización de comercialización de una vacuna, en la que figura toda la información pertinente sobre la calidad de cada uno de los principios activos que forman parte del medicamento veterinario. La parte independiente podrá ser común a una o varias vacunas monovalentes o combinadas presentadas por el mismo solicitante o titular de autorización de comercialización.

V.2.1.2. El uso de los archivos maestros de antígenos vacunales es opcional. En el caso de las vacunas combinadas, se especificará el antígeno o los antígenos vacunales que se deben incluir en el archivo maestro y se exigirá un archivo maestro para cada vacuna.

V.2.1.3. La presentación y aprobación de un archivo maestro de antígenos vacunales se ajustará a las directrices pertinentes publicadas por la Agencia.

V.2.2. Contenido

El expediente del archivo maestro de antígenos vacunales contendrá la información de las partes V.2.2.1 a V.2.3.3 extraída de las secciones pertinentes de la parte 1 (Resumen del expediente) y la parte 2 (Documentación sobre calidad), tal como se establece en la sección IIIb del presente anexo:

V.2.2.1. Resumen del expediente (parte 1)

Se indicarán el nombre y la dirección del fabricante o fabricantes y los lugares que intervienen en las diferentes fases de fabricación y control del principio activo, y se adjuntarán copias de las autorizaciones de fabricación correspondientes.

V.2.2.2. Datos cualitativos y cuantitativos de los componentes (parte 2.A)

Se indicará la denominación completa y exacta del principio activo (por ejemplo, cepa vírica o bacteriana, antígeno), tal como se mencione en los productos terminados. Se facilitará información sobre el desarrollo farmacéutico pertinente para el principio activo.

V.2.2.3. Descripción del método de fabricación (parte 2.B)

Se facilitará la descripción del método de fabricación del principio activo, incluida la validación de las etapas clave del proceso de producción, y se justificará, si procede, el almacenamiento intermedio propuesto. En el caso de vacunas inactivadas, se facilitarán los datos relativos a la inactivación del principio activo, incluida la validación del proceso de inactivación.

V.2.2.4. Producción y control de los materiales de partida (parte 2.C)

V.2.2.4.1. Se aplicarán los requisitos estándar descritos en la sección IIIb.2C que sean pertinentes para el principio activo.

V.2.2.4.2. Se facilitará información sobre el principio activo (por ejemplo, cepa vírica o bacteriana), los sustratos (células, medio de cultivo) y todas las materias primas (incluidas o no en la farmacopea, biológicas o no) que se hayan utilizado en la producción del principio activo.

▼ **M1**

- V.2.2.4.3. El expediente incluirá las especificaciones, información sobre los procesos realizados y sobre los estudios que se realizarán para el control de calidad de todos los lotes de materiales de partida y los resultados en un lote para todos los componentes utilizados.
- V.2.2.4.4. Cuando proceda, se facilitará una evaluación del riesgo de encefalopatías espongiformes transmisibles (EET) y de agentes extraños (EA). Cabe señalar que, en la evaluación del riesgo de EET y EA, se tendrán en cuenta las especies de destino indicadas para los productos terminados en referencia al archivo maestro de antígenos vacunales. Las advertencias o restricciones de uso pueden introducirse en el archivo maestro de antígenos vacunales en función de la información presentada y pueden atenuarse durante el análisis del riesgo del producto terminado.
- V.2.2.4.5. Si el principio activo se obtiene mediante técnicas recombinantes, se facilitarán todos los datos correspondientes sobre los virus o bacterias modificados genéticamente.
- V.2.2.5. Pruebas de control efectuadas durante el proceso de fabricación (parte 2.D)
- Se aplicarán los requisitos estándar descritos en la sección IIIb.2D a las pruebas de control efectuadas durante el proceso de fabricación del principio activo, incluida la validación de las pruebas de control claves y, si procede, del almacenamiento intermedio propuesto (antes de la mezcla).
- V.2.2.6. Constancia entre lotes (parte 2.F)
- Se aplicarán los requisitos estándar descritos en la sección IIIb.2F para demostrar la constancia en la fabricación del antígeno.
- V.2.2.7. Estabilidad (parte 2.G)
- Se aplicarán los requisitos estándar descritos en la sección IIIb.2G para demostrar la estabilidad del antígeno y, cuando proceda, del almacenamiento intermedio.
- V.2.3. Evaluación y certificación
- V.2.3.1. En el caso de las vacunas que contengan nuevos antígenos vacunales para los cuales no exista ya un archivo maestro de antígenos vacunales, el solicitante presentará a la Agencia un expediente completo de solicitud de autorización de comercialización que incluya todos los archivos maestros correspondientes a cada uno de los antígenos vacunales para los que esté previsto utilizar el archivo maestro. La Agencia realizará una evaluación científica y técnica de cada archivo maestro de antígenos vacunales. La evaluación positiva supondrá la expedición de un certificado de cumplimiento de la legislación de la Unión relativo a cada archivo maestro de antígenos vacunales, que irá acompañado del informe de evaluación. El certificado tendrá validez en toda la Unión.
- V.2.3.2. La parte V.2.3.1 se aplicará también a todas las vacunas que consistan en una nueva combinación de antígenos vacunales, independientemente de si uno o varios de esos antígenos forman parte de vacunas ya autorizadas en la Unión.
- V.2.3.3. Toda alteración en el contenido de un archivo maestro de antígenos vacunales para una vacuna autorizada en la Unión estará sujeta a una evaluación científica y técnica llevada a cabo por la Agencia. En caso de evaluación positiva, la Agencia expedirá un certificado de cumplimiento de la legislación de la Unión relativo a ese archivo maestro de antígenos vacunales. El certificado tendrá validez en toda la Unión.

▼ M1**V.3. Expediente multicepas**

V.3.1. No obstante lo dispuesto en la sección IIIb, parte 2, para ciertos medicamentos veterinarios inmunológicos se introduce el concepto de presentación de un expediente multicepas.

V.3.2. Un expediente multicepas es un solo expediente que contiene los datos pertinentes para una evaluación científica única y exhaustiva de las diferentes opciones de cepas o combinaciones de cepas, evaluación que permitirá autorizar vacunas inactivadas contra virus o bacterias con variabilidad antigénica para las cuales, a fin de garantizar su eficacia respecto a la situación epidemiológica sobre el terreno, sea necesario efectuar cambios rápidos o frecuentes en la composición de las formulaciones vacunales. En función de la situación epidemiológica en la cual se prevea utilizar la vacuna, podrían seleccionarse varias cepas de entre las incluidas en el expediente para formular un producto final.

V.3.3. Cada expediente multicepas solo es aplicable a una especie vírica, un género de bacterias o un vector para una enfermedad dada; en el contexto de un expediente multicepas no podrán aprobarse mezclas de diversos virus pertenecientes a distintas familias, géneros o especies, ni de bacterias pertenecientes a diferentes familias o géneros.

V.3.4. En el caso de nuevas solicitudes de autorización de comercialización con expediente multicepas cuando no exista aún ninguna vacuna multicepas autorizada para un virus, una bacteria o una enfermedad determinados, la Agencia deberá confirmar que se cumplen los requisitos para el planteamiento del expediente multicepas antes de que se presente la solicitud.

V.3.5. La presentación de expedientes multicepas se ajustará a las directrices pertinentes publicadas por la Agencia.

V.4. Tecnología de plataforma vacunal**V.4.1. Principios**

V.4.1.1. La tecnología de plataforma vacunal es una colección de tecnologías que tienen en común el uso de un vector o transportador «truncal» que se modifica con un antígeno o un conjunto de antígenos diferentes para cada vacuna derivada de la plataforma. Esto incluye, entre otras cosas, plataformas basadas en proteínas (partículas similares a virus), plataformas de vacunas de ADN, plataformas basadas en el ARNm, replicones (ARN autorreplicante) y vacunas con vector vírico y bacteriano.

V.4.1.2. Se considera que las solicitudes de autorización de comercialización de medicamentos veterinarios inmunológicos fabricados con tecnologías de plataforma vacunal pueden cumplir los requisitos para la presentación de un conjunto reducido de datos. Se exige un expediente completo para el primer medicamento de un fabricante que esté basado en una tecnología de plataforma concreta para una especie de destino concreta. En el momento de la presentación del primer expediente (completo) basado en esa tecnología de plataforma, el solicitante podrá presentar paralelamente un «archivo maestro de tecnología de plataforma» que incluya todos los datos relativos a la plataforma sobre los que se tenga una certeza científica razonable de que permanecerán inalterados, independientemente de los antígenos o los genes de interés que se añadan a la plataforma. La naturaleza de los datos que se incluyan en el archivo maestro de tecnología de plataforma dependerá del tipo de plataforma.

V.4.1.3. Una vez certificado un archivo maestro de tecnología de plataforma, dicho certificado podrá utilizarse como demostración del cumplimiento de los requisitos de datos pertinentes en solicitudes de autorización de comercialización posteriores basadas en la misma plataforma y destinadas a la misma especie de destino.

▼ M1**V.4.2. Evaluación y certificación**

V.4.2.1. La presentación de archivos maestros de tecnología de plataforma se ajustará a las directrices pertinentes publicadas por la Agencia. La Agencia realizará una evaluación científica y técnica del archivo maestro de tecnología de plataforma. La evaluación positiva supondrá la expedición de un certificado de cumplimiento de la legislación de la Unión relativo a cada archivo maestro de tecnología de plataforma, que irá acompañado del informe de evaluación. El certificado tendrá validez en toda la Unión.

V.4.2.2. Toda alteración en el contenido de un archivo maestro de tecnología de plataforma para una vacuna autorizada en la Unión estará sujeta a una evaluación científica y técnica llevada a cabo por la Agencia.

V.4.2.3. En caso de evaluación positiva, la Agencia expedirá un certificado de cumplimiento de la legislación de la Unión relativo a ese archivo maestro de tecnología de plataforma.

V.5. Medicamentos veterinarios homeopáticos autorizados**V.5.1 Calidad (parte 2)**

Lo dispuesto en la sección II.2., parte 2, se aplicará a los documentos presentados para la autorización de los medicamentos veterinarios homeopáticos contemplados en el artículo 85, apartado 2, con las modificaciones siguientes.

V.5.2 Terminología

La denominación latina de la cepa homeopática descrita en el expediente de solicitud de autorización de comercialización deberá ser acorde con la denominación latina de la Farmacopea Europea o, en su ausencia, de una farmacopea oficial de un Estado miembro. Se indicarán, en su caso, los nombres tradicionales usados en cada Estado miembro.

V.5.3 Control de los materiales de partida

Los datos y documentos sobre todos los materiales de partida utilizados, incluidas todas las materias primas y los productos intermedios hasta la dilución final que haya de incorporarse al medicamento veterinario homeopático terminado autorizado, que se adjunten a la solicitud se completarán con datos adicionales sobre la cepa homeopática.

Los requisitos generales de calidad se aplicarán a todos los materiales de partida y materias primas, así como a los pasos intermedios del proceso de fabricación hasta la dilución final que haya de incorporarse al medicamento homeopático terminado. Cuando haya un componente tóxico, su presencia en la dilución final debe controlarse, si es posible. Cuando esto no sea posible por lo elevado de la dilución, el componente tóxico deberá controlarse en una fase previa. Se describirá pormenorizadamente cada paso del proceso de fabricación, desde los materiales de partida hasta la dilución final que haya de incorporarse al producto terminado.

Cuando se realicen diluciones, estos pasos de dilución se harán de acuerdo con los métodos de fabricación homeopática establecidos en la correspondiente monografía de la Farmacopea Europea o, en su defecto, de una farmacopea oficial de un Estado miembro.

▼ M1**V.5.4 Pruebas de control del medicamento terminado**

Los requisitos generales de calidad se aplicarán a los medicamentos veterinarios homeopáticos terminados. Cualquier excepción habrá de ser debidamente justificada por el solicitante.

Se efectuará la identificación y determinación cuantitativa de todos los componentes pertinentes desde un punto de vista toxicológico. Si se justifica que no es posible la identificación o determinación de todos los componentes pertinentes desde un punto de vista toxicológico (por ejemplo, dada su dilución en el medicamento terminado), la calidad se demostrará mediante la validación completa del proceso de fabricación y dilución.

V.5.5 Estudios de estabilidad

Tendrá que demostrarse la estabilidad del medicamento terminado. Los datos de estabilidad de las cepas homeopáticas son generalmente transferibles a sus diluciones o potenciaciones. Si no es posible la identificación o determinación cuantitativa del principio activo dado el grado de dilución, podrán considerarse los datos de estabilidad de la forma farmacéutica.

V.5.6. Documentación relativa a la seguridad (parte 3)

La parte 3 se aplicará a los medicamentos veterinarios homeopáticos mencionados en el artículo 4, apartado 10, del presente Reglamento con la especificación siguiente, sin perjuicio de lo dispuesto en el Reglamento (UE) n.º 37/2010 de la Comisión⁽⁷⁾ relativo a las sustancias farmacológicamente activas y su clasificación por lo que se refiere a los límites máximos de residuos en los productos alimenticios de origen animal.

Se justificará la ausencia de cualquier dato, por ejemplo, se indicará cómo se demuestra un grado aceptable de seguridad pese a la ausencia de determinados estudios.

⁽⁷⁾ Reglamento (UE) n.º 37/2010 de la Comisión, de 22 de diciembre de 2009, relativo a las sustancias farmacológicamente activas y su clasificación por lo que se refiere a los límites máximos de residuos en los productos alimenticios de origen animal (DO L 15 de 20.1.2010, p. 1).



ANEXO III

**LISTA DE LAS OBLIGACIONES CONTEMPLADAS EN EL ARTÍCULO
136, APARTADO 1**

- 1) La obligación, como solicitante, de proporcionar información exacta y la documentación a que se refiere el artículo 6, apartado 4.
- 2) La obligación de proporcionar, en una solicitud presentada de conformidad con el artículo 62, los datos mencionados en el apartado 2, letra b), de dicho artículo.
- 3) La obligación de cumplir con las condiciones contempladas en los artículos 23 y 25.
- 4) La obligación de cumplir con las condiciones incluidas en la autorización de comercialización del medicamento veterinario, según lo dispuesto en el artículo 36, apartado 1.
- 5) La obligación de introducir toda modificación necesaria en los términos de la autorización de comercialización a fin de recoger los avances técnicos y científicos y permitir la fabricación y verificación del medicamento veterinario mediante métodos científicos generalmente aceptados, según lo dispuesto en el artículo 58, apartado 3.
- 6) La obligación de mantener actualizado el resumen de las características del medicamento, del prospecto y del etiquetado con los conocimientos científicos más recientes, según lo dispuesto en el artículo 58, apartado 4.
- 7) La obligación de registrar en la base de datos sobre medicamentos las fechas en que sus medicamentos veterinarios autorizados son introducidos en el mercado e información sobre la disponibilidad de cada medicamento veterinario en cada Estado miembro de que se trate y, en su caso, las fechas de cualquier suspensión o revocación de las autorizaciones de comercialización en cuestión, así como los datos relativos al volumen de ventas del medicamento, según lo dispuesto en el artículo 58, apartados 6 y 11, respectivamente.
- 8) La obligación de presentar dentro del plazo señalado, a petición de una autoridad competente o de la Agencia, todos los datos que demuestren que la relación beneficio-riesgo sigue siendo positiva, según lo dispuesto en el artículo 58, apartado 9.
- 9) La obligación de comunicar toda nueva información que pueda exigir una modificación de los términos de la autorización de comercialización y obligación de notificar toda prohibición o restricción que impongan las autoridades competentes de cualquier país en el que se comercialice el medicamento veterinario o cualquier otro extremo que pueda influir en la evaluación del riesgo o del beneficio del medicamento, según lo dispuesto en el artículo 58, apartado 10.
- 10) La obligación de introducir en el mercado el medicamento veterinario respetando el contenido del resumen de las características del medicamento y el etiquetado y el prospecto que figuran en la autorización de comercialización.
- 11) La obligación de registrar cualquier sospecha de acontecimiento adverso, y de informar al respecto, en relación con sus medicamentos veterinarios, de conformidad con el artículo 76, apartado 2.
- 12) La obligación de recoger datos específicos de farmacovigilancia además de los datos enumerados en el artículo 73, apartado 2, y realizar estudios de supervisión posteriores a la comercialización, de conformidad con el artículo 76, apartado 3.
- 13) La obligación de garantizar que los comunicados públicos sobre cuestiones de farmacovigilancia se presentan de manera objetiva y no engañosa, y que se comunican a la Agencia, de conformidad con el artículo 77, apartado 11.
- 14) La obligación de gestionar un sistema de farmacovigilancia que permita llevar a cabo las tareas en este ámbito, incluido el mantenimiento de un archivo maestro de farmacovigilancia, de conformidad con el artículo 77.

▼B

- 15) La obligación de presentar, a petición de la Agencia, una copia de ese archivo maestro de farmacovigilancia, según lo dispuesto en el artículo 79, apartado 6.
- 16) La obligación de llevar a cabo un proceso de gestión de señales y registrar los resultados de dicho proceso, de conformidad con el artículo 81, apartados 1 y 2.
- 17) La obligación de facilitar a la Agencia toda la información disponible relativa a la remisión en interés de la Unión a que se refiere el artículo 82, apartado 3.



ANEXO IV

TABLA DE CORRESPONDENCIAS

Directiva 2001/82/EC	Presente Reglamento
<i>Artículo 1</i>	<i>Artículo 4</i>
Artículo 2, apartado 1	Artículo 2, apartado 1
Artículo 2, apartado 2	<i>Artículo 3</i>
Artículo 2, apartado 3	Artículo 2, apartados 2, 3 y 4
<i>Artículo 3</i>	Artículo 2, apartado 4
Artículo 4, apartado 2	Artículo 5, apartado 6
<i>Artículo 5</i>	<i>Artículo 5</i>
Artículo 5, apartado 1, segunda frase	Artículo 38, apartado 3
Artículo 5, apartado 2	Artículo 58, apartado 1
Artículo 6, apartados 1 y 2	Artículo 8, apartado 3
Artículo 6, apartado 3	Artículo 8, apartado 4
<i>Artículo 7</i>	<i>Artículo 116</i>
<i>Artículo 8</i>	<i>Artículo 116</i>
Artículo 8, tercera frase	
Artículo 9	<i>Artículo 9</i>
<i>Artículo 10</i>	<i>Artículo 112</i>
<i>Artículo 11</i>	Artículos 113, 114 y 115
Artículo 12	<i>Artículo 8</i>
Artículo 13, apartado 1	<i>Artículo 18</i>
Artículo 13, apartado 2	Artículo 4, apartados 8 y 9
Artículo 13, apartados 3 y 4	<i>Artículo 19</i>
Artículo 13, apartado 5	Artículos 38, 39 y 40
Artículo 13, apartado 6	<i>Artículo 41</i>
<i>Artículo 13 bis</i>	<i>Artículo 22</i>
<i>Artículo 13 ter</i>	<i>Artículo 20</i>
<i>Artículo 13 quater</i>	<i>Artículo 21</i>
<i>Artículo 14</i>	<i>Artículo 35</i>
<i>Artículo 16</i>	<i>Artículo 85</i>
<i>Artículo 17</i>	<i>Artículo 86</i>
<i>Artículo 18</i>	<i>Artículo 87</i>
<i>Artículo 19</i>	<i>Artículo 85</i>
<i>Artículo 20</i>	<i>Artículo 85</i>
Artículo 21, apartado 1	<i>Artículo 47</i>
Artículo 21, apartado 2	<i>Artículo 46</i>
<i>Artículo 22</i>	<i>Artículo 48</i>



Directiva 2001/82/EC	Presente Reglamento
<i>Artículo 23</i>	Artículos 28 y 29
<i>Artículo 24</i>	<i>Artículo 30</i>
Artículo 25	<i>Artículo 33</i>
Artículo 26, apartado 3	Artículos 25 y 26
<i>Artículo 27</i>	<i>Artículo 58</i>
<i>Artículo 27 bis</i>	Artículo 58, apartado 6
<i>Artículo 27 ter</i>	<i>Artículo 60</i>
<i>Artículo 28</i>	Artículo 5, apartado 2
Artículo 30	<i>Artículo 37</i>
<i>Artículo 31</i>	Artículos 142 y 143
<i>Artículo 32</i>	Artículos 49 y 52
<i>Artículo 33</i>	<i>Artículo 54</i>
<i>Artículo 35</i>	<i>Artículo 82</i>
Artículo 36	<i>Artículo 83</i>
<i>Artículo 37</i>	<i>Artículo 84</i>
<i>Artículo 38</i>	<i>Artículo 84</i>
<i>Artículo 39</i>	<i>Artículo 60</i>
<i>Artículo 40</i>	<i>Artículo 129</i>
<i>Artículo 44</i>	<i>Artículo 88</i>
<i>Artículo 45</i>	<i>Artículo 89</i>
<i>Artículo 46</i>	<i>Artículo 90</i>
<i>Artículo 47</i>	<i>Artículo 90</i>
<i>Artículo 48</i>	<i>Artículo 92</i>
<i>Artículo 49</i>	<i>Artículo 90</i>
<i>Artículo 50</i>	Artículos 93 y 96
<i>Artículo 50 bis</i>	<i>Artículo 95</i>
<i>Artículo 51</i>	<i>Artículo 89</i>
<i>Artículo 52</i>	<i>Artículo 97</i>
<i>Artículo 53</i>	<i>Artículo 97</i>
<i>Artículo 55</i>	<i>Artículo 97</i>
<i>Artículo 56</i>	<i>Artículo 97</i>
<i>Artículo 58</i>	Artículos 10 y 11
<i>Artículo 59</i>	<i>Artículo 12</i>
<i>Artículo 60</i>	Artículo 11, apartado 4
<i>Artículo 61</i>	<i>Artículo 14</i>
<i>Artículo 64</i>	<i>Artículo 16</i>
Artículo 65	Artículos 99 y 100
Artículo 66	<i>Artículo 103</i>



Directiva 2001/82/EC	Presente Reglamento
<i>Artículo 67</i>	Artículo 34
<i>Artículo 68</i>	<i>Artículo 103</i>
<i>Artículo 69</i>	<i>Artículo 108</i>
<i>Artículo 70</i>	<i>Artículo 111</i>
<i>Artículo 71</i>	<i>Artículo 110</i>
<i>Artículo 72</i>	<i>Artículo 73</i>
Artículo 73	Artículos 73 y 74
<i>Artículo 74</i>	<i>Artículo 78</i>
<i>Artículo 75</i>	<i>Artículo 77</i>
<i>Artículo 76</i>	<i>Artículo 79</i>
Artículo 78, apartado 2	<i>Artículo 130</i>
<i>Artículo 80</i>	<i>Artículo 123</i>
<i>Artículo 81</i>	<i>Artículo 127</i>
<i>Artículo 82</i>	<i>Artículo 128</i>
<i>Artículo 83</i>	Artículos 129 y 130
<i>Artículo 84</i>	<i>Artículo 134</i>
Artículo 85, apartados 1 y 2	<i>Artículo 133</i>
Artículo 85, apartado 3	Artículos 119 y 120
<i>Artículo 87</i>	Artículo 79, apartado 2
<i>Artículo 88</i>	<i>Artículo 146</i>
<i>Artículo 89</i>	<i>Artículo 145</i>
<i>Artículo 90</i>	<i>Artículo 137</i>
<i>Artículo 93</i>	<i>Artículo 98</i>
<i>Artículo 95</i>	Artículo 9, apartado 2
<i>Artículo 95 bis</i>	<i>Artículo 117</i>