



COMISIÓN
EUROPEA

Bruselas, 10.9.2014
COM(2014) 558 final

ANNEXES 1 to 4

ANEXOS

de la propuesta de

REGLAMENTO DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO

sobre los medicamentos veterinarios

{ SWD(2014) 273 final }

{ SWD(2014) 274 final }

ANEXOS
de la propuesta de
REGLAMENTO DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO
sobre los medicamentos veterinarios

ANEXO I

Información administrativa contemplada en el artículo 7, apartado 1, letra a)

1. Solicitante

- 1.1. Nombre o razón social y domicilio o sede social de la persona responsable de la introducción del medicamento en el mercado
- 1.2. Nombre y dirección del fabricante o fabricantes
- 1.3. Nombre y dirección de las instalaciones que intervienen en las distintas fases de la fabricación
- 1.4. Nombre y dirección del importador, si procede

2. Identificación del medicamento veterinario

- 2.1. Denominación propuesta del medicamento veterinario
- 2.2. Principios activos
- 2.3. Potencia
- 2.4. Forma farmacéutica
- 2.5. Vía de administración
- 2.6. Método de administración
- 2.7. Especies destinatarias

3. Información sobre la fabricación y farmacovigilancia

- 3.1. Prueba de autorización de fabricación
- 3.2. Identificador o número de referencia del archivo maestro del sistema de farmacovigilancia

4. Información sobre el medicamento

- 4.1. Proyecto de resumen de las características del producto, de conformidad con el artículo 30
- 4.2. Descripción de la presentación final del medicamento, incluidos el embalaje y el etiquetado

4.3. Borrador de la información que deba facilitarse en el embalaje inmediato, el embalaje exterior y el prospecto, de conformidad con los artículos 9 a 14 del presente Reglamento

5. Otros datos

5.1. Lista de países en los que se ha concedido una autorización de comercialización para el medicamento veterinario

5.2. Copias de todos los resúmenes de características del producto incluidos en los términos de las autorizaciones de comercialización concedidas por los Estados miembros, si procede

5.3. Lista de países en que se haya presentado la solicitud o en los que haya sido rechazada

5.4. Lista de países en los que el medicamento veterinario vaya a ser introducido en el mercado, si procede

5.5. Informes periciales críticos en materia de calidad, seguridad y eficacia

ANEXO II

Requisitos técnicos contemplados en el artículo 7, apartado 1, letra b)

PARTE 1. Requisitos técnicos aplicables a los medicamentos veterinarios no biológicos

1.1. INTRODUCCIÓN

La documentación técnica debe incluir una descripción completa y detallada de las pruebas, estudios y ensayos realizados o previstos, incluidos los métodos utilizados. Los datos serán pertinentes y de calidad suficiente para demostrar la calidad, la seguridad y la eficacia del medicamento veterinario.

Los datos serán suficientes para determinar:

- la dosis del medicamento para las diferentes especies animales, su forma farmacéutica, método y vía de administración y su tiempo de conservación;
- las medidas de precaución y seguridad que deban tomarse al almacenar el medicamento veterinario, al administrarlo a los animales y al eliminar los desechos, junto con una indicación de los riesgos que el medicamento pueda representar para el medio ambiente, la salud pública y la sanidad animal;
- el tiempo de espera en el caso de los medicamentos administrados a especies destinadas a la producción de alimentos;
- las indicaciones terapéuticas, contraindicaciones y acontecimientos adversos.

La solicitud contendrá una descripción de los métodos de ensayo utilizados por el fabricante, los resultados de las pruebas farmacéuticas (físicoquímicas, biológicas o microbiológicas) y de inocuidad, incluidos los ensayos de evaluación de los riesgos que presenta el medicamento para el medio ambiente. Deben presentarse además los resultados de pruebas de residuos, estudios preclínicos y ensayos clínicos.

Cuando proceda, se presentarán estudios que den información sobre los riesgos directos o indirectos para la salud humana, la sanidad animal o la seguridad alimentaria de la utilización del antimicrobiano con animales, así como una evaluación de los efectos de las medidas de reducción del riesgo que propone el solicitante para limitar la aparición de farmacoresistencias.

Las pruebas farmacológicas, toxicológicas, de residuos y de inocuidad se llevarán a cabo de conformidad con las disposiciones sobre buenas prácticas de laboratorio establecidas en la Directiva 2004/10/CE del Parlamento Europeo y del Consejo¹ y en la Directiva 2004/9/CE del Parlamento Europeo y del Consejo².

El expediente incluirá la evaluación del riesgo medioambiental relacionado con la aprobación de medicamentos veterinarios que contengan o consistan en organismos modificados genéticamente en el sentido del artículo 2 de la Directiva 2001/18/CE. La información se presentará de conformidad con las disposiciones de la Directiva 2001/18/CE.

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).

Los experimentos con animales distintos de los ensayos clínicos se realizarán de acuerdo con la Directiva 2010/63/UE.

La solicitud incluirá, en su caso, información acerca del sistema de farmacovigilancia.

Para la presentación del expediente de solicitud por procedimiento centralizado, se utilizarán los modelos facilitados por la Agencia.

1.2. DOCUMENTACIÓN SOBRE CALIDAD

1.2.1. PRINCIPIOS Y REQUISITOS BÁSICOS

Entre los datos sobre calidad de los principios activos y del medicamento veterinario figurará la siguiente información:

- descripción del proceso de fabricación,
- caracterización y propiedades,
- procedimientos y requisitos de control de calidad,
- estabilidad,
- descripción de la composición,
- elaboración del medicamento veterinario.

Todos los procedimientos de prueba cumplirán los criterios de análisis y control de calidad de los materiales de partida y del medicamento acabado. Se proporcionarán los resultados de los estudios de validación.

Se describirán todos los procedimientos analíticos de forma detallada, con objeto de que los análisis puedan reproducirse en las pruebas de control que se efectúen a solicitud de las autoridades competentes; se detallarán asimismo cualesquiera aparatos y equipos que se hayan utilizado.

Se indicará la composición de los reactivos de laboratorio, completándola, en su caso, con el método de preparación. Cuando los procedimientos analíticos figuren en la Farmacopea Europea o en la de un Estado miembro, esta descripción podrá sustituirse por una referencia precisa a la farmacopea en cuestión.

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

Cuando un principio activo del medicamento veterinario forme parte de un medicamento para uso humano autorizado de conformidad con la Directiva 2001/83/CE, el resumen global de la calidad al que hace referencia el módulo 2, punto 2.3, del anexo I de dicha Directiva podrá reemplazar a la documentación relacionada con el principio activo o el medicamento, según proceda.

Solo cuando la autoridad competente haya anunciado públicamente que la información química, farmacéutica y biológica o microbiológica del medicamento acabado puede incluirse en el expediente como documento técnico común (DTC), podrá presentarse el resumen exhaustivo y crítico de los resultados de las pruebas farmacéuticas exigidas para la fabricación del medicamento veterinario como resumen global de la calidad.

Cuando una solicitud se refiera a mercados limitados, podrá seguirse el formato DTC sin el acuerdo previo de las autoridades competentes.

1.2.2. CONJUNTO DE REQUISITOS DE DATOS SOBRE LA CALIDAD

A. Composición cualitativa y cuantitativa

A.1. Características cualitativas del medicamento veterinario

A.2. Características cualitativas del envase y su cierre

A.3. Terminología usual

A.4. Características cuantitativas

A.5. Desarrollo galénico

B. Descripción del método de fabricación

C. Control de los materiales de partida

C.1. Principios activos

i) Principios activos descritos en las farmacopeas

ii) Principios activos no descritos en una farmacopea

iii) Características fisicoquímicas que pueden modificar la biodisponibilidad

C.2. Excipientes

Se presentará documentación que demuestre 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 Consejo³, salvo si la solicitud de autorización de comercialización se refiere a determinados medicamentos veterinarios de uso tópico, como collares antiparasitarios y marcas crotales.

Se presentará documentación que demuestre que los colorantes utilizados cumplen los criterios de pureza establecidos en la Directiva 2008/128/CE de la Comisión⁴.

C.3. Sistemas de cierre de los envases

i) Principio activo

ii) Medicamento acabado

C.4. Sustancias de origen biológico

D. Pruebas de control efectuadas en fases intermedias del proceso de fabricación

E. Pruebas de control del medicamento acabado

E.1. Características generales del medicamento acabado

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 Directiva 2008/128/CE de la Comisión, de 22 de diciembre de 2008, por la que se establecen criterios específicos de pureza en relación con los colorantes que pueden emplearse en los productos alimenticios (DO L 6 de 10.1.2009, p. 20).

- E.2. Identificación y determinación de los principios activos
- E.3. Identificación y determinación de los excipientes
- E.4. Pruebas de inocuidad

F. Pruebas de estabilidad

- F.1. Principio activo
- F.2. Medicamento acabado

1.3. DOCUMENTACIÓN RELATIVA A LA SEGURIDAD

1.3.1. PRINCIPIOS Y REQUISITOS BÁSICOS

La documentación relativa a la seguridad contendrá una evaluación de:

- a) la posible toxicidad del medicamento veterinario y el riesgo de efectos no deseados que puedan producirse en el animal en las condiciones de uso propuestas; estos efectos se valorarán en función de la gravedad del proceso patológico de que se trate;
- b) los posibles efectos nocivos para las personas de los residuos del medicamento veterinario o del principio activo presentes en productos alimenticios procedentes de animales tratados y los inconvenientes que puedan crear dichos residuos en la transformación industrial de los productos alimenticios;
- c) los riesgos resultantes de la exposición de las personas al medicamento veterinario en cualquier fase del ciclo de vida de este;
- d) los riesgos medioambientales debidos al uso del medicamento veterinario;
- e) los riesgos de que se produzcan farmacorresistencias.

La documentación relativa a la seguridad pondrá de manifiesto que se han utilizado procedimientos matemáticos y estadísticos al diseñar los estudios preclínicos y los ensayos clínicos, y al evaluar los resultados. Además, se dará información sobre el potencial terapéutico del medicamento y los riesgos relacionados con su uso.

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

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

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

- a) en qué medida y durante cuánto tiempo sigue habiendo residuos del medicamento veterinario o sus metabolitos en los tejidos comestibles del animal tratado o en su leche, huevos o miel;
- b) que 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 los residuos están lo suficientemente validados como para tener la certeza de que los datos presentados sobre los residuos son adecuados para establecer el tiempo de espera.

Se evaluará el riesgo medioambiental en busca de los posibles efectos no deseados del uso del medicamento veterinario y para determinar el riesgo de tales efectos. En la evaluación se identificará asimismo cualquier medida preventiva que pueda ser necesaria para reducir tal riesgo.

Esta evaluación se realizará normalmente en dos fases. La primera fase de la evaluación se realizará en todos los casos y la segunda fase podrá llevarse a cabo si es necesario. Los detalles de la evaluación se presentarán según las directrices establecidas. En la evaluación 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 destinatarias y la pauta de utilización propuesta,
- b) el método de administración, especialmente la medida en que sea probable que el medicamento pase directamente al medio ambiente,
- c) la posibilidad de que los animales tratados excreten al medio ambiente el medicamento, sus principios activos o sus metabolitos, y su persistencia en las excretas,
- d) la eliminación de medicamentos veterinarios no utilizados u otros residuos.

En la segunda fase se investigará de manera específica el destino y los efectos del medicamento en ecosistemas particulares, según las directrices establecidas. Se 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.

1.3.2. CONJUNTO DE REQUISITOS DE DATOS SOBRE LA SEGURIDAD

A. Pruebas de inocuidad

A.1. Identificación exacta del medicamento y sus principios activos

A.2. Farmacología

A.2.1. Farmacodinámica

A.2.2. Farmacocinética

A.3. Toxicología

A.3.1. Toxicidad por dosis única

A.3.2. Toxicidad por administración repetida

A.3.3. Tolerancia en la especie animal destinataria

A.3.4. Efectos tóxicos en la función reproductora, incluida la teratogénesis

A.3.4.1. Estudio de los efectos en la reproducción

A.3.4.2. Estudio de la teratogénesis

A.3.5. Genotoxicidad

A.3.6. Carcinogenicidad

A.4. Otros requisitos

A.4.1. Propiedades microbiológicas de los residuos (posibles efectos sobre la flora intestinal humana, o sobre los microorganismos utilizados en la transformación industrial de productos alimenticios)

A.4.2. Observación de los efectos en las personas

A.4.3. Aparición de resistencia

A.5. Seguridad para el usuario

A.6. Evaluación del riesgo medioambiental

A.6.1. Evaluación del riesgo medioambiental de medicamentos veterinarios que no contienen o no consisten en organismos modificados genéticamente

A.6.2. Evaluación del riesgo medioambiental de medicamentos veterinarios que contienen o consisten en organismos modificados genéticamente

B. Pruebas de residuos

B.1. Metabolismo y cinética de los residuos

B.1.1. Farmacocinética (absorción, distribución, metabolismo y excreción)

B.1.2. Eliminación de los residuos

B.2. Método de análisis de residuos

1.4. DOCUMENTACIÓN RELATIVA A LA EFICACIA

1.4.1. PRINCIPIOS Y REQUISITOS BÁSICOS

Se incluirá el resultado de los estudios preclínicos y los ensayos clínicos.

La actividad farmacológica y la tolerancia del medicamento se indicarán mediante estudios preclínicos.

Los ensayos clínicos mostrarán o fundamentarán el efecto del medicamento veterinario en la pauta posológica y por la vía de administración recomendadas y establecerán las indicaciones y contraindicaciones en función de la especie, edad, raza y sexo, las instrucciones de uso y cualquier posible acontecimiento adverso.

Los datos experimentales se confirmarán mediante los obtenidos en condiciones prácticas sobre el terreno.

Los ensayos clínicos se realizarán con animales testigo (ensayos clínicos comparativos), a menos que esté justificado llevarlos a cabo sin animales testigo. Los resultados de eficacia obtenidos deben compararse con aquellos de las especies animales destinatarias que hayan recibido un medicamento veterinario autorizado en la Unión para las mismas indicaciones y con las mismas especies destinatarias, o un placebo, o ningún tratamiento. Se informará de todos los resultados obtenidos, ya sean positivos o negativos.

Salvo debida justificación, en el diseño, el análisis y la evaluación del protocolo de ensayos clínicos se utilizarán principios estadísticos establecidos.

Todos los estudios clínicos veterinarios se llevarán a cabo de conformidad con un protocolo de ensayo pormenorizado.

Los ensayos clínicos sobre el terreno se llevarán a cabo de conformidad con los principios establecidos de buenas prácticas clínicas y de acuerdo con los principios de reemplazo, reducción y refinamiento de los ensayos con animales.

Antes de empezar cualquier ensayo sobre el terreno, será necesario obtener y acreditar documentalmente el consentimiento fundamentado del propietario de los animales que se vayan a utilizar en el ensayo. En particular, se informará por escrito al propietario de los animales acerca de las consecuencias de la participación en el ensayo por lo que se refiere al destino posterior de los animales tratados o a la obtención de productos alimenticios a partir de los mismos. En la documentación del estudio se incluirá una copia de dicha notificación, fechada y refrendada por el propietario del animal.

Salvo en caso de ensayo enmascarado sobre el terreno, se aplican por analogía las disposiciones relativas al etiquetado de las formulaciones destinadas a estudios veterinarios sobre el terreno. En todos los casos, en el etiquetado figurará de forma visible e indeleble la expresión «uso exclusivo en ensayos veterinarios sobre el terreno».

1.4.2. CONJUNTO DE REQUISITOS DE DATOS SOBRE LA EFICACIA

A. Requisitos preclínicos

- A.1. Estudios que demuestren la actividad farmacológica;
- A.2. Estudios que evidencien los mecanismos farmacodinámicos responsables del efecto terapéutico;
- A.3. Estudios que pongan de manifiesto la curva farmacocinética principal;
- A.4. Estudios que demuestren la inocuidad para la especie animal destinataria;
- A.5. Estudios de resistencia.

Si durante la realización de las pruebas aparecen resultados inesperados, se detallarán.

B. Requisitos clínicos

- B.1. Composición de los lotes de medicamento utilizados
- B.2. Tolerancia de las especies destinatarias
- B.3. Información bibliográfica

PARTE 2. Requisitos técnicos para medicamentos veterinarios biológicos

2.1. INTRODUCCIÓN

La documentación técnica contendrá una descripción completa y detallada de los estudios realizados o previstos, incluidos los métodos utilizados. Se garantizará que los datos disponibles sean pertinentes y de calidad suficiente para cumplir los requisitos.

Los datos presentados serán suficientes para determinar:

- la dosis para las diferentes especies animales a las que esté destinado el medicamento veterinario del medicamento, su forma farmacéutica, método y vía de administración y el tiempo de conservación propuesto;
- los motivos de las medidas de precaución y seguridad que deban tomarse al almacenar el medicamento veterinario, al administrarlo a los animales y al eliminar los desechos, junto con una indicación de los riesgos que el medicamento pueda representar para el medio ambiente, para la salud pública y la sanidad animal;
- el tiempo de espera en el caso de los medicamentos administrados a especies destinadas a la producción de alimentos;
- las indicaciones terapéuticas, contraindicaciones y acontecimientos adversos.

La solicitud contendrá una descripción de los métodos de ensayo utilizados por el fabricante y los resultados de las pruebas farmacéuticas (físicoquímicas, biológicas o microbiológicas) y de inocuidad, incluidos los ensayos de evaluación de los riesgos que presenta el medicamento para el medio ambiente. Este impacto se estudiará, y se establecerán, caso por caso, las disposiciones particulares destinadas a limitarlo. También se presentarán los resultados de pruebas de residuos, estudios preclínicos y ensayos clínicos.

Las pruebas farmacológicas, toxicológicas, de residuos y de inocuidad se llevarán a cabo de conformidad con las disposiciones sobre buenas prácticas de laboratorio establecidas en la Directiva 2004/10/CE y en la Directiva 2004/9/CE.

Los experimentos con animales distintos de los ensayos clínicos se realizarán de acuerdo con la Directiva 2010/63/UE.

El expediente incluirá la evaluación del riesgo medioambiental relacionado con la aprobación de medicamentos veterinarios que contengan o consistan en organismos modificados genéticamente en el sentido del artículo 2 de la Directiva 2001/18/CE. La información se presentará de conformidad con las disposiciones de la Directiva 2001/18/CE.

La solicitud incluirá, en su caso, información acerca del sistema de farmacovigilancia.

Para la presentación del expediente de solicitud por procedimiento centralizado, se utilizarán los modelos facilitados por la Agencia.

2.2. DOCUMENTACIÓN SOBRE CALIDAD

2.2.1. PRINCIPIOS Y REQUISITOS BÁSICOS

Todos los procedimientos analíticos se describirán de manera suficientemente pormenorizada para que puedan repetirse los procedimientos en caso necesario (por ejemplo, por un laboratorio oficial). El solicitante validará todos los procedimientos y presentará los resultados de los estudios de validación.

Las solicitudes relativas a medicamentos inmunológicos contendrán información sobre los diluyentes necesarios para la preparación final de la vacuna.

Un medicamento veterinario inmunológico se considerará único aunque necesite más de un diluyente, de modo que del medicamento acabado puedan obtenerse diversas preparaciones, administrables por diversas vías o mediante métodos diferentes. Los diluyentes podrán envasarse con los viales de vacuna o por separado.

2.2.2. CONJUNTO DE REQUISITOS DE DATOS SOBRE LA CALIDAD

A. Composición cualitativa y cuantitativa

- A.1. Características cualitativas
- A.2. Terminología usual
- A.3. Características cuantitativas
- A.4. Desarrollo galénico
- A.5. Envases

B. Descripción del método de fabricación

C. Producción y control de los materiales de partida

- C.1. Materiales de partida descritos en las farmacopeas
- C.2. Materiales de partida no descritos en una farmacopea
 - C.2.1. Materiales de partida de origen biológico
 - C.2.2. Materiales de partida de origen no biológico
 - C.2.3. Medidas específicas relativas a la prevención de la transmisión de las encefalopatías espongiformes animales

D. Pruebas de control efectuadas durante la producción

E. Pruebas de control del medicamento acabado

- E.1. Características generales del medicamento acabado
- E.2. Identificación de los principios activos
- E.3. Valoración cuantitativa o potencia del lote
- E.4. Identificación y determinación de los adyuvantes
- E.5. Identificación y determinación de los excipientes
- E.6. Pruebas de inocuidad
- E.7. Pruebas de esterilidad y pureza
- E.8. Humedad residual
- E.9. Inactivación

F. Constancia entre lotes

G. Pruebas de estabilidad

H. Más información sobre los organismos modificados genéticamente

2.3. DOCUMENTACIÓN RELATIVA A LA SEGURIDAD

2.3.1. PRINCIPIOS Y REQUISITOS BÁSICOS

Las pruebas de inocuidad se realizarán en la especie destinataria.

Pondrán de manifiesto los riesgos que puede entrañar el medicamento veterinario biológico para el animal en las condiciones de uso propuestas. Dichos riesgos se sopesarán frente a los posibles efectos beneficiosos del medicamento. Los correspondientes estudios irán acompañados de certificados de conformidad con las buenas prácticas de laboratorio.

La documentación relativa a la seguridad servirá para evaluar los riesgos que pueden derivarse de la exposición de las personas al medicamento veterinario, por ejemplo al administrarlo al animal.

Cuando los medicamentos veterinarios inmunológicos consistan en organismos vivos, especialmente los que puedan ser diseminados por los animales vacunados, se evaluará el riesgo que supongan para los animales de la misma o de cualquier otra especie que pueda exponerse. En el caso de cepas posiblemente zoonóticas de vacunas atenuadas, se evaluará el riesgo para las personas.

En la evaluación del riesgo medioambiental se sopesarán los posibles efectos nocivos para el medio ambiente del uso del medicamento y se identificará cualquier medida preventiva que pueda ser necesaria para reducirlos.

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

- las especies animales destinatarias y la utilización propuesta,
- el método de administración, especialmente la probabilidad de que el medicamento pase directamente al medio ambiente,
- la posible excreción por los animales tratados del medicamento o sus principios activos al medio ambiente, y la persistencia del mismo en las excretas,
- la eliminación de medicamentos no utilizados u otros residuos.

Cuando las conclusiones de la primera fase apunten a una posible exposición del medio ambiente al medicamento, el solicitante pasará a la segunda fase e investigará el riesgo del medicamento para el medio ambiente. Si es necesario, se realizarán estudios complementarios sobre las repercusiones del medicamento en el suelo, las aguas, el aire, los sistemas acuáticos o los organismos no destinatarios.

2.3.2. CONJUNTO DE REQUISITOS DE DATOS SOBRE LA SEGURIDAD

A. Estudios preclínicos

A.1. Inocuidad de la administración de una sola dosis

A.2. Inocuidad de la administración de una sobredosis

A.3. Inocuidad de la administración repetida de una dosis

- A.4. Examen de la acción en la función reproductora
- A.5. Examen de la acción en la función inmunitaria
- A.6. Requisitos especiales para las vacunas atenuadas
 - A.6.1. Transmisión de la cepa vacunal
 - A.6.2. Distribución en el animal vacunado
 - A.6.3. Reversión a la virulencia de vacunas atenuadas
 - A.6.4. Propiedades biológicas de la cepa vacunal
 - A.6.5. Recombinación o redistribución genómica de las cepas
- A.7. Seguridad para el usuario
- A.8. Pruebas de residuos
- A.9. Interacciones con otros medicamentos veterinarios

B. Ensayos clínicos

C. Evaluación del riesgo para el medio ambiente

D. Evaluación obligatoria de los medicamentos veterinarios que contienen o consisten en organismos modificados genéticamente

2.4. DOCUMENTACIÓN RELATIVA A LA EFICACIA

2.4.1. PRINCIPIOS Y REQUISITOS BÁSICOS

En todos los estudios de eficacia se seguirá un protocolo pormenorizado que se consignará por escrito antes de iniciar el estudio. Se exigirán sistemáticamente procedimientos escritos preestablecidos referentes a la organización, realización, recopilación de datos, documentación y comprobación de los ensayos de eficacia.

Todos los estudios y ensayos de eficacia se describirán con el suficiente detalle para que puedan reproducirse en estudios o ensayos comparativos realizados a instancia de las autoridades competentes.

Los estudios de eficacia realizados en el laboratorio serán de tipo comparativo, 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. En general, estos estudios de laboratorio deberán ser refrendados por estudios de campo con animales testigo no tratados.

2.4.2. CONJUNTO DE REQUISITOS DE DATOS SOBRE LA EFICACIA

A. Estudios preclínicos

- A.1. Datos cualitativos de los lotes de medicamentos utilizados
- A.2. Descripción del estudio

B. Ensayos clínicos

B.1. Datos cuantitativos de los lotes de medicamentos utilizados

B.2. Descripción del ensayo

C. Información bibliográfica

2.5. ARCHIVO MAESTRO DE ANTÍGENOS VACUNALES

El archivo maestro de antígenos vacunales es una parte independiente del expediente de solicitud de autorización de comercialización de una vacuna, que contiene toda la información pertinente sobre la calidad de cada uno de los principios activos que forman parte de este medicamento veterinario. La parte independiente podrá ser común a una o varias vacunas monovalentes o combinadas que presente el mismo solicitante o titular de autorización de comercialización.

2.6. EXPEDIENTES MULTICEPAS

En el caso de las vacunas contra la fiebre aftosa, la gripe aviar y la fiebre catarral se presentará un expediente multicepas.

Por expediente multicepas se entiende que un solo expediente contiene los datos pertinentes para una evaluación científica única y completa de las diversas opciones o combinaciones de cepas que permiten la autorización de vacunas contra virus antigénicamente variables.

PARTE 3. Requisitos técnicos para medicamentos veterinarios homeopáticos

3.1. INTRODUCCIÓN

Los requisitos descritos en la parte 1 se aplicarán a los medicamentos veterinarios homeopáticos contemplados en el artículo 88 con las modificaciones que se exponen a continuación.

3.2. CALIDAD

3.2.1. TERMINOLOGÍA

La denominación latina de la cepa homeopática descrita en el expediente de solicitud de autorización de comercialización corresponderá a la denominación latina de la Farmacopea Europea o, en su ausencia, con la de una farmacopea oficial de un Estado miembro. Se indicarán, en su caso, los nombres tradicionales en cada Estado Miembro.

3.2.2. CONTROL DE LOS MATERIALES DE PARTIDA

Los datos y documentos sobre todos los materiales de partida utilizados (desde los utilizados para producir la disolución homeopática madre, hasta la dilución final que haya de incorporarse al medicamento homeopático acabado) 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 acabado. Cuando haya un componente tóxico, su presencia en la dilución final debe controlarse si es posible. No obstante, cuando esto no sea posible por lo elevado de la dilución, el componente tóxico se controlará 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 medicamento acabado.

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.

3.2.3. PRUEBAS DE CONTROL DEL MEDICAMENTO ACABADO

El solicitante justificará adecuadamente cualquier excepción a los requisitos generales de calidad.

Se procederá a la identificación y el análisis de todos los componentes que puedan tener efectos toxicológicos. En caso de que pueda justificarse que no es posible identificar o analizar todos los componentes pertinentes desde un punto de vista toxicológico (por ejemplo, dada su dilución en el medicamento acabado), la calidad se demostrará mediante la validación completa del proceso de fabricación y dilución.

3.2.4. PRUEBAS DE ESTABILIDAD

Tendrá que demostrarse la estabilidad del medicamento acabado. Los datos de estabilidad de las cepas homeopáticas son generalmente transferibles a las diluciones o potenciaciones de las mismas. Si no es posible la identificación o determinación cuantitativa del principio activo dado el grado de dilución, podrán considerarse los datos de estabilidad de la forma farmacéutica.

3.3. SEGURIDAD

Lo dispuesto en la parte 1 se aplicará al registro simplificado de medicamentos veterinarios homeopáticos mencionado en el artículo 88, sin perjuicio de lo dispuesto en el Reglamento (CE) nº 470/2009 para sustancias incluidas en las cepas homeopáticas que vayan a administrarse a especies animales destinadas a la producción de alimentos.

Se justificará la ausencia de cualquier dato; por ejemplo, se justificará cómo se demuestra un grado aceptable de seguridad pese a la ausencia de determinados estudios.

ANEXO III

Requisitos para los expedientes reducidos y simplificados de solicitud de autorización de comercialización

1. Medicamentos veterinarios genéricos

Las solicitudes relativas a medicamentos veterinarios genéricos contendrán los datos mencionados en el anexo I, datos relativos a la calidad y datos que demuestren que el medicamento tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica que el medicamento de referencia, junto con datos que demuestren la bioequivalencia con el medicamento de referencia.

Todas las formas farmacéuticas orales de liberación inmediata se considerarán una misma forma farmacéutica.

Toda alegación que figure en el resumen de las características del producto que no proceda o se haya deducido de las propiedades del medicamento o su grupo terapéutico se justificará en resúmenes clínicos o no clínicos apoyándose en datos bibliográficos o en estudios suplementarios.

El solicitante presentará la información siguiente como parte de la solicitud:

- los motivos por los que se alega la similitud esencial,
- un resumen de las impurezas presentes en lotes de los principios activos y en el medicamento acabado (y, cuando proceda, los productos de descomposición que se forman en almacenamiento) tal como se propone para su comercialización, junto con una evaluación de dichas impurezas,
- una evaluación de los estudios de bioequivalencia o la justificación de su omisión,
- en su caso, datos adicionales que demuestren la equivalencia de las propiedades de inocuidad y eficacia de diversas sales, ésteres o derivados de un principio activo autorizado; esos datos demostrarán que ni las propiedades farmacocinéticas o farmacodinámicas de la fracción terapéutica ni la toxicidad cambian de modo que pudieran alterarse las características de inocuidad o eficacia.

Se dará la siguiente información adicional de los medicamentos veterinarios genéricos que vayan a administrarse por vía intramuscular, subcutánea o transdérmica:

- pruebas de la eliminación equivalente o diferente de los residuos del lugar de administración, que podrán consistir en los correspondientes estudios de eliminación de residuos,
- pruebas de la tolerancia por el animal destinatario en el lugar de administración, que podrán consistir en los correspondientes estudios de tolerancia.

2. Medicamentos veterinarios biológicos similares

Cuando un medicamento veterinario biológico similar a uno de referencia no se ajuste a la definición de medicamento genérico, la información que debe suministrarse no se limitará a los datos farmacológicos, químicos y biológicos, complementados con los de bioequivalencia y biodisponibilidad. En estos casos se presentarán datos adicionales, en especial sobre la inocuidad y la eficacia del medicamento.

3. Solicitudes basadas en datos bibliográficos

Para los medicamentos veterinarios cuyos principios activos tienen un «uso veterinario bien establecido» al que hace referencia el artículo 20, con eficacia documentada y un nivel aceptable de seguridad, se exigirá lo siguiente:

A. Información que figura en el anexo I.

B. Datos relativos a la calidad.

C. Bibliografía científica detallada en la que se aborden todos los aspectos de seguridad y eficacia.

D. Experiencia posterior a la comercialización con otros productos que contengan los mismos componentes.

La referencia a la bibliografía científica mencionada en el apartado 1 no estará autorizada en caso de solicitud de una nueva indicación de un principio de uso bien establecido.

Los informes de evaluación publicados por la Agencia como resultado de la evaluación de las solicitudes de límites máximos de residuos a tenor del Reglamento (CE) nº 470/2009 podrán servir como bibliografía científica a la que se refiere el apartado 1, en particular a fin de demostrar la inocuidad del principio activo.

4. Asociaciones de medicamentos veterinarios

Sobre las asociaciones de medicamentos veterinarios se presentarán los datos descritos en el anexo II. No será necesario presentar estudios sobre la seguridad y eficacia de cada principio activo. Sin embargo, se podrá incluir información sobre cada uno en la solicitud relativa a una asociación fija.

La presentación de datos sobre cada principio activo, junto con las correspondientes pruebas de inocuidad para el usuario, los estudios de eliminación de residuos y los estudios clínicos con la asociación fija de medicamentos, podrán considerarse justificación suficiente para omitir datos sobre dicha asociación, por razones de bienestar animal y para evitar pruebas innecesarias con animales, a menos que se sospeche una interacción con riesgo de toxicidad añadida.

Si procede, se facilitará información sobre los lugares de fabricación y la evaluación de la inocuidad de agentes externos.

5. Solicitudes basadas en el consentimiento fundamentado

Las solicitudes basadas en el artículo 19 contendrán los datos mencionados en el anexo I, siempre que el titular de la autorización de comercialización del medicamento veterinario original haya dado al solicitante su consentimiento para que haga referencia a los datos de inocuidad y eficacia del expediente de dicho medicamento. En este caso, no hay necesidad de presentar resúmenes exhaustivos y críticos de la calidad, la seguridad y la eficacia.

6. Documentación para solicitudes de autorización en circunstancias excepcionales

Podrá concederse una autorización de comercialización supeditada a determinadas condiciones y restricciones específicas como que el solicitante presente procedimientos específicos, en particular con respecto a la inocuidad y la eficacia del medicamento veterinario, cuando, conforme a lo dispuesto en el artículo 22, el solicitante pueda demostrar que no puede dar datos completos de la eficacia y la inocuidad en condiciones normales de uso.

ANEXO IV
TABLA DE CORRESPONDENCIAS

Directiva 2001/82/CE

Directiva 2001/82/CE	Presente Reglamento
Artículo 1	Artículo 4
Artículo 2, apartado 1	Artículo 2, apartado 1
Artículo 2, apartado 2	Artículo 3
Artículo 2, apartado 3	Artículo 2, apartados 2, 3 y 4
Artículo 3	Artículo 2, apartado 4
Artículo 4, apartado 2	Artículo 120
Artículo 5	Artículo 5
Artículo 6	Artículo 7, apartado 4
Artículo 7	Artículo 119
Artículo 8	Artículos 119 y 121
Artículo 9	Artículo 8
Artículo 10	Artículo 115
Artículo 11	Artículos 116 y 117
Artículo 12	Artículo 7
Artículo 13, apartado 1	Artículo 16
Artículo 13, apartados 2, 3 y 4	Artículo 18
Artículo 13 <i>bis</i>	Artículo 20
Artículo 13 <i>ter</i>	Artículo 17
Artículo 13 <i>quater</i>	Artículo 19
Artículo 14	Artículo 30
Artículo 16	Artículo 88
Artículo 17	Artículo 89
Artículo 18	Artículo 90

Artículo 19	Artículo 88
Artículo 20	Artículo 88
Artículo 21, apartado 1 Artículo 21, apartado 2	Artículo 42, apartado 1 Artículo 43
Artículo 22	Artículo 45
Artículo 23	Artículos 23 y 24
Artículo 24	Artículo 25
Artículo 25	Artículo 28
Artículo 26, apartado 3	Artículo 22
Artículo 27	Artículo 55
Artículo 27 <i>bis</i>	Artículo 53
Artículo 27 <i>ter</i>	Artículo 58
Artículo 28	Artículo 5, apartado 2
Artículo 30	Artículo 32
Artículo 31	Artículo 142
Artículo 32	Artículos 46 y 48
Artículo 33	Artículo 49
Artículo 35	Artículo 84
Artículo 36	Artículo 85
Artículo 37	Artículo 86
Artículo 38	Artículo 87
Artículo 39	Artículo 58
Artículo 44	Artículo 91
Artículo 45	Artículo 92
Artículo 46	Artículo 93
Artículo 47	Artículo 93
Artículo 48	Artículo 96
Artículo 50	Artículo 98

Artículo 51	Artículo 92
Artículo 52	Artículo 100
Artículo 53	Artículo 100
Artículo 55	Artículo 100
Artículo 56	Artículo 102
Artículo 58	Artículos 9 y 10
Artículo 59	Artículo 11
Artículo 60	Artículo 10, apartado 3
Artículo 61	Artículo 13
Artículo 65	Artículos 104 y 105
Artículo 66	Artículo 107
Artículo 67	Artículo 29
Artículo 68	Artículo 109
Artículo 69	Artículo 112
Artículo 70	Artículo 114
Artículo 71	Artículo 113
Artículo 72	Artículo 74
Artículo 73	Artículo 74
Artículo 74	Artículo 78
Artículo 75	Artículo 78
Artículo 76	Artículo 75
Artículo 78, apartado 2	Artículo 131
Artículo 80	Artículo 125
Artículo 81	Artículo 129
Artículo 83	Artículo 132
Artículo 84	Artículo 133
Artículo 85, apartado 3	Artículos 123 y 124

Artículo 87	Artículo 79, apartado 2
Artículo 88	Artículo 7, apartado 7
Artículo 95	Artículo 8, apartado 2
Artículo 13 <i>bis</i>	Artículo 122