

Diario Oficial

de las Comunidades Europeas

Edición
en lengua española

Legislación

Sumario

I *Actos cuya publicación es una condición para su aplicabilidad*

- ★ **Directiva 2001/82/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos veterinarios** 1
- ★ **Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano** 67

Precio: 24,50 EUR

ES

Los actos cuyos títulos van impresos en caracteres finos son actos de gestión corriente, adoptados en el marco de la política agraria, y que tienen generalmente un período de validez limitado.

Los actos cuyos títulos van impresos en caracteres gruesos y precedidos de un asterisco son todos los demás actos.

I

(Actos cuya publicación es una condición para su aplicabilidad)

DIRECTIVA 2001/82/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO

de 6 de noviembre de 2001

por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos veterinarios

EL PARLAMENTO EUROPEO Y EL CONSEJO DE LA UNIÓN EUROPEA,

Visto el Tratado constitutivo de la Comunidad Europea, y en particular su artículo 95,

Vista la propuesta de la Comisión,

Visto el dictamen del Comité Económico y Social ⁽¹⁾,

De conformidad con el procedimiento establecido en el artículo 251 del Tratado ⁽²⁾,

Considerando lo siguiente:

(1) La Directiva 81/851/CEE del Consejo, de 28 de septiembre de 1981, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre medicamentos veterinarios; la Directiva 81/852/CEE del Consejo, de 28 de septiembre de 1981 ⁽³⁾, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre las normas y protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos y clínicos en materia de pruebas de medicamentos veterinarios ⁽⁴⁾; la Directiva 90/677/CEE del Consejo, de 13 de diciembre de 1990, por la que se amplía el ámbito de aplicación de la Directiva 81/851/CEE relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre medicamentos veterinarios y por la que se establecen disposiciones adicionales para medicamentos veterinarios inmunológicos ⁽⁵⁾; la Directiva 92/74/CEE del Consejo, de 22 de septiembre de 1992, por la que se amplía el ámbito de aplicación de la Directiva 81/851/CEE relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre medicamentos veterinarios y por la que se adoptan disposiciones complementarias para los medicamentos homeopáticos veterinarios ⁽⁶⁾, han sido modificadas en diversas ocasiones y de forma sustancial. Conviene, en aras de una mayor racionalidad y claridad, proceder a la codificación de dichas Directivas reagrupándolas en un texto único.

(2) Toda la regulación en materia de producción y de distribución de medicamentos veterinarios debe tener como objetivo esencial la salvaguarda de la salud pública.

(3) Sin embargo, dicho fin debe ser alcanzado por medios que no pueden frenar el desarrollo de la industria y los intercambios de medicamentos en el seno de la Comunidad.

(4) En la medida en que los Estados miembros poseen ya determinadas disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre medicamentos veterinarios, éstas divergen en principios esenciales. Dichas disposiciones tienen por efecto trabar los intercambios de medicamentos en el seno de la Comunidad y tienen una incidencia directa en el funcionamiento del mercado interior.

(5) Importa, en consecuencia, eliminar dichas trabas y, para alcanzar dicho objetivo, es necesaria una aproximación de las disposiciones de las que se trata.

(6) Desde el punto de vista de la salud pública y la libre circulación de los medicamentos veterinarios es necesario que las autoridades competentes tengan a su disposición toda la información útil sobre medicamentos veterinarios autorizados, en forma de resúmenes aprobados de las características de los productos.

(7) Con la excepción de los medicamentos sujetos al procedimiento comunitario centralizado de autorización de la Comunidad establecido por el Reglamento (CEE) n° 2309/93 del Consejo, de 22 de julio de 1993, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y supervisión de medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos ⁽⁷⁾, las autorizaciones de comercialización de un medicamento veterinario concedida por la autoridad competente de un Estado miembro han de ser aceptadas, por las autoridades competentes de los demás Estados miembros, a no ser que existan motivos graves para suponer que la autorización del medicamento veterinario puede presentar un riesgo para la salud humana o animal o para el

⁽¹⁾ DO C 75 de 15.3.2000, p. 11.

⁽²⁾ Dictamen del Parlamento Europeo de 3 de julio de 2001 (no publicado aún en el Diario Oficial) y Decisión del Consejo de 27 de septiembre de 2001.

⁽³⁾ DO L 317 de 6.11.1981, p. 1. Directiva cuya última modificación la constituye la Directiva 2000/37/CE de la Comisión (DO L 139 de 10.6.2000, p. 25).

⁽⁴⁾ DO L 317 de 6.11.1981, p. 16. Directiva cuya última modificación la constituye la Directiva 1999/104/CE de la Comisión (DO L 3 de 6.1.2000, p. 18).

⁽⁵⁾ DO L 373 de 31.12.1990, p. 26.

⁽⁶⁾ DO L 297 de 13.10.1992, p. 12.

⁽⁷⁾ DO L 214 de 24.8.1993, p. 1. Reglamento modificado por el Reglamento (CE) n° 649/98 de la Comisión (DO L 88 de 24.3.1998, p. 7).

- medio ambiente. En caso de discrepancias entre Estados miembros acerca de la calidad, la seguridad o la eficacia de un medicamento, el Comité de medicamentos veterinarios adjunto a la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos deberá llevar a cabo a nivel comunitario una evaluación científica de la cuestión que conduzca a una decisión única sobre los puntos litigiosos, vinculante para los Estados miembros interesados. Tal decisión deberá adoptarse siguiendo un procedimiento rápido que garantice una estrecha colaboración entre la Comisión y los Estados miembros.
- (8) A tal fin, conviene establecer un Comité de medicamentos veterinarios dependiente de la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos establecida por el Reglamento (CEE) n° 2309/93.
- (9) La presente Directiva no constituye más que una etapa en la realización del objetivo de la libre circulación de medicamentos veterinarios. A tal efecto resultarán necesarias nuevas medidas, teniendo en cuenta la experiencia adquirida, en particular en el seno del citado Comité de medicamentos veterinarios, con el fin de eliminar los obstáculos a la libre circulación que todavía subsisten.
- (10) Los alimentos medicamentosos no entran en el ámbito de aplicación de la presente Directiva, pero, tanto por razones de salud pública como económicas, es necesario prohibir la utilización de medicamentos no autorizados para la fabricación de alimentos medicamentosos.
- (11) Las nociones de nocividad y de efecto terapéutico sólo pueden ser examinadas en relación recíproca y sólo tienen una significación relativa apreciada en función del estado de avance de la ciencia y teniendo en cuenta el destino del medicamento. Los documentos e informaciones que deban ser adjuntados a la solicitud de autorización de comercialización deben demostrar que el beneficio conexo a la eficacia prevalece sobre los riesgos potenciales. En caso negativo, la solicitud debe ser rechazada.
- (12) La autorización de comercialización deberá ser rechazada cuando el efecto terapéutico del medicamento falta o está insuficientemente justificado y la noción de efecto terapéutico debe ser entendida como el efecto prometido por el fabricante.
- (13) La autorización de comercialización deberá ser asimismo rechazada en el caso en que el tiempo de espera indicado sea insuficiente para eliminar los peligros que presenten los residuos para la salud.
- (14) Antes de que se pueda conceder la autorización de comercialización de un determinado medicamento veterinario inmunológico, el fabricante debe demostrar su capacidad para garantizar de manera continua la conformidad de los lotes.
- (15) Las autoridades competentes deben estar facultadas para prohibir el uso de un medicamento veterinario inmunológico cuando las reacciones inmunológicas de los animales tratados vayan a interferir con las actividades de algún programa nacional o comunitario para el diagnóstico, la erradicación o el control de enfermedades de los animales.
- (16) Es prioritario indicar muy claramente a quienes utilizan medicamentos homeopáticos el carácter homeopático de los mismos y ofrecerles garantías suficientes en cuanto a su calidad y su inocuidad.
- (17) Las normas referentes a la fabricación, al control y a las inspecciones de los medicamentos homeopáticos veterinarios deben ser armonizadas, a fin de permitir la circulación en toda la Comunidad de medicamentos seguros y de buena calidad.
- (18) Dadas las especiales características de los medicamentos homeopáticos, como son la débil concentración de principios activos y las dificultades para aplicarles la metodología estadística convencional, parece conveniente prever un procedimiento de registro simplificado especial para los medicamentos homeopáticos tradicionales que se comercialicen sin una indicación terapéutica y en una forma farmacéutica y una dosificación que no presenten riesgo alguno para el animal.
- (19) En el caso de los medicamentos homeopáticos veterinarios que se comercialicen con indicaciones terapéuticas o en una presentación que pudiera originar riesgos con respecto al efecto terapéutico esperado, deberán aplicarse las normas habituales para la autorización de comercialización de los medicamentos veterinarios. Sin embargo, a los Estados miembros se les debe permitir la aplicación de normas específicas para evaluar los resultados de los ensayos tendentes a demostrar la seguridad y la eficacia de dichos medicamentos destinados a los animales de compañía y a las especies exóticas, siempre que tales normas sean notificadas a la Comisión.
- (20) Para proteger mejor la salud humana o animal y evitar la duplicidad de esfuerzos mientras se estudien las solicitudes de autorización de comercialización de los medicamentos veterinarios, los Estados miembros deberán preparar de forma sistemática informes de evaluación respecto de todos los medicamentos veterinarios que hayan autorizado, e intercambiar dichos informes previa solicitud. Además, cualquier Estado miembro debe poder suspender el estudio de una solicitud de autorización de comercialización de un medicamento veterinario que esté tramitándose en otro Estado miembro con vistas al reconocimiento de la decisión que adopte este último Estado miembro.
- (21) A fin de facilitar la circulación de los medicamentos veterinarios y de evitar que los controles efectuados en

- un Estado miembro sean nuevamente hechos en otro Estado miembro, existen motivos para hacer aplicables a los medicamentos veterinarios condiciones mínimas de fabricación y de importación procedentes de terceros países y de concesión de autorizaciones respectivas.
- (22) Deben garantizar la calidad de los medicamentos veterinarios producidos en la Comunidad, exigiendo que se cumplan los principios de las prácticas correctas de fabricación de los medicamentos, con independencia de su destino final.
- (23) Deben tomarse medidas para que los distribuidores de medicamentos veterinarios estén autorizados por los Estados miembros y mantengan registros adecuados.
- (24) Las normas y protocolos para la ejecución de las pruebas de los medicamentos veterinarios son un medio eficaz para el control de éstos y, por tanto, para la salvaguarda de la salud pública, y están encaminados a facilitar la circulación de los medicamentos veterinarios si fijan normas comunes para la realización de las pruebas y la constitución de los expedientes, permitiendo a las autoridades competentes pronunciarse basándose en ensayos uniformados y en función de criterios comunes, y contribuyendo en consecuencia a evitar las divergencias de apreciación.
- (25) Es conveniente indicar con mayor precisión en qué casos no es necesario, con vistas a la obtención de una autorización de comercialización para un medicamento veterinario similar a un medicamento innovador, suministrar los resultados de las pruebas farmacológicas, toxicológicas o clínicas, velando, al mismo tiempo, por que no resulten perjudicadas las empresas innovadoras. Sin embargo, es de interés público no repetir, si no es absolutamente necesario, pruebas efectuadas sobre animales.
- (26) Una vez establecido el mercado interior, sólo podrá renunciarse a efectuar controles específicos que garanticen la calidad de los medicamentos veterinarios importados de terceros países si la Comunidad ha adoptado las medidas pertinentes para asegurarse de que en el país exportador se han llevado a cabo los controles necesarios.
- (27) Para garantizar la seguridad permanente de los medicamentos veterinarios en uso es necesario garantizar la adaptación permanente al progreso científico y técnico de los sistemas de farmacovigilancia de la Comunidad.
- (28) Con fines de protección de la salud pública, deben recogerse y evaluarse los datos pertinentes sobre efectos adversos en el ser humano relacionados con el uso de medicamentos veterinarios.
- (29) Los sistemas de farmacovigilancia deben tener en cuenta los datos disponibles sobre falta de eficacia.
- (30) Además, la recogida de información sobre reacciones adversas debidas a un uso no contemplado de un medicamento que no se ajusta al resumen de las características del producto, sobre estudios efectuados para determinar la validez del período de espera y sobre posibles problemas ambientales pueden contribuir a mejorar el control regular del buen uso de los medicamentos veterinarios.
- (31) Es necesario tener en cuenta las modificaciones resultantes de la armonización internacional de las definiciones, la terminología y el desarrollo tecnológico en el ámbito de la farmacovigilancia.
- (32) Con el uso creciente de los medios electrónicos para comunicar información sobre reacciones adversas a los medicamentos veterinarios comercializados en la Comunidad se pretende hacer posible la existencia de un único punto de notificación sobre reacciones adversas, al tiempo que se garantiza el acceso a dicha información de las autoridades competentes de todos los Estados miembros.
- (33) Interesa a la Comunidad garantizar la coherencia de los sistemas de farmacovigilancia veterinaria de los medicamentos autorizados de forma centralizada y autorizados por otros procedimientos.
- (34) Los titulares de autorizaciones previas a la comercialización deben ser responsables proactivamente de la farmacovigilancia continuada de los medicamentos veterinarios que comercializan.
- (35) Procede aprobar las medidas necesarias para la ejecución de la presente Directiva con arreglo a la Decisión 1999/468/CE del Consejo, de 28 de junio de 1999, por la que se establecen los procedimientos para el ejercicio de las competencias de ejecución atribuidas a la Comisión ⁽¹⁾.
- (36) Para mejorar la protección de la salud pública, es necesario especificar que los productos alimenticios de consumo humano no pueden proceder de animales que se hayan utilizado en pruebas clínicas de medicamentos veterinarios, salvo si se hubiere fijado un nivel máximo de residuos con respecto a los residuos del medicamento veterinario de que se trate, y ello según lo dispuesto en el Reglamento (CEE) n° 2377/90 del Consejo, de 26 de junio de 1990, por el que se establece un procedimiento comunitario de fijación de los niveles máximos de residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos de origen animal ⁽²⁾.
- (37) La Comisión debe estar facultada para adoptar las modificaciones necesarias relativas al Anexo I a fin de adaptarlo al progreso científico y técnico.

⁽¹⁾ DO L 184 de 17.7.1999, p. 23.

⁽²⁾ DO L 224 de 18.8.1990, p. 1. Reglamento cuya última modificación la constituye el Reglamento (CE) n° 1274/2001 de la Comisión (DO L 175 de 28.6.2001, p. 14).

(38) La presente Directiva no debe afectar a las obligaciones de los Estados miembros relativas a los plazos de transposición de las Directivas indicados en la parte B del Anexo II,

— químico, como:

los elementos, materias químicas naturales y productos químicos de transformación y de síntesis.

HAN ADOPTADO LA PRESENTE DIRECTIVA:

TÍTULO I

DEFINICIONES

Artículo 1

A efectos de la presente Directiva, se entenderá por:

1. Especialidad farmacéutica:

Todo medicamento previamente elaborado, comercializado bajo una denominación especial y un determinado acondicionamiento.

2. Medicamento veterinario:

Toda sustancia o combinación de sustancias que se presente como poseedora de propiedades curativas o preventivas con respecto a las enfermedades animales.

Se considerarán también medicamentos veterinarios todas las sustancias o composiciones que puedan administrarse al animal con el fin de establecer un diagnóstico médico o de restablecer, corregir o modificar las funciones fisiológicas del animal.

3. Medicamento veterinario prefabricado:

Todo medicamento veterinario preparado de antemano y que no responde a la definición de las especialidades farmacéuticas, comercializado en una forma farmacéutica utilizable sin transformación.

4. Sustancia:

Cualquier materia, sin distinción de origen, pudiendo ser éste:

— humano, como:

la sangre humana y sus productos derivados,

— animal, como:

los microorganismos, animales enteros, partes de órganos, secreciones animales, toxinas, sustancias obtenidas por extracción, productos derivados de la sangre, etc,

— vegetal, como:

los microorganismos, plantas, partes de plantas, secreciones vegetales, sustancias obtenidas por extracción,

5. Premezcla para alimentos medicamentosos:

Todo medicamento veterinario preparado de antemano con vistas a la fabricación ulterior de alimentos medicamentosos.

6. Alimentos medicamentosos:

Toda mezcla de medicamento(s) veterinario(s) y de alimento(s) preparada previamente a su comercialización y destinada a ser administrada a los animales sin transformación, en razón de las propiedades curativas o preventivas o de otras propiedades del medicamento mencionadas en el punto 2.

7. Medicamento veterinario inmunológico:

Un medicamento veterinario administrado a los animales con objeto de producir una inmunidad activa o pasiva o de diagnosticar el estado de inmunidad.

8. Medicamento veterinario homeopático:

Medicamento veterinario obtenido a partir de productos, sustancias o compuestos denominados cepas homeopáticas, con arreglo a un procedimiento de fabricación homeopático descrito en la Farmacopea Europea o, en su defecto, en las farmacopeas utilizadas en la actualidad de forma oficial en los Estados miembros.

Un medicamento homeopático veterinario podrá igualmente contener varios principios.

9. Tiempo de espera:

Período de tiempo necesario entre la última administración del medicamento veterinario a un animal en las condiciones normales de empleo y la obtención de productos alimenticios que procedan de dicho animal, para garantizar que dichos productos alimenticios no contengan residuos en cantidades que superen los límites máximos fijados en aplicación del Reglamento (CE) n^o 2377/90.

10. Reacciones adversas:

Cualquier reacción a un medicamento que sea nociva e involuntaria y que tenga lugar a dosis que se apliquen normalmente en los animales para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades, o para la modificación de funciones fisiológicas.

11. Reacción adversa humana:

Cualquier reacción que sea nociva e involuntaria y que tenga lugar en un ser humano tras la exposición a un medicamento veterinario.

12. *Reacción adversa grave:*

Cualquier reacción adversa que ocasione la muerte, pueda poner en peligro la vida, ocasione una discapacidad o invalidez significativa o constituya una anomalía congénita o defecto de nacimiento, u ocasione síntomas permanentes o prolongados en los animales tratados.

13. *Reacción adversa inesperada:*

Cualquier reacción adversa cuya naturaleza, gravedad o consecuencias no sean coherentes con el resumen de las características del producto.

14. *Informe periódico de actualización en materia de seguridad:*

El informe periódico que contiene los registros a que se refiere el artículo 75.

15. *Estudio de supervisión posterior a la comercialización:*

Un estudio farmacoepidemiológico o un ensayo clínico efectuado de conformidad con los términos de la autorización previa a la comercialización y realizado con el propósito de identificar o investigar un peligro para la seguridad relativo a un medicamento veterinario autorizado.

16. *Uso no contemplado:*

El uso de un medicamento veterinario que no se ajusta al resumen de las características del producto, incluidos el uso incorrecto y el abuso grave del producto.

17. *Venta al por mayor de medicamentos veterinarios:*

Toda actividad que incluya la compra, venta, importación y exportación de medicamentos veterinarios o cualquier otra transacción comercial de dichos medicamentos, con o sin ánimo de lucro, a excepción de:

- el suministro por un fabricante de medicamentos veterinarios fabricados por él mismo;
- la venta al por menor de medicamentos veterinarios por personas habilitadas a ejercer dicha actividad con arreglo al artículo 66.

18. *Agencia:*

La Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos creada por el Reglamento (CEE) n° 2309/93.

19. *Riesgo para la salud humana o animal o para el medio ambiente:*

Todo riesgo referido a la calidad, la seguridad y la eficacia del medicamento veterinario.

TÍTULO II

CAMPO DE APLICACIÓN

Artículo 2

Las disposiciones de la presente Directiva se aplicarán a los medicamentos veterinarios destinados a ser comercializados, que sean presentados en particular en forma de medicamentos, de medicamentos veterinarios prefabricados o de premezclas para alimentos medicamentosos.

Artículo 3

Las disposiciones de la presente Directiva no se aplicarán a:

- 1) Los alimentos medicamentosos definidos en la Directiva 90/167/CEE del Consejo, de 26 de marzo de 1990, por la que se establecen las condiciones de preparación, de puesta en el mercado y de utilización de los piensos medicamentosos en la Comunidad ⁽¹⁾.

Sin embargo, los alimentos medicamentosos sólo podrán ser preparados a partir de premezclas para alimentos medicamentosos que hayan recibido una autorización de conformidad con la presente Directiva.

- 2) Los medicamentos veterinarios inmunológicos inactivados elaborados a partir de organismos patógenos y de antígenos obtenidos de un animal o de animales de una misma ganadería y utilizados para el tratamiento de dicho animal o de los animales de dicha ganadería en la misma localidad.
- 3) Los medicamentos preparados en una farmacia de acuerdo con una prescripción destinada a un animal determinado denominados comúnmente fórmula magistral.
- 4) Los medicamentos preparados en una farmacia de acuerdo con las indicaciones de una farmacopea, destinado a su entrega directa al usuario final denominados comúnmente fórmula oficial.
- 5) Los medicamentos veterinarios a base de isótopos radioactivos.
- 6) Los aditivos mencionados en la Directiva 70/524/CEE del Consejo, de 23 de noviembre de 1970, sobre los aditivos en la alimentación animal ⁽²⁾, e incorporados a los alimentos de los animales y los alimentos complementarios de los animales en las condiciones estipuladas por la citada Directiva.

No obstante, los Estados miembros, al aplicar la letra c) del apartado 1 del artículo 10 y el apartado 2 del artículo 10, podrán tomar en consideración los medicamentos contemplados en los puntos 3 y 4 del párrafo primero.

Artículo 4

1. Los Estados miembros podrán disponer que la presente Directiva no se aplique a los medicamentos inmunológicos veterinarios no inactivados elaborados a partir de organismos patógenos y antígenos obtenidos de un animal o de animales de una misma ganadería y utilizados para el tratamiento de dicho animal o de los animales de dicha ganadería en la misma localidad.

⁽¹⁾ DO L 92 de 7.4.1990, p. 42.

⁽²⁾ DO L 270 de 14.12.1970, p. 1. Directiva cuya última modificación la constituye el Reglamento (CE) n° 45/1999 de la Comisión (DO L 6 de 12.1.1999, p. 3).

2. Los Estados miembros podrán admitir en su territorio, en el caso de medicamentos veterinarios que estén destinados exclusivamente a ser utilizados por peces de acuario, pájaros de casas particulares, palomas mensajeras, animales de terrario y pequeños roedores, excepciones a lo dispuesto en los artículos 5, 7 y 8, en la medida en que dichos medicamentos no contengan sustancias cuya utilización necesite un control veterinario y que se hayan tomado todas las medidas para evitar una utilización no autorizada de dichos medicamentos para otros animales.

TÍTULO III

COMERCIALIZACIÓN

CAPÍTULO 1

Autorización de comercialización

Artículo 5

Ningún medicamento podrá ser comercializado en un Estado miembro hasta que la autoridad competente de dicho Estado haya emitido una autorización de comercialización conforme a la presente Directiva o hasta que se haya concedido una autorización de comercialización por la Comunidad conforme al Reglamento (CEE) n° 2309/93.

Artículo 6

Con el fin de que ningún medicamento veterinario pueda ser objeto de una autorización de comercialización con vistas a su administración a animales productores de alimentos, las sustancias activas en él contenidas deben figurar en los Anexos I, II o III del Reglamento (CEE) n° 2377/90.

Artículo 7

Cuando lo exija la situación sanitaria, un Estado miembro podrá autorizar la comercialización o la administración a animales de medicamentos veterinarios autorizados por otro Estado miembro de conformidad con las disposiciones de la presente Directiva.

Artículo 8

En caso de enfermedad epidémica grave, los Estados miembros podrán permitir provisionalmente la utilización de medicamentos inmunológicos veterinarios sin autorización de comercialización, a falta del medicamento adecuado y tras haber informado a la Comisión acerca de las condiciones detalladas de utilización.

Artículo 9

Ningún medicamento veterinario podrá ser administrado a los animales sin que se haya concedido la autorización de comercialización, salvo que se trate de las pruebas de medicamentos veterinarios mencionados en la letra j) del apartado 3 del artículo 12, aceptados por las autoridades nacionales competentes después de una notificación o autorización de conformidad con la legislación nacional en vigor.

Artículo 10

1. Cuando no existen medicamentos autorizados para una dolencia especialmente para evitar un sufrimiento inaceptable a los animales de que se trate, los Estados miembros podrán autorizar, excepcionalmente, que se administre a un animal o un pequeño número de animales de una explotación concreta, por el veterinario mismo o bajo su responsabilidad:

a) un medicamento veterinario autorizado en el Estado miembro en cuestión, en virtud de la presente Directiva o del Reglamento (CEE) n° 2309/93, para ser usado en una especie animal distinta o para animales de la misma especie pero para una enfermedad distinta;

o

b) si el medicamento contemplado en la letra a) no existe, un medicamento autorizado para uso humano en el Estado miembro en cuestión, en virtud de la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano ⁽¹⁾ o en virtud del Reglamento (CEE) n° 2309/93;

o

c) si el medicamento contemplado en la letra b) no existiere y dentro de los límites que se deriven de la legislación del Estado miembro en cuestión, un medicamento veterinario preparado al momento por una persona autorizada para ello por la normativa nacional, con arreglo a una prescripción veterinaria.

A efectos del párrafo primero la expresión «a un animal o a un pequeño número de animales de una explotación concreta» incluye igualmente a los animales de compañía y debe interpretarse de forma más flexible para las especies animales menores o exóticas que no sean productoras de alimentos.

2. Lo dispuesto en el apartado 1 se aplicará siempre y cuando el medicamento, si se administrara a animales productores de alimentos, contenga exclusivamente sustancias contenidas en un medicamento veterinario autorizado para animales destinados a la alimentación humana en el Estado miembro en cuestión y que el veterinario responsable fije un tiempo de espera adecuado para los animales productores de alimentos.

A no ser que el medicamento utilizado indique un período de espera para las especies de que se trate, el período de espera especificado no deberá ser inferior a:

7 días:	para los huevos
7 días:	para la leche
8 días:	para la carne de aves de corral y mamíferos, la grasa y los menudillos incluidos
500 grados-día:	para la carne de pescado.

⁽¹⁾ Véase la página 67 del presente Diario Oficial.

En el caso de los medicamentos homeopáticos veterinarios en los que el contenido del principio activo esté presente en una concentración igual o inferior a una parte por millón, el tiempo de espera contemplado en el párrafo segundo quedará reducido a cero.

Artículo 11

El veterinario deberá llevar un registro de todas las informaciones pertinentes, durante la aplicación de las disposiciones del artículo 10, mencionando la fecha de examen de los animales, la identificación del propietario, el número de animales tratados, el diagnóstico, los medicamentos prescritos, las dosis administradas, la duración del tratamiento, así como los tiempos de espera recomendados. Tendrá este registro a disposición de las autoridades competentes, a fines de inspección, por un período de al menos tres años. Los Estados miembros pueden extender esta obligación a animales no productores de alimentos.

Artículo 12

1. Para la concesión de una autorización de comercialización de un medicamento veterinario no prevista en el procedimiento establecido por el Reglamento (CEE) n° 2309/93, se deberá presentar una solicitud ante la autoridad competente del Estado miembro en cuestión.

2. La autorización de comercialización únicamente puede ser concedida a aquellos solicitantes que se encuentren establecidos en la Comunidad.

3. A la solicitud deberán adjuntarse los datos y los documentos siguientes, presentados de acuerdo con el Anexo I:

- a) nombre o razón social y domicilio o sede social del solicitante y, en su caso, del fabricante o de los fabricantes implicados, así como la indicación de las instalaciones donde se lleve a cabo la fabricación;
- b) denominación del medicamento veterinario (nombre comercial, denominación común acompañada o no de una marca o del nombre del fabricante; denominación científica o fórmula, acompañada o no de una marca o del nombre del fabricante);
- c) composición cualitativa y cuantitativa de todos los componentes del medicamento veterinario en términos usuales, con excepción de fórmulas químicas empíricas, y con la denominación común internacional recomendada por la Organización Mundial de la Salud, en caso de que tal denominación exista;
- d) descripción del método de fabricación;
- e) indicaciones terapéuticas, contraindicaciones y reacciones adversas;
- f) posología para las diferentes especies animales a las que esté destinado el medicamento veterinario, forma farmacéutica, modo y vía de administración y fecha de caducidad;
- g) si procede, justificación de las medidas de precaución y seguridad que deban tomarse al almacenar el medicamento,

al administrarlo a los animales, y al eliminar los desechos, adjuntando una indicación de los riesgos potenciales que el medicamento pueda representar para el medio ambiente, la salud humana y animal así como para las plantas;

- h) indicación del tiempo de espera. Cuando sea necesario, el solicitante propondrá y justificará un nivel aceptable de residuos en los productos alimenticios que no presente riesgos para el consumidor, así como unos métodos de análisis rutinarios que puedan utilizar las autoridades competentes para la detección de residuos;
 - i) descripción de los métodos de control utilizados por el fabricante (análisis cualitativo y cuantitativo de los componentes y del producto final, pruebas específicas, por ejemplo, pruebas de esterilidad, pruebas para detectar la presencia de sustancias pirógenas y metales pesados, pruebas de estabilidad, pruebas biológicas y de toxicidad, controles de los productos intermedios de la fabricación);
 - j) resultados de las pruebas;
 - fisicoquímicas, biológicas o microbiológicas,
 - toxicológicas y farmacológicas,
 - clínicas;
 - k) un resumen de las características del producto, con arreglo a lo dispuesto en el artículo 14, y una o varias muestras o modelos a escala del medicamento veterinario en su presentación para la venta, junto con el prospecto;
 - l) un documento que atestigüe que el fabricante está autorizado a elaborar el medicamento veterinario en su país;
 - m) una copia de cada autorización previa de comercialización del medicamento veterinario de que se trate obtenida en otro Estado miembro o en un país tercero, junto con la lista de los Estados miembros en los que se esté estudiando una solicitud de autorización presentada de conformidad con la presente Directiva, una copia del resumen de las características del producto propuesto por el solicitante de conformidad con el artículo 14 o aprobado por la autoridad competente del Estado miembro interesado de conformidad con el artículo 25, y una copia del prospecto propuesto, los pormenores de cualquier decisión de denegación de autorización que se haya adoptado en la Comunidad o en un país tercero y los motivos de tal decisión.
- Esta información deberá actualizarse periódicamente;
- n) en el caso de los medicamentos que contengan nuevas sustancias activas que no se mencionan en los Anexos I, II o III del Reglamento (CEE) n° 2377/90, una copia de los documentos presentados a la Comisión, de conformidad con el Anexo V de dicho Reglamento.

Artículo 13

1. No obstante lo dispuesto en la letra j) del apartado 3 del artículo 12 y sin perjuicio de la legislación relativa a la protección de la propiedad industrial y comercial:

a) el solicitante no precisará presentar los resultados de las pruebas toxicológicas, farmacológicas y clínicas, si puede demostrar:

i) que el medicamento veterinario es esencialmente similar a un medicamento autorizado en el Estado miembro en el que se efectúa la solicitud, y que el titular de la autorización de comercialización del medicamento veterinario original ha dado su consentimiento para que se empleen, con vistas al estudio de la solicitud en cuestión, las referencias toxicológicas, farmacológicas y/o clínicas contenidas en el expediente del medicamento veterinario original;

ii) o que el componente o los componentes del medicamento veterinario son sustancias cuyo uso en medicina está firmemente establecido, con una eficacia reconocida así como con un nivel aceptable de seguridad, mediante una bibliografía científica detallada;

iii) o que el medicamento veterinario es esencialmente similar a algún otro medicamento autorizado en la Comunidad, según las disposiciones comunitarias vigentes, desde seis años antes como mínimo y comercializado en el Estado miembro para el que se curse la solicitud. El citado período se elevará a diez años cuando se trate de medicamentos de alta tecnología autorizados en virtud del procedimiento establecido por apartado 5 del artículo 2 de la Directiva 87/22/CEE del Consejo ⁽¹⁾. Además, los Estados miembros podrán igualmente ampliar el citado período a diez años, mediante una decisión única que abarque todos los productos comercializados en sus respectivos territorios, cuando estimen que así lo exige la sanidad pública. Los Estados miembros podrán suspender la aplicación del período de seis años antes mencionado una vez agotado el plazo de la patente que ampare el medicamento original;

b) en el caso de medicamentos veterinarios nuevos que contengan componentes conocidos pero que todavía no hayan sido asociados entre sí con fines terapéuticos, se deberán presentar los resultados de las pruebas toxicológicas, farmacológicas y clínicas relativas a esta nueva asociación, pero no será necesario suministrar la documentación relativa a cada uno de los componentes.

2. El Anexo I se aplicará por analogía, cuando se presente una bibliografía científica detallada en virtud del inciso ii) de la letra a) del apartado 1.

Artículo 14

El resumen de las características del producto contendrá los siguientes datos:

1) denominación del medicamento veterinario;

2) composición cualitativa y cuantitativa, en términos de sustancias activas y componentes del excipiente, cuyo conocimiento sea necesario para una correcta administración del medicamento; siempre que existan, se utilizarán las denominaciones comunes internacionales recomendadas por la Organización Mundial de la Salud y, a falta de éstas, las denominaciones comunes usuales o las denominaciones químicas;

3) forma farmacéutica;

4) propiedades farmacológicas y, en la medida en que esta información sea útil para fines terapéuticos, datos farmacocinéticos;

5) datos clínicos:

5.1. especies a las que va destinado el medicamento,

5.2. indicaciones de uso con indicación de las especies a las que va destinado el medicamento,

5.3. contraindicaciones,

5.4. reacciones adversas (frecuencia y gravedad),

5.5. precauciones particulares que deben tomarse durante su uso,

5.6. uso durante la gestación y lactancia,

5.7. interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción,

5.8. posología y métodos de administración,

5.9. sobredosis (síntomas, medidas de urgencia, antídotos) (en caso de ser necesario),

5.10. advertencias particulares según la especie animal,

5.11. tiempos de espera,

5.12. precauciones específicas que deberá tomar la persona que administre el medicamento a los animales;

6) datos farmacéuticos:

6.1. incompatibilidades de importancia,

6.2. período de caducidad, cuando sea necesario, tras la reconstitución del medicamento o cuando se abra por primera vez el envase,

6.3. precauciones especiales de conservación,

6.4. naturaleza y contenido del envase,

6.5. precauciones especiales que deban observarse para eliminar el medicamento no utilizado o en su caso sus residuos;

7) nombre o razón social y domicilio o sede social del titular de la autorización de comercialización.

⁽¹⁾ DO L 15 de 17.1.1987, p. 38. Directiva derogada por Directiva 93/41/CEE (DO L 214 de 24.8.1993, p. 40).

Artículo 15

1. Los Estados miembros tomarán todas las disposiciones apropiadas para que los documentos e informaciones enumerados en las letras h), i), y j) del apartado 3 del artículo 12 y en el apartado 1 del artículo 13 sean elaborados y firmados por expertos que posean las cualificaciones técnicas o profesionales necesarias, antes de ser presentados a las autoridades competentes.

Dichos documentos e informaciones serán firmados por dichos expertos.

2. Según su cualificación, el papel de los expertos será:

a) proceder a los trabajos que correspondan a su disciplina (análisis, farmacología y ciencias experimentales análogas, clínica) y describir objetivamente los resultados obtenidos (cuantitativos y cualitativos);

b) describir las comprobaciones que hubieran hecho de conformidad con el Anexo I, y establecer en particular:

i) para el analista, si el medicamento coincide con la composición declarada, proporcionando toda justificación sobre los métodos de control que vayan a ser utilizados por el fabricante;

ii) para el farmacólogo, así como para el especialista que tenga las competencias adecuadas:

— cuál es la toxicidad del medicamento y cuáles son las propiedades farmacológicas comprobadas;

— si, tras la administración del medicamento veterinario en las condiciones normales de empleo y observancia del tiempo indicado, los productos alimenticios procedentes de los animales tratados no contienen residuos que puedan presentar peligros para la salud del consumidor;

iii) para el clínico, si ha podido encontrar en los animales tratados con el medicamento los efectos que correspondan a las informaciones dadas por el fabricante en aplicación del artículo 12 y del apartado 1 del artículo 13, si el medicamento es bien tolerado, qué posología aconseja y cuáles son las eventuales contraindicaciones y reacciones adversas;

c) justificar el recurso eventual a la documentación bibliográfica mencionada en el inciso ii) de la letra a) del apartado 1 del artículo 13.

3. Los informes detallados redactados por los expertos formarán parte del expediente que el solicitante presente a las autoridades competentes. Se adjuntará a cada uno de estos informes un breve *curriculum vitae* de su autor.

CAPÍTULO 2

Disposiciones particulares aplicables a los medicamentos homeopáticos veterinarios

Artículo 16

1. Los Estados miembros velarán por que los medicamentos homeopáticos veterinarios que se fabriquen y comercialicen en la Comunidad se registren o autoricen con arreglo a lo dispuesto en los apartados 1 y 2 del artículo 17 y en los artículos 18 y 19. Cada Estado miembro tendrá debidamente en cuenta los registros o las autorizaciones ya expedidos por otro Estado miembro.

2. Un Estado miembro podrá abstenerse de establecer un procedimiento de registro simplificado especial de los medicamentos homeopáticos veterinarios al que se refieren los apartados 1 y 2 del artículo 17. El Estado miembro informará de ello a la Comisión. Dicho Estado miembro deberá permitir en tal caso, la utilización en su territorio de los medicamentos registrados por otros Estados miembros con arreglo a los apartados 1 y 2 del artículo 17 y al artículo 18.

Artículo 17

1. Sólo podrán acogerse a autorización mediante un procedimiento de registro simplificado especial los medicamentos homeopáticos veterinarios que cumplan todas las condiciones que a continuación se exponen:

— estar destinados a ser administrados a animales de compañía o a especies exóticas no productoras de alimentos;

— vía de administración descrita en la farmacopea europea o, en su defecto, en las farmacopeas actualmente utilizadas oficialmente en los Estados miembros;

— ausencia de indicación terapéutica especial en la etiqueta o en cualquier información relativa al medicamento veterinario;

— grado de dilución que garantice la inocuidad del medicamento; en particular, el medicamento no deberá contener más de una parte por 10 000 de tintura madre, ni más de la centésima parte de la dosis más baja que eventualmente se emplee en medicina alopática de aquellos principios activos cuya presencia en un medicamento alopático implique la obligatoriedad de presentar receta médica.

Los Estados miembros llevarán a cabo la clasificación relativa al despacho del medicamento en el momento del registro.

2. Los criterios y las normas de procedimiento previstos en el Capítulo 3, con excepción del artículo 25, serán de aplicación por analogía al procedimiento de registro simplificado especial de los medicamentos homeopáticos veterinarios mencionados en el apartado 1, con excepción de la prueba del efecto terapéutico.

3. La prueba del efecto terapéutico no será necesaria para los medicamentos homeopáticos veterinarios registrados con arreglo al apartado 1 del presente artículo o, en su caso, admitidos según lo dispuesto en el apartado 2 del artículo 16.

Artículo 18

La solicitud de registro simplificado especial podrá abarcar toda una serie de medicamentos obtenidos a partir de la(s) misma(s) cepa(s) homeopática(s). A dicha solicitud se adjuntarán los documentos siguientes, a fin de demostrar, principalmente, la calidad farmacéutica y la homogeneidad de los lotes de fabricación de dichos medicamentos:

- denominación científica, u otra denominación que figure en una farmacopea, de la(s) cepa(s) homeopática(s), con mención de las distintas vías de administración, formas farmacéuticas y grados de dilución que vayan a registrarse;
- informe en el que se describa la obtención y el control de la cepa o cepas y se justifique su carácter homeopático, basándose en una bibliografía apropiada; en el caso de medicamentos homeopáticos veterinarios que contengan sustancias biológicas, una descripción de las medidas adoptadas para garantizar la eliminación de cualquier agente patógeno;
- informe sobre la fabricación y el control de cada una de las formas farmacéuticas, acompañado de una descripción de los métodos de dilución y de dinamización;
- autorización para fabricar los medicamentos de que se trate;
- copia de los registros o autorizaciones obtenidos, en su caso, para esos mismos medicamentos en otros Estados miembros;
- una o varias muestras o maquetas del envase exterior y del procesamiento primario de los medicamentos que vayan a registrarse;
- información sobre la estabilidad del medicamento.

Artículo 19

1. Los medicamentos homeopáticos veterinarios distintos de los contemplados en el apartado 1 del artículo 17 se autorizarán con arreglo a las disposiciones de los artículos 12 a 15 y del Capítulo 3.

2. Los Estados miembros podrán introducir o mantener en sus respectivos territorios normas específicas para las pruebas farmacológicas, toxicológicas y clínicas de los medicamentos homeopáticos veterinarios destinados a animales de compañía y a especies exóticas no productores de alimentos, distintos de los contemplados en el apartado 1 del artículo 17, con arreglo a los principios y particularidades de la medicina homeopática de cada Estado miembro.

En ese caso, el Estado miembro de que se trate notificará a la Comisión las normas específicas vigentes.

Artículo 20

El presente capítulo no será aplicable a los medicamentos veterinarios inmunológicos.

Las disposiciones de los títulos VI y VII serán aplicables a los medicamentos homeopáticos veterinarios.

CAPÍTULO 3

Procedimiento relativo a la autorización de comercialización

Artículo 21

1. Los Estados miembros adoptarán todas las medidas oportunas a fin de garantizar que el procedimiento de concesión de la autorización previa de comercialización de un medicamento veterinario se complete en un plazo de doscientos diez días a partir de la presentación de una solicitud válida.

2. En caso de que un Estado miembro al que se haya presentado una solicitud de autorización de un medicamento veterinario comprobase que se está examinando ya de forma efectiva en otro Estado miembro una solicitud relativa a ese mismo medicamento veterinario, el Estado miembro de que se trate podrá decidir la suspensión del examen detenido de la solicitud con el fin de aguardar el informe de evaluación elaborado por el otro Estado miembro de conformidad con lo dispuesto en el apartado 4 del artículo 25.

El Estado miembro interesado informará tanto al otro Estado miembro como al solicitante de su decisión de suspender el examen detenido de la solicitud en cuestión. Tan pronto como el otro Estado miembro haya concluido su examen de la solicitud y tomado una decisión al respecto, enviará al Estado miembro interesado una copia de su informe de evaluación.

Artículo 22

Siempre que se comunique a un Estado miembro, de conformidad con la letra m) del apartado 3 del artículo 12, que otro Estado miembro ha autorizado un medicamento veterinario respecto del cual se haya presentado una solicitud de autorización en el Estado miembro interesado, dicho Estado miembro requerirá inmediatamente a las autoridades del Estado miembro que haya concedido la autorización que le transmitan el informe de evaluación a que se refiere el apartado 4 del artículo 25.

En un plazo de noventa días a partir de la recepción del informe de evaluación, el Estado miembro interesado o bien reconocerá la decisión del otro Estado miembro y el resumen de las características del producto que éste haya aprobado, o bien, si considerare que existen motivos para sospechar que la autorización del medicamento veterinario en cuestión pudiera constituir un riesgo para la salud humana o animal o para el medio ambiente, aplicará los procedimientos establecidos en los artículos 33 a 38.

Artículo 23

Para instruir la solicitud presentada en virtud del artículo 12 y del apartado 1 del artículo 13, la autoridad competente de un Estado miembro:

1. deberá verificar la conformidad con el artículo 12 y con el apartado 1 del artículo 13 del expediente presentado y examinar, basándose en informes elaborados por expertos, de conformidad con los apartados 2 y 3 del artículo 15, si se satisfacen las condiciones de concesión de la autorización de comercialización;
2. podrá someter el medicamento veterinario, sus materias primas y, si resultase necesario, los productos intermedios u otros componentes, al control de un laboratorio estatal o de un laboratorio designado a tal efecto, y se asegurará de que los métodos de control utilizados por el fabricante y descritos en el expediente de solicitud, de conformidad con la letra i) del apartado 3 del artículo 12 sean satisfactorios;
3. en su caso podrá exigir al solicitante que complete el expediente en lo referente a los elementos mencionados en el artículo 12 y en el apartado 1 del artículo 13. Cuando la autoridad competente alegue dicha facultad, los plazos previstos en el artículo 21 serán suspendidos hasta que hayan sido facilitados los datos complementarios requeridos. De la misma manera, dichos plazos serán suspendidos durante el tiempo dejado, en su caso, al solicitante para explicarse oralmente o por escrito;
4. podrá exigir al solicitante que suministre sustancias en cantidades necesarias para controlar el método de detección analítico propuesto por el solicitante con arreglo a la letra h) del apartado 3 del artículo 12 y para ponerlo en práctica en el marco de los controles rutinarios destinados a detectar la presencia de residuos de los medicamentos veterinarios de que se trate.

Artículo 24

Los Estados miembros tomarán todas las disposiciones apropiadas a fin de que:

- a) las autoridades competentes verifiquen que los fabricantes y los importadores de medicamentos veterinarios procedentes de terceros países estén en condiciones de realizar la fabricación en la observancia de las indicaciones facilitadas en aplicación de la letra d) del apartado 3 del artículo 12 y/o de efectuar los controles según los métodos descritos en el expediente de conformidad con la letra i) del apartado 3 del artículo 12;
- b) las autoridades competentes podrán autorizar a los fabricantes y a los importadores de medicamentos veterinarios procedentes de terceros países, en casos justificados, a hacer efectuar por terceros determinadas fases de la fabricación y/o determinados controles previstos en la letra a); en dicho caso, las verificaciones de las autoridades competentes se efectuarán igualmente en dichos establecimientos.

Artículo 25

1. En el momento de la expedición de la autorización de comercialización, la autoridad competente del Estado miembro interesado comunicará al titular el resumen de las características del producto que haya aprobado.

2. La autoridad competente adoptará todas las medidas necesarias para que la información que figure en el resumen concuerde con la aprobada en el momento de la expedición de la autorización o posteriormente.

3. La autoridad competente remitirá a la Agencia una copia de la autorización junto con el resumen de las características del producto.

4. La autoridad competente elaborará un informe de evaluación y unos comentarios sobre el expediente por lo que se refiere a los resultados de los ensayos analíticos, farmacotológicos y clínicos del medicamento veterinario de que se trate. El informe de evaluación se actualizará siempre que se disponga de nuevos datos que sean importantes para la evaluación de la calidad, la seguridad o la eficacia del medicamento veterinario de que se trate.

Artículo 26

1. La autorización de comercialización prevista en el artículo 5, podrá ser unida a la obligación, para el titular, de mencionar en el recipiente y/o en el envase y en el prospecto, cuando sea exigido, otras menciones esenciales para la seguridad o para la protección de la salud, incluidas las precauciones particulares de empleo y otras advertencias que resulten de los ensayos clínicos y farmacológicos previstos en la letra j) del apartado 3 del artículo 12 y en el apartado 1 del artículo 13 o que, tras la comercialización, resulten de la experiencia adquirida en el empleo del medicamento veterinario.

2. La autorización podrá unirse también a la obligación de introducir una sustancia de marcado en el medicamento veterinario.

3. En circunstancias excepcionales y previa consulta al solicitante, podrá concederse una autorización sometida a una revisión anual y supeditada a determinadas obligaciones específicas, entre ellas:

- la realización de estudios complementarios tras la concesión de la autorización;
- la comunicación de las reacciones adversas del medicamento veterinario.

Estas decisiones excepcionales sólo podrán ser adoptadas cuando existan razones objetivas y verificables para ello.

Artículo 27

1. Tras la expedición de una autorización de comercialización, el titular deberá tener en cuenta, por lo que respecta a los métodos de fabricación y de control a que se refieren las letras d) e i) del apartado 3 del artículo 12, los avances científicos y técnicos e introducir las modificaciones necesarias para que el medicamento veterinario sea fabricado y controlado según métodos científicos generalmente aceptados.

Dichas modificaciones estarán supeditadas a la aprobación de la autoridad competente del Estado miembro interesado.

2. Previa solicitud de la autoridad competente, el titular de la autorización de comercialización estudiará además los métodos de detección analítica previstos en la letra h) del apartado 3 del artículo 12 y propondrá cualquier modificación que resulte necesaria para tener en cuenta el progreso científico y técnico.

3. El titular de la autorización de comercialización deberá comunicar inmediatamente a la autoridad competente cualquier nuevo elemento que pueda implicar una modificación de los datos y documentos previstos en el artículo 12 y en el apartado 1 del artículo 13 o del resumen aprobado de las características del producto. En particular, el responsable de la comercialización comunicará inmediatamente a la autoridad competente cualquier prohibición o restricción impuesta por la autoridad competente de cualquier país en que se comercialice el medicamento veterinario, y cualquier reacción adversa grave e inesperado que se dé en animales y en seres humanos.

4. El titular de autorización de comercialización deberá mantener registros de todos los efectos no deseados en animales o en seres humanos. Estos registros se conservarán durante al menos cinco años y se pondrán a disposición de las autoridades competentes a petición de éstas.

5. El titular de autorización de comercialización deberá transmitir inmediatamente a las autoridades competentes, para su autorización, cualquier modificación que se proponga hacer de los datos y documentos previstos en el artículo 12 y en el apartado 1 del artículo 13.

Artículo 28

La autorización será válida durante cinco años y podrá renovarse por períodos de cinco años, previa solicitud del titular presentada al menos tres meses antes de la fecha de expiración y previo examen de un informe de actualización de las informaciones presentadas anteriormente.

Artículo 29

La autorización no afectará a la responsabilidad de derecho común del fabricante y, en su caso, del titular de la autorización de comercialización.

Artículo 30

La autorización de comercialización será rechazada cuando, tras la verificación de los documentos e informaciones enumerados en el artículo 12 y en apartado 1 del artículo 13, resulte:

- a) que el medicamento veterinario es nocivo en las condiciones de empleo o indicadas en la solicitud de autorización; o
- b) cuando el efecto terapéutico del medicamento veterinario falte o sea insuficientemente justificado por el solicitante en la especie animal que deba ser objeto del tratamiento; o
- c) cuando el medicamento veterinario no tenga la composición cualitativa y cuantitativa declarada; o

- d) que el tiempo de espera indicado por el solicitante es insuficiente para que los productos alimenticios procedentes del animal tratado no contengan residuos que puedan presentar peligros para la salud del consumidor o esté insuficientemente justificado; o
- e) que el medicamento veterinario se presente para una utilización prohibida en virtud de otras disposiciones comunitarias.

Sin embargo, en espera de las regulaciones comunitarias, las autoridades competentes podrán rechazar la autorización de un medicamento veterinario, si dicha medida fuese necesaria para asegurar la protección de la salud pública, de los consumidores o de la salud de los animales.

La autorización será igualmente rechazada si el expediente presentado a las autoridades competentes no cumpliera las disposiciones del artículo 12, del apartado 1 del artículo 13 y del artículo 15.

CAPÍTULO 4

Reconocimiento mutuo de autorizaciones

Artículo 31

1. Para facilitar la adopción por parte de los Estados miembros de decisiones comunes sobre la autorización de medicamentos veterinarios basándose en criterios científicos de calidad, seguridad y eficacia, y conseguir así la libre circulación de medicamentos veterinarios en la Comunidad, se crea un Comité de medicamentos veterinarios, denominado en lo sucesivo «el Comité». El Comité estará adscrito a la Agencia.

2. Además de las otras funciones que le confiera el Derecho comunitario, el Comité tendrá por misión examinar los asuntos relativos a la concesión, modificación, suspensión o retirada de la autorización de comercialización que se haya presentado de acuerdo con lo dispuesto en la presente Directiva. Podrá igualmente examinar toda cuestión relativa a las pruebas de los medicamentos veterinarios.

3. El Comité aprobará su reglamento interno.

Artículo 32

1. El titular de la autorización deberá asimismo, antes de presentar una solicitud de reconocimiento de una autorización de comercialización, informar al Estado miembro que haya concedido la autorización en la que se base la solicitud (en lo sucesivo, Estado miembro de referencia) que se presentará una solicitud de acuerdo con lo dispuesto en la presente Directiva, y le notificará todas las adiciones efectuadas en el expediente inicial; dicho Estado miembro podrá pedir al solicitante que le proporcione toda la información y todos los documentos necesarios para poder comprobar si los expedientes presentados son idénticos.

Además, el titular de la autorización solicitará al Estado miembro de referencia que elabore un informe de evaluación del

medicamento de que se trate, o, si fuere necesario, que actualice el informe de evaluación existente. Dicho Estado miembro preparará el informe de evaluación o lo actualizará en un plazo de 90 días a partir de la recepción de la solicitud.

Al presentarse la solicitud con arreglo al apartado 2, el Estado miembro de referencia deberá remitir el informe de evaluación al Estado miembro o Estados miembros afectados por la solicitud.

2. Para que se pueda aceptar en uno o varios Estados miembros una autorización expedida por un Estado miembro, según los procedimientos establecidos en el presente Capítulo, el titular de dicha autorización de comercialización presentará una solicitud ante las autoridades competentes del Estado miembro o Estados miembros interesados acompañada de la información y datos a que se refiere el artículo 12, el apartado 1 de artículo 13, el artículo 14 y el artículo 25. El titular deberá acreditar que el expediente es idéntico al aceptado por el primer Estado miembro de referencia, o señalar las adiciones o modificaciones que pueda contener. En ese caso, deberá certificar que el resumen de las características del producto que él mismo propone de conformidad con el artículo 14 es idéntico al aceptado por el Estado miembro de referencia de conformidad con el artículo 25. También deberá certificar que todos los expedientes presentados dentro de este procedimiento son idénticos.

3. El titular de la autorización de comercialización comunicará a la Agencia esta solicitud, le informará de los Estados miembros interesados, así como de las fechas de presentación de las solicitudes, y le enviará una copia de la autorización concedida por el Estado miembro de referencia. Deberá enviar también a la Agencia copias de cualquier otra autorización de comercialización concedida por los demás Estados miembros para ese mismo medicamento veterinario, y tendrá que indicar si una solicitud de autorización es ya objeto de examen en un Estado miembro.

4. Salvo en el caso excepcional a que se hace referencia en el apartado 1 del artículo 33, cada Estado miembro aceptará la primera autorización de comercialización concedida por el Estado miembro de referencia dentro de los noventa días siguientes a la recepción de la solicitud y del informe de evaluación. Informará de ello al Estado miembro de referencia, a los demás Estados miembros a los que concierna la solicitud, a la Agencia y al titular de dicha autorización de comercialización.

Artículo 33

1. Si un Estado miembro considera que existen motivos para pensar que la autorización de comercialización de un medicamento veterinario puede presentar un riesgo para la salud humana o animal o para el medio ambiente, informará de ello sin demora al solicitante, al Estado miembro de referencia, a los demás Estados miembros implicados en la solicitud y a la Agencia. El Estado miembro expondrá minuciosamente sus motivos e indicará las medidas que pueden resultar necesarias para corregir las deficiencias de la solicitud.

2. Todos los Estados miembros interesados procurarán llegar a un acuerdo sobre las medidas que deben adoptarse con respecto a la solicitud. Ofrecerán al solicitante la posibilidad de

exponer su punto de vista oralmente o por escrito. No obstante, si dentro del plazo mencionado en el apartado 4 del artículo 32, los Estados miembros no hubieren podido llegar a un acuerdo, someterán sin demora el asunto a la Agencia con el fin de someterlo luego al Comité para que se aplique el procedimiento establecido en el artículo 36.

3. Dentro del plazo previsto en el apartado 4 del artículo 32, los Estados miembros interesados proporcionarán al Comité una declaración pormenorizada de las cuestiones sobre las que no pudieron alcanzar un acuerdo y los motivos de su desacuerdo. Se facilitará al solicitante una copia de esta información.

4. En cuanto el solicitante tenga conocimiento de que se ha recurrido al Comité, le enviará sin demora una copia de la información y documentos mencionados en el apartado 2 del artículo 32.

Artículo 34

Cuando un medicamento veterinario haya sido objeto de varias solicitudes de autorización de comercialización presentadas de conformidad con el artículo 12, el apartado 1 del artículo 13 y el artículo 14 y los Estados miembros hayan adoptado decisiones discrepantes en relación con la autorización del medicamento, o con su suspensión o retirada, cualquier Estado miembro, la Comisión o el titular de la autorización de comercialización podrán recurrir al Comité para que se aplique el procedimiento establecido en el artículo 36.

El Estado miembro interesado, el titular de la autorización de comercialización o la Comisión deberán identificar con claridad el asunto que se somete a la consideración del Comité y, si fuere necesario, informarán de ello al titular.

Los Estados miembros y el titular de la autorización de comercialización enviarán al Comité toda la información disponible sobre el asunto.

Artículo 35

En casos específicos en los que estén en juego los intereses de la Comunidad, los Estados miembros, la Comisión, el solicitante o el titular de la autorización podrán recurrir al Comité para que se aplique el procedimiento establecido en el artículo 36 antes de que se llegue a una decisión acerca de una solicitud de autorización de comercialización, o acerca de la suspensión o revocación de una autorización, o de cualquier otra modificación necesaria de los términos en que esté formulada una autorización de comercialización, especialmente para tener en cuenta la información recogida de acuerdo con lo dispuesto en el título VII.

El Estado miembro interesado o la Comisión deberán identificar con claridad la cuestión que se somete a la consideración del Comité e informarán de ello al responsable de la comercialización del medicamento veterinario.

Los Estados miembros y el titular de la autorización enviarán al Comité toda la información disponible sobre la cuestión.

Artículo 36

1. Cuando se recurra al procedimiento descrito en el presente artículo, el Comité deliberará y emitirá un dictamen motivado en un plazo de noventa días a partir de la fecha en que le fue sometida la cuestión.

No obstante, en los casos presentados al Comité con arreglo a los artículos 34 y 35, este plazo podrá prorrogarse noventa días.

En caso de urgencia, a propuesta de su presidente, el Comité podrá decidir un plazo más corto.

2. Para examinar la cuestión, el Comité podrá designar como ponente a uno de sus miembros. Podrá también nombrar expertos independientes para que le asesoren en temas específicos. Al nombrar a los expertos, el Comité definirá sus funciones y fijará una fecha límite para la realización de estas funciones.

3. En los casos a que se refieren los artículos 33 y 34, el Comité, antes de emitir su dictamen, ofrecerá al titular de la autorización de comercialización la posibilidad de presentar alegaciones orales o escritas.

En el caso a que se refiere el artículo 35, se podrá solicitar al titular de la autorización de comercialización que presente alegaciones orales o escritas.

Si lo considera conveniente, el Comité podrá invitar a cualquier otra persona a que le proporcione información sobre la materia.

El Comité podrá dejar en suspenso el plazo mencionado en el apartado 1 para que el titular de la autorización de comercialización pueda preparar sus alegaciones.

4. La Agencia informará de ello sin demora al titular de la autorización de comercialización cuando del dictamen del Comité resulte que:

- la solicitud no cumple los criterios de autorización,
 - o
- debe modificarse el resumen de las características del producto propuesto por el solicitante con arreglo al artículo 14,
 - o
- la autorización debe supeditarse a determinadas condiciones, teniéndose presentes las condiciones consideradas fundamentales para el uso seguro y eficaz del medicamento veterinario incluida la farmacovigilancia,
 - o
- debe suspenderse, modificarse o retirarse una autorización de comercialización.

En un plazo de quince días a partir de la recepción del dictamen, el titular podrá notificar por escrito a la Agencia su intención de recurrir. En este caso, comunicará los motivos detallados de su recurso a la Agencia en el plazo de sesenta

días a partir de la recepción del dictamen. En el plazo de sesenta días a partir de la recepción de los motivos del recurso, el Comité decidirá si debe revisar su dictamen, y adjuntará al informe de evaluación mencionado en el apartado 5 las conclusiones sobre el recurso.

5. En un plazo de treinta días a partir de su adopción, la Agencia presentará el dictamen definitivo del Comité a los Estados miembros, a la Comisión y al titular de la autorización de comercialización del medicamento veterinario, junto con el informe en el que se explique la evaluación del medicamento veterinario y se expongan las razones en las que se basan sus conclusiones.

En caso de que el dictamen sea favorable a la concesión de una autorización de comercialización del medicamento veterinario se adjuntarán al dictamen los siguientes documentos:

- a) un proyecto de resumen de las características del producto, tal como se indica en el artículo 14; cuando sea necesario se harán constar en éste las diferentes situaciones veterinarias existentes en los Estados miembros;
- b) en su caso, las condiciones en las que la autorización debe concederse con arreglo al apartado 4.

Artículo 37

En un plazo de treinta días a partir de la recepción del dictamen, la Comisión preparará un proyecto de decisión respecto de la solicitud, teniendo en cuenta el Derecho comunitario.

En el caso de un proyecto de decisión que prevea la concesión de la autorización de comercialización, se adjuntarán al mismo los documentos mencionados en las letras a) y b) del párrafo segundo del apartado 5 del artículo 36.

En el caso excepcional de que el proyecto de decisión difiera del dictamen de la Agencia, la Comisión adjuntará asimismo una explicación detallada de las razones de las diferencias.

El proyecto de decisión se enviará a los Estados miembros y al solicitante.

Artículo 38

1. Una decisión definitiva sobre la solicitud se adoptará con arreglo al procedimiento previsto en el apartado 2 del artículo 89.

2. Las normas de procedimiento del Comité permanente establecido en el apartado 1 del artículo 89 se modificarán para tener en cuenta las tareas que le corresponden de conformidad con el presente Capítulo.

Tales adaptaciones incluirán las siguientes disposiciones:

- salvo en los casos contemplados en el párrafo tercero del artículo 37, el dictamen del Comité permanente se facilitará por escrito;

- cada Estado miembro contará con veintiocho días como mínimo para enviar a la Comisión observaciones por escrito sobre el proyecto de decisión;
- cada Estado miembro podrá solicitar por escrito que el proyecto de decisión sea debatido por el Comité permanente, pormenorizando sus motivos.

En caso de que, a juicio de la Comisión, las observaciones por escrito de un Estado miembro planteen nuevas cuestiones importantes de índole científica o técnica que no se hayan abordado en el dictamen de la Agencia, el presidente interrumpirá el procedimiento y devolverá la solicitud a la Agencia para un nuevo examen.

La Comisión adoptará las medidas necesarias para la aplicación del presente apartado, de conformidad con el procedimiento establecido en el apartado 2 del artículo 89.

3. La decisión contemplada en el apartado 1 deberá enviarse a los Estados miembros a quienes concierna el asunto y al titular de la autorización de comercialización. Los Estados miembros autorizarán o retirarán la autorización de comercialización o introducirán en la autorización las modificaciones que sean necesarias para ajustarse a la decisión adoptada dentro de los treinta días siguientes a la notificación de ésta. Informarán de ello a la Comisión y a la Agencia.

Artículo 39

1. Toda solicitud presentada por el titular de la autorización de comercialización para modificar una autorización de comercialización concedida según lo dispuesto en el presente Capítulo deberá presentarse a todos los Estados miembros que hubieren autorizado previamente el medicamento veterinario de que se trate.

La Comisión, en consulta con la Agencia, adoptará las disposiciones adecuadas para el examen de las modificaciones introducidas en los términos de una autorización de comercialización.

Estas disposiciones incluirán un sistema de notificación o procedimientos administrativos relativos a las modificaciones de importancia menor y definirán con precisión el concepto de «modificación de importancia menor».

La Comisión adoptará dichas disposiciones por medio de un reglamento de aplicación, con arreglo al procedimiento establecido en el apartado 2 del artículo 89.

2. En caso de arbitraje sometido a la Comisión, los procedimientos establecidos en los artículos 36, 37 y 38 se aplicarán por analogía a las modificaciones de las autorizaciones de comercialización.

Artículo 40

1. Cuando un Estado miembro considere que la modificación de los términos de una autorización de comercialización concedida según lo dispuesto en el presente capítulo, o su suspensión o retirada, son necesarias para proteger la salud

humana o animal o el medio ambiente, someterá sin demora el asunto a la Agencia para que se apliquen los procedimientos establecidos en los artículos 36, 37 y 38.

2. Sin perjuicio de lo dispuesto en el artículo 35, en casos excepcionales, cuando sea indispensable una acción urgente para proteger la salud humana o animal o el medio ambiente y hasta que se adopte una decisión definitiva, un Estado miembro podrá suspender la comercialización y la utilización en su territorio del medicamento veterinario de que se trate. Informará a la Comisión y a los demás Estados miembros de los motivos de dicha medida, a más tardar, el día hábil siguiente.

Artículo 41

Los artículos 39 y 40 se aplicarán por analogía a los medicamentos autorizados por los Estados miembros previo dictamen del Comité emitido según lo dispuesto en el artículo 4 de la Directiva 87/22/CEE antes del 1 de enero de 1995.

Artículo 42

1. La Agencia publicará un informe anual sobre el funcionamiento de los procedimientos descritos en el presente Capítulo que remitirá para información al Parlamento Europeo y al Consejo.

2. Antes del 1 de enero de 2001, la Comisión publicará un informe detallado sobre la aplicación de los procedimientos establecidos en el presente Capítulo y propondrá las modificaciones que sean necesarias para mejorar dichos procedimientos.

El Consejo, en las condiciones previstas en el Tratado, decidirá sobre la propuesta de la Comisión en un plazo de un año a partir de su presentación.

Artículo 43

Las disposiciones de los artículos 31 a 38 no se aplicarán a los medicamentos homeopáticos veterinarios contemplados en el apartado 2 del artículo 19.

TÍTULO IV

FABRICACIÓN E IMPORTACIÓN

Artículo 44

1. Los Estados miembros tomarán todas las medidas necesarias para que la fabricación de medicamentos veterinarios en su territorio esté subordinada a la posesión de una autorización. Esta autorización de fabricación también se exigirá para los medicamentos veterinarios destinados a la exportación.

2. La autorización mencionada en el apartado 1 será exigida tanto para la fabricación total o parcial como para las operaciones de división, de envasado o de presentación.

Sin embargo, dicha autorización no será exigida para las preparaciones, divisiones, cambios en el envasado o en la presentación, en la medida en que dichas operaciones sean ejecutadas, únicamente para la dispensación al pormenor, por farmacéuticos en un despacho o por otras personas legalmente autorizadas en los Estados miembros para efectuar las citadas operaciones.

3. La autorización mencionada en el apartado 1 será exigida asimismo para las importaciones procedentes de terceros países a un Estado miembro; a tal fin, el presente título y el artículo 83 se aplicarán a tales importaciones de la misma manera que se apliquen a la fabricación.

Los Estados miembros tomarán todas las medidas necesarias para que los medicamentos veterinarios introducidos en su territorio y procedentes de un país tercero que se destinen a otro Estado miembro vayan acompañados de una copia de autorización a la que se refiere el apartado 1.

Artículo 45

Para obtener la autorización de fabricación, el solicitante deberá satisfacer al menos las exigencias siguientes:

- a) especificar los medicamentos veterinarios y las formas farmacéuticas que vaya a fabricar o a importar, así como el lugar de su fabricación y/o de su control;
- b) disponer, para su fabricación o su importación, de locales, del equipo técnico y de posibilidades de control apropiados y suficientes que respondan a las exigencias legales que el Estado miembro interesado estipule, tanto desde el punto de vista de la fabricación y del control como de la conservación de los medicamentos, en la observancia de las disposiciones del artículo 24;
- c) disponer al menos de una persona cualificada con arreglo al artículo 52.

El solicitante deberá proporcionar en su solicitud las informaciones justificativas.

Artículo 46

1. La autoridad competente del Estado miembro sólo concederá la autorización de fabricación después de haberse asegurado, mediante una investigación realizada por sus agentes, de que las informaciones facilitadas en aplicación del artículo 45 sean exactas.

2. Para garantizar la observancia de las condiciones previstas en el artículo 45, la autorización podrá ir unida a determinadas obligaciones impuestas sea con ocasión de su concesión, sea con posterioridad a su expedición.

3. La autorización sólo se aplicará a los locales indicados en la solicitud, así como a los medicamentos veterinarios y a las formas farmacéuticas indicadas en esta misma solicitud.

Artículo 47

Los Estados miembros tomarán todas las disposiciones apropiadas para que la duración del procedimiento para la concesión

de la autorización de fabricación no exceda de un plazo de noventa días a partir de la fecha de recepción de la solicitud por la autoridad competente.

Artículo 48

En caso de solicitud de modificación por el titular de la autorización de fabricación de uno de los elementos mencionados en las letras a) y b) del párrafo primero del artículo 45, la duración del procedimiento referente a dicha solicitud no pasará de treinta días. En los casos excepcionales, dicho plazo podrá ser prorrogado hasta noventa días.

Artículo 49

La autoridad competente del Estado miembro podrá exigir del solicitante información complementaria en lo referente a las informaciones proporcionadas en aplicación del artículo 45, así como en lo referente a la persona cualificada mencionada en el artículo 52; cuando la autoridad competente alegue dicha facultad, los plazos previstos en los artículos 47 y 48 serán suspendidos hasta que los datos complementarios requeridos hayan sido facilitados.

Artículo 50

El titular de la autorización de fabricación quedará obligado al menos:

- a) a disponer del personal que responda a las exigencias legales estipuladas por el Estado miembro interesado, tanto desde el punto de vista de la fabricación como de los controles;
- b) a no disponer de los medicamentos veterinarios autorizados más que en conformidad con la legislación de los Estados miembros interesados;
- c) a informar previamente a la autoridad competente de toda modificación que desee incorporar a alguna de las informaciones proporcionadas en aplicación del artículo 45; en todo caso, la autoridad competente será informada sin dilación en caso de sustitución imprevista de la persona cualificada mencionada en el artículo 52;
- d) a permitir el acceso a sus locales en todo momento a los agentes de la autoridad competente del Estado miembro interesado;
- e) a capacitar a la persona cualificada mencionada en el artículo 52 para cumplir su misión, en particular poniendo a su disposición todos los medios necesarios;
- f) a cumplir los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de los medicamentos, establecidos en el Derecho comunitario;
- g) a llevar registros detallados de todos los medicamentos veterinarios que haya suministrado, incluidas las muestras, de conformidad con la legislación del país destinatario de los mismos. Deberán registrarse al menos los siguientes datos respecto a cada transacción, independientemente de que sea retribuida o no:
 - fecha;
 - denominación del medicamento veterinario;

- cantidad suministrada;
- nombre y dirección del destinatario;
- número del lote.

Estos registros deberán estar a disposición de las autoridades competentes, con fines de inspección, al menos durante tres años.

Artículo 51

Los principios y directrices de prácticas correctas de fabricación de los medicamentos veterinarios a que se refiere la letra f) del artículo 50 deberán adoptarse por medio de una Directiva de conformidad con el procedimiento contemplado en el apartado 2 del artículo 89.

La Comisión publicará directrices detalladas de conformidad con dichos principios y las revisará cuando sea necesario, para adecuarlas al progreso técnico y científico.

Artículo 52

1. Los Estados miembros tomarán todas las disposiciones apropiadas para que el titular de la autorización de fabricación disponga de forma permanente y continua de al menos una persona cualificada que responda las condiciones establecidas en el artículo 53 y que sea responsable en particular de la ejecución de las obligaciones especificadas en el artículo 55.

2. Si respondiera personalmente a las condiciones previstas en el artículo 53, el titular de la autorización podrá asumir la responsabilidad mencionada en el apartado 1.

Artículo 53

1. Los Estados miembros garantizarán que la persona cualificada mencionada en el artículo 52 responda a las condiciones mínimas de cualificación a que hacen referencia los apartados 2 y 3.

2. La persona cualificada estará en posesión de un diploma, certificado u otro título acreditativo de un ciclo de formación universitaria —o un ciclo de formación reconocido como equivalente por el Estado miembro interesado— de una duración mínima de cuatro años de enseñanza teórica y práctica en una de las disciplinas científicas siguientes: farmacia, medicina, veterinaria, química, química y tecnología farmacéuticas o biología.

Sin embargo, la duración mínima del ciclo de formación universitario podrá ser de tres años y medio cuando el ciclo de formación sea seguido de un período de formación teórica y práctica de una duración mínima de un año e implique una estancia de al menos seis meses en un laboratorio abierto al público, sancionado por un examen de nivel universitario.

Cuando en un Estado miembro coexistan dos ciclos de formación universitaria reconocidos como equivalentes por dicho Estado miembro, de los cuales uno dure cuatro años y el otro tres, el diploma, certificado o cualquier otro título que sancione el ciclo universitario —o reconocido como equivalente— de tres años será considerado que satisface la condición de duración mencionada en el párrafo en la medida en que los diplo-

mas, certificados u otros títulos que sancionen los dos ciclos de formación sean reconocidos como equivalentes por dicho Estado;

El ciclo de formación implicará una enseñanza teórica y práctica al menos sobre las siguientes materias de base:

- física experimental,
- química general e inorgánica,
- química orgánica,
- química analítica,
- química farmacéutica, incluido el análisis de los medicamentos,
- bioquímica general y aplicada (médica),
- fisiología,
- microbiología,
- farmacología,
- tecnología farmacéutica,
- toxicología,
- farmacognosia (estudio de la composición y de los efectos de los principios activos de sustancias naturales de origen vegetal o animal).

La enseñanza de dichas materias deberá ser dosificada de manera que se permita al interesado asumir las obligaciones especificadas en el artículo 55.

En la medida en que determinados diplomas, certificados u otros títulos enumerados en el párrafo primero no cumplan los criterios fijados en el presente apartado, la autoridad competente del Estado miembro se asegurará de que el interesado dé prueba, en las materias de que se trata, de conocimientos adaptados a la fabricación y al control de los medicamentos veterinarios.

3. La persona cualificada deberá haber ejercido al menos durante dos años, en una o varias empresas que hayan obtenido autorización de fabricación, de las actividades de análisis cualitativo de los medicamentos, análisis cuantitativo de las sustancias activas así como ensayos y verificaciones necesarios para garantizar la calidad de los medicamentos.

La duración de la experiencia practicada podrá ser disminuida en un año cuando el ciclo de formación universitaria dure al menos cinco años y en un año y medio cuando dure al menos seis años.

Artículo 54

1. Una persona que ejerza en un Estado miembro las actividades de la persona mencionada en el artículo 52 en el

momento de la puesta en aplicación de la Directiva 81/851/CEE, sin responder a las disposiciones del artículo 53, estará cualificada para seguir ejerciendo dichas actividades en dicho Estado.

2. El titular de un diploma, certificado u otro título que sancione un ciclo de formación universitaria —o un ciclo de formación reconocido como equivalente por el Estado miembro interesado— en una disciplina científica que le habilite para ejercer las actividades de la persona mencionada en el artículo 52 de conformidad con la legislación de dicho Estado, podrá —cuando haya empezado su formación antes del 9 de octubre de 1981— ser considerado cualificado para asumir en dicho Estado el cargo de la persona mencionada en el artículo 52 a condición de haber ejercido previamente, antes del 9 de octubre de 1991, durante al menos dos años, en una o varias empresas que hayan obtenido una autorización de fabricación, actividades de vigilancia de producción y/o actividades de análisis cualitativo y cuantitativo de las sustancias activas, así como ensayos y verificaciones necesarios para garantizar la calidad de los medicamentos veterinarios bajo la autoridad directa de una persona mencionada en el artículo 52.

Cuando el interesado haya adquirido la experiencia práctica mencionada en el párrafo primero antes del 9 de octubre de 1971, se exigirá un año suplementario de experiencia práctica que corresponda a las condiciones mencionadas en el párrafo primero y sea efectuado inmediatamente antes del ejercicio de dichas actividades.

Artículo 55

1. Los Estados miembros tomarán todas las disposiciones apropiadas para que la persona cualificada mencionada en el artículo 52, sin perjuicio de sus relaciones con el titular de la autorización de fabricación, tenga la responsabilidad, en el marco de los procedimientos mencionados en el artículo 56, de velar por que:

- a) en caso de medicamentos veterinarios fabricados en el Estado miembro interesado, cada lote de medicamentos veterinarios haya sido fabricado y controlado de conformidad con la legislación en vigor en dicho Estado miembro y en la observancia de las exigencias que se desprendan de la autorización de comercialización;
- b) en el caso de medicamentos veterinarios procedentes de terceros países, cada lote de fabricación importado haya sido sometido, en el Estado miembro importador, a un análisis cualitativo completo, a un análisis cuantitativo al menos de todas las sustancias activas y de todos los otros ensayos y verificaciones necesarios para garantizar la calidad de los medicamentos veterinarios en la observancia de las exigencias que se desprenden de la autorización de comercialización.

Los lotes de medicamentos veterinarios así controlados en un Estado miembro estarán dispensados de los controles citados cuando sean comercializados en otro Estado miembro, acompañados de los informes de control firmados por la persona cualificada.

2. En el caso de medicamentos veterinarios importados de países terceros, si la Comunidad hubiere adoptado con el país exportador disposiciones adecuadas que garanticen que el fabricante del medicamento veterinario aplica prácticas correctas de fabricación por lo menos equivalentes a las establecidas por la

Comunidad y que se han efectuado en el país exportador los controles mencionados en la letra b) del párrafo primero del apartado 1, la persona encargada de efectuar los controles podrá ser dispensada de realizarlos.

3. En todos los casos, en particular cuando los medicamentos veterinarios sean entregados a la venta, la persona cualificada deberá acreditar que cada lote de fabricación responda a las disposiciones del presente artículo, mediante un registro o documento equivalente previsto a tal efecto; el citado registro o documento equivalente deberá ser mantenido al día a medida que se efectúen las operaciones y puesto a disposición de los agentes de la autoridad competente durante un período que respete las disposiciones del Estado miembro concernido al menos durante un período de cinco años.

Artículo 56

Los Estados miembros garantizarán el cumplimiento de las obligaciones de la persona cualificada mencionada en el artículo 52 por medio de medidas administrativas apropiadas, o por la sumisión a una disciplina profesional.

Los Estados miembros podrán prever la suspensión temporal de dicha persona a partir de la apertura de un procedimiento administrativo o disciplinario en contra por faltar a sus obligaciones.

Artículo 57

Las disposiciones del presente título serán de aplicación a los medicamentos homeopáticos veterinarios.

TÍTULO V

ETIQUETADO Y PROSPECTO

Artículo 58

1. Los recipientes y los envases exteriores de los medicamentos veterinarios deberán llevar en caracteres legibles las informaciones siguientes, concordantes con las certificaciones y documentos facilitados en virtud del artículo 12 y del apartado 1 del artículo 13 y aprobados por las autoridades competentes:

- a) la denominación del medicamento veterinario, que podrá ser un nombre comercial o una denominación común acompañada por una marca o por el nombre de un fabricante, o una denominación científica o fórmula acompañada por una marca o por el nombre del fabricante;

En caso de que la denominación concreta de un medicamento veterinario que contenga una única sustancia activa sea un nombre comercial, dicha denominación irá acompañada en caracteres legibles de la denominación común internacional recomendada por la Organización Mundial de la Salud, cuando exista dicha denominación, o, en su defecto, de la denominación común usual;

- b) la composición cualitativa y cuantitativa en sustancias activas por dosis o, según la forma de administración, para un determinado volumen o peso, utilizando, cuando exista, la denominación común internacional recomendada por la Organización Mundial de la Salud, y en su defecto, la denominación común usual;
- c) el número del lote de fabricación;
- d) el número de la autorización de comercialización;
- e) el nombre o la razón social y el domicilio o la sede social del titular de la autorización de comercialización y, en su caso, del fabricante;
- f) las especies animales a las que esté destinado el medicamento veterinario, el modo y la vía de administración;
- g) el período de espera, aun cuando fuera nulo, para los medicamentos veterinarios que deban administrarse a los animales productores de alimentos;
- h) la fecha de caducidad, en lenguaje comprensible;
- i) las precauciones particulares de conservación, si hubiera lugar;
- j) las precauciones especiales que hayan de tomarse al eliminar los medicamentos sin usar y los productos de desecho derivados de los medicamentos cuando proceda;
- k) las informaciones impuestas en virtud del apartado 1 del artículo 26, si hubiera lugar;
- l) la mención «para uso veterinario».

2. La forma farmacéutica y el contenido en peso, en volumen o en unidades de toma, podrán ser indicadas sólo en los envases.

3. En la medida en que afecten a la composición cualitativa y cuantitativa en sustancias activas de los medicamentos veterinarios, las disposiciones de la sección A de la primera parte del Anexo I serán aplicables a las indicaciones previstas en la letra b) del apartado 1.

4. Las informaciones estipuladas en las letras f) a l) del apartado 1 deberán ser redactadas en la caja y en el recipiente de los medicamentos en la o las lenguas del país de comercialización.

Artículo 59

1. Cuando se trate de ampollas, las informaciones mencionadas en el apartado 1 del artículo 58 deberán ser mencionadas en las cajas. Por contra, en los recipientes, sólo serán necesarias en las informaciones siguientes:

- la denominación del medicamento veterinario,
- la cantidad de las sustancias activas,
- la vía de administración,

- el número del lote de fabricación,
- la fecha de caducidad,
- la mención «para uso veterinario».

2. En lo referente a los pequeños recipientes que no sean ampollas y que contengan una sola dosis de utilización, sobre los cuales sea imposible mencionar las informaciones previstas en apartado 1, las prescripciones de los apartados 1, 2 y 3 del artículo 58 serán aplicables únicamente a la caja.

3. Las informaciones estipuladas en el apartado 1 deberán ser redactadas en la caja y en el recipiente de los medicamentos en la o las lenguas del país de comercialización.

Artículo 60

A falta de caja, todas las informaciones que, en virtud de los artículos 58 y 59, deban figurar en dicha caja deberán ser señaladas en el recipiente.

Artículo 61

1. Será obligatorio adjuntar un prospecto al envase de un medicamento veterinario, excepto cuando toda la información exigida en virtud del presente artículo figure en el envase o en la caja. Los Estados miembros adoptarán las medidas apropiadas para que la información contenida en el prospecto de un medicamento veterinario haga referencia solamente a dicho medicamento. El prospecto deberá estar redactado en la lengua o lenguas oficiales del Estado miembro en el que dicho medicamento sea comercializado.

2. El prospecto deberá recoger al menos las informaciones siguientes, con arreglo a las informaciones y documentos facilitados en virtud del artículo 12 y del apartado 1 del artículo 13 y aprobados por las autoridades competentes:

- a) nombre y razón social y domicilio o sede social del responsable de la comercialización y, en su caso, del fabricante;
- b) denominación y composición cualitativa y cuantitativa del medicamento veterinario en sustancias activas.

Se emplearán las denominaciones comunes internacionales recomendadas por la Organización Mundial de la Salud, siempre que dichas denominaciones existan;

- c) indicaciones terapéuticas;
- d) contraindicaciones y reacciones adversas, en la medida en que dichas informaciones sean necesarias para la utilización del medicamento veterinario;

- e) especies animales a las que esté destinado el medicamento veterinario, posología en función de dichas especies, modo y vía de administración, indicaciones para una administración correcta, si existiesen motivos;
- f) los períodos de espera aun cuando fueren nulos, para los medicamentos veterinarios que deban administrarse a los animales productores de alimentos;
- g) precauciones particulares de conservación, si existiesen motivos;
- h) indicaciones impuestas en virtud del apartado 1 del artículo 26, si existiesen motivos;
- i) precauciones especiales que deban tomarse al eliminar los medicamentos sin usar y los productos de desecho derivados de los medicamentos, cuando proceda.
- la fecha de caducidad en forma clara (mes y año);
 - la forma farmacéutica;
 - el contenido del modelo de venta;
 - las precauciones especiales de conservación, cuando proceda;
 - las especies a las que va destinado el medicamento;
 - advertencias especiales si el medicamento así lo exige;
 - el número de lote de fabricación;
 - el número de registro.

3. Las indicaciones contempladas en el apartado 2 podrán estar escritas en la o las lenguas del país de comercialización. Las otras informaciones deberán estar claramente separadas de dichas informaciones.

Artículo 62

En caso de incumplimiento de las disposiciones previstas en el presente capítulo, las autoridades competentes de los Estados miembros podrán proceder, tras un emplazamiento al interesado sin efecto alguno, a la suspensión o a la retirada de la autorización de comercialización.

Artículo 63

Las prescripciones de los Estados miembros referentes a las condiciones de expedición al público, la indicación del precio de los medicamentos para uso veterinario y la propiedad industrial no serán afectadas por las disposiciones del presente título.

Artículo 64

1. Sin perjuicio de lo dispuesto en el apartado 2, los medicamentos homeopáticos veterinarios deben etiquetarse de conformidad con las disposiciones del presente título e identificarse haciendo figurar en su etiquetado la mención «medicamento homeopático para uso veterinario» en caracteres claros y legibles.

2. En el etiquetado y, en su caso, en el prospecto de los medicamentos contemplados en el apartado 1 del artículo 17, además de la indicación «medicamento veterinario homeopático sin indicación terapéutica autorizada», bien visible, constarán única y obligatoriamente los siguientes datos:

- la denominación científica de la cepa o cepas, seguida del grado de dilución, utilizando los símbolos de la farmacopea utilizada de conformidad con el punto 8 del artículo 1;
- el nombre y la dirección del titular de la autorización de comercialización y, en su caso, del fabricante;
- el modo de administración y, si fuere necesario, la vía de administración;

TÍTULO VI

POSESIÓN, DISTRIBUCIÓN AL POR MAYOR Y EXPEDICIÓN DE LOS MEDICAMENTOS VETERINARIOS

Artículo 65

1. Los Estados miembros adoptarán las medidas necesarias para que la distribución al por mayor de medicamentos veterinarios esté supeditada a la posesión de una autorización y para que la duración del procedimiento de concesión de dicha autorización no exceda de 90 días a partir de la fecha en que la autoridad competente reciba la solicitud.

Los Estados miembros podrán excluir los suministros, de un minorista a otro, de pequeñas cantidades de medicamentos veterinarios de la definición de la distribución al por mayor.

2. Para poder obtener la autorización de distribución, el solicitante deberá tener a su disposición personal técnicamente capacitado, locales y equipos adecuados y suficientes, que cumplan los requisitos legales del Estado miembro de que se trate sobre conservación y manipulación de medicamentos veterinarios.

3. El titular de la autorización de distribución deberá conservar una documentación detallada, que deberá contener, como mínimo, los siguientes datos para cada transacción de entrada o salida:

- a) fecha;
- b) identificación precisa del medicamento veterinario;
- c) número de lote de fabricación; fecha de caducidad;
- d) cantidad recibida o suministrada;
- e) nombre y dirección del proveedor o del destinatario.

Al menos una vez al año, se llevará a cabo una inspección detallada; se contrastará la lista de medicamentos entrantes y salientes con las existencias en ese momento, y se registrará en un informe cualquier diferencia comprobada.

Estos registros estarán a disposición de las autoridades competentes, con fines de inspección, por un período de tres años, como mínimo.

4. Los Estados miembros adoptarán las medidas necesarias para garantizar que los mayoristas suministren medicamentos veterinarios solamente a las personas autorizadas para ejercer la venta al por menor de acuerdo con lo dispuesto en el artículo 66, o a otras personas debidamente autorizadas para recibir medicamentos veterinarios de los mayoristas.

Artículo 66

1. Los Estados miembros adoptarán todas las medidas necesarias para garantizar que solamente aquellas personas a quienes la legislación del Estado miembro de que se trate les permita dedicarse a la venta al por menor de medicamentos veterinarios ejerzan dicha actividad.

2. Todas las personas que, en virtud del apartado 1, estén autorizadas para vender medicamentos veterinarios deberán disponer de una documentación detallada, que deberá contener los siguientes datos para cada transacción de entrada o salida:

- a) fecha;
- b) identificación precisa del medicamento veterinario;
- c) número del lote de fabricación;
- d) cantidad recibida o suministrada;
- e) nombre y dirección del proveedor o destinatario;
- f) cuando proceda, nombre y dirección del veterinario que recetó el medicamento, y copia de la receta.

Al menos una vez al año, se llevará a cabo una inspección detallada; se contrastará la lista de medicamentos entrantes y salientes con las existencias en ese momento, y se registrará en un informe cualquier diferencia comprobada.

Estos registros estarán a disposición de las autoridades competentes, con fines de inspección, por un período de tres años.

3. Los Estados miembros podrán limitar el número de requisitos necesarios para llevar la documentación detallada a que se refiere el apartado 2. Sin embargo, dichos requisitos deberán aplicarse siempre en caso de medicamentos veterinarios destinados a ser utilizados en animales productores de alimentos y que únicamente puedan obtenerse mediante una receta de un veterinario o con respecto a los cuales deba observarse un período de espera.

4. El 1 de enero de 1992 a más tardar, los Estados miembros comunicarán a la Comisión una lista de los medicamentos veterinarios disponibles que puedan obtenerse sin receta.

Tras haber tomado conocimiento de la comunicación de los Estados miembros, la Comisión examinará la procedencia de proponer medidas adecuadas para el establecimiento de una lista comunitaria de dichos medicamentos.

Artículo 67

Sin perjuicio de normas comunitarias o nacionales más estrictas relativas a la entrega de los medicamentos veterinarios y para proteger la salud tanto humana como animal, se exigirá receta para dispensar al público los siguientes medicamentos veterinarios:

- a) los medicamentos cuyo suministro o utilización están sujetos a restricciones oficiales, como por ejemplo:
 - las restricciones derivadas de la aplicación de los pertinentes convenios de las Naciones Unidas contra el tráfico ilícito de sustancias estupefacientes y psicotrópicas;
 - las restricciones derivadas de la legislación comunitaria;
- b) los medicamentos respecto de los cuales los veterinarios deban adoptar precauciones especiales con objeto de evitar riesgos innecesarios para:
 - las especies a que se destinan,
 - la persona que administre dichos medicamentos a los animales,
 - los consumidores de productos alimenticios procedentes de los animales tratados,
 - el medio ambiente;
- c) los destinados a tratamientos o procesos patológicos que requieran un diagnóstico preciso previo, o de cuyo uso puedan derivarse consecuencias que dificulten o interfieran las acciones diagnósticas o terapéuticas posteriores;
- d) las fórmulas magistrales destinadas a los animales.

Asimismo se exigirá receta para todos aquellos medicamentos veterinarios nuevos que contengan una sustancia activa cuya utilización en los medicamentos veterinarios lleve menos de cinco años autorizada, a menos que, según las informaciones y los detalles facilitados por el solicitante, o la experiencia adquirida en la utilización práctica del medicamento las autoridades competentes tengan constancia de que no se aplica ninguno de los criterios contemplados en el párrafo primero.

Artículo 68

1. Los Estados miembros tomarán todas las medidas necesarias para que nadie posea o tenga bajo su control medicamentos veterinarios o sustancias que posean propiedades anabólicas, antiinfecciosas, antiparasitarias, antiinflamatorias, hormonales o psicotrópicas que puedan utilizarse como medicamento veterinario, a menos que tenga una autorización expresa, expedida con arreglo a la legislación del Estado miembro de que se trate.

2. Los Estados miembros mantendrán una lista de fabricantes y distribuidores autorizados para poseer sustancias activas que puedan ser utilizadas en la fabricación de medicamentos veterinarios y que posean las propiedades mencionadas en el

apartado 1. Estas personas deberán mantener registros detallados de todas las transacciones en relación con las sustancias que se puedan utilizar en la fabricación de medicamentos veterinarios y tener estos registros a disposición de las autoridades competentes, a efectos de inspección, durante un período de al menos tres años.

3. Las modificaciones de la lista de sustancias contempladas en el apartado 1 se adoptarán de conformidad con el procedimiento contemplado en el apartado 2 del artículo 89.

Artículo 69

Los Estados miembros velarán por que los propietarios o el responsable de animales productores de alimentos puedan justificar la adquisición, la posesión y la administración de medicamentos veterinarios que contengan las sustancias enumeradas en el artículo 68; los Estados miembros podrán ampliar esta obligación a otros medicamentos veterinarios.

Podrán exigir en particular que se lleve un registro que contenga por lo menos los datos siguientes:

- a) fecha;
- b) denominación del medicamento veterinario;
- c) cantidad;
- d) nombre y dirección del proveedor del medicamento;
- e) identificación de los animales tratados.

Artículo 70

No obstante lo dispuesto en los artículos 9 y 67, los Estados miembros procurarán que los veterinarios que presten sus servicios en otro Estado miembro puedan llevar consigo y administrar a los animales pequeñas cantidades de medicamentos veterinarios, en cantidad no superior a las necesidades diarias, que no sean medicamentos inmunológicos veterinarios, cuando éstos no estén autorizados en el Estado miembro donde se preste el servicio (en lo sucesivo, el Estado miembro anfitrión), siempre que se reúnan las condiciones siguientes:

- a) la autorización de comercialización prevista en los artículos 5, 7 y 8 se concederá por las autoridades competentes del Estado miembro donde esté establecido el veterinario;
- b) el veterinario transportará los medicamentos veterinarios en el envase original del fabricante;
- c) los medicamentos veterinarios que vayan a administrarse a animales productores de alimentos tendrán la misma composición cualitativa y cuantitativa, en términos de sustancias activas, que los medicamentos autorizados con arreglo a los artículos 5, 7 y 8 para su uso en el Estado miembro;
- d) el veterinario que preste servicios en otro Estado miembro se informará de las prácticas veterinarias correctas que estén en uso en dicho Estado miembro y velará por la observancia del período de espera especificado en la eti-

queta del medicamento veterinario, a menos que pueda razonablemente suponer que un período de espera más largo sería el indicado para adaptarse a las mencionadas prácticas veterinarias correctas;

- e) el veterinario no deberá suministrar ningún medicamento veterinario a los propietarios o a los responsables de los animales tratados en el Estado miembro anfitrión salvo que lo permita la normativa pertinente de dicho Estado; en este caso, sólo suministrará un medicamento veterinario para los animales que vaya a tratar y únicamente suministrará las cantidades mínimas de medicamento necesarias para concluir el tratamiento de dichos animales;
- f) el veterinario deberá llevar registros detallados de los animales sometidos a tratamiento, de los diagnósticos, de los medicamentos veterinarios administrados, de las dosis administradas, de la duración del tratamiento y del tiempo de espera aplicado. Estos registros estarán a disposición de las autoridades competentes del Estado miembro anfitrión, a fines de inspección, durante un período de por lo menos 3 años;
- g) la gama y la cantidad de medicamentos veterinarios que lleve consigo el veterinario no deberán exceder el nivel que generalmente se requiere para las necesidades diarias de una práctica veterinaria correcta.

Artículo 71

1. En ausencia de legislación comunitaria específica sobre utilización de medicamentos inmunológicos veterinarios para el control y la erradicación de enfermedades de los animales, un Estado miembro podrá prohibir, de conformidad con su legislación nacional, la fabricación, importación, posesión, venta, suministro y/o utilización de medicamentos inmunológicos veterinarios en la totalidad o en parte de su territorio, si se demostrare que:

- a) la administración de medicamento a animales interfiere la aplicación de un programa nacional para el diagnóstico, el control o la erradicación de enfermedades de los animales, o dificulta la certificación de ausencia de contaminación en animales vivos o en alimentos u otros productos obtenidos de animales tratados;
- b) el medicamento está destinado a inmunizar contra una enfermedad ausente desde hace mucho tiempo en el territorio en cuestión.

2. Las autoridades competentes de los Estados miembros informarán a la Comisión de todos los casos en los que se hayan aplicado las disposiciones del apartado 1.

TÍTULO VII

FARMACOVIGILANCIA

Artículo 72

1. Los Estados miembros adoptarán las medidas adecuadas para alentar la notificación a las autoridades competentes de cualquier presunto efecto no deseado de los medicamentos veterinarios.

2. Los Estados miembros podrán imponer requisitos específicos a los veterinarios y otros profesionales de los servicios sanitarios en relación con la notificación de presuntas reacciones adversas graves o inesperadas y reacciones adversas humanas, en particular cuando tal notificación constituya una condición de la autorización previa a la comercialización.

Artículo 73

Para asegurar la adopción de decisiones normativas adecuadas con respecto a los medicamentos veterinarios autorizados en la Comunidad, teniendo en cuenta la información obtenida sobre las presuntas reacciones adversas a los medicamentos veterinarios en condiciones normales de empleo, los Estados miembros establecerán un sistema de farmacovigilancia veterinaria. Dicho sistema se utilizará para recopilar información útil para la supervisión de los medicamentos veterinarios y, en particular, acerca de las reacciones adversas que puedan producirse en los animales y los seres humanos en relación con el uso de medicamentos veterinarios, así como para evaluar científicamente esa información.

Dicha información deberá cotejarse con los datos disponibles relativos a la venta y prescripción de los medicamentos veterinarios.

Este sistema tendrá también en cuenta cualquier información de que se disponga en relación con la falta de la eficacia esperada, uso no contemplado, investigaciones sobre la validez del período de espera y posibles problemas ambientales derivados del uso del medicamento, interpretados de conformidad con las orientaciones de la Comisión a que se refiere el apartado 1 del artículo 77, que puedan repercutir en la evaluación de sus beneficios y riesgos.

Artículo 74

El titular de la autorización de comercialización tendrá a su disposición, de manera permanente y continua, a una persona adecuadamente cualificada responsable en materia de farmacovigilancia.

Esta persona cualificada será responsable de:

- a) crear y mantener un sistema para recopilar y tratar con el fin de que sea accesible al menos en un lugar en la Comunidad la información sobre las presuntas reacciones adversas señaladas al personal de la empresa, incluidos sus representantes;
- b) preparar para las autoridades competentes los informes a que se refiere el artículo 75, tal y como estas autoridades lo hayan dispuesto y de conformidad con las orientaciones a que se refiere el apartado 1 del artículo 77;
- c) garantizar que se dé una respuesta rápida y completa a cualquier solicitud de información adicional de las autoridades competentes necesaria para poder evaluar las ventajas y riesgos de un medicamento veterinario, incluida la información relativa al volumen de ventas o de prescripciones del medicamento veterinario de que se trate;
- d) facilitar a las autoridades competentes cualquier otra información de interés para la evaluación de los beneficios y

riesgos asociados a un medicamento veterinario, incluida la información adecuada sobre estudios de supervisión posteriores a la comercialización.

Artículo 75

1. El titular de una autorización previa a la comercialización deberá llevar un registro detallado de todas las presuntas reacciones adversas que se produzcan en la Comunidad o en un tercer país.

2. El titular de una autorización previa a la comercialización estará obligado a registrar y a comunicar a la autoridad competente del Estado miembro en cuyo territorio se haya producido el incidente, inmediatamente y en cualquier caso a más tardar dentro de los quince días civiles siguientes a la recepción de la información, cualquier presunta reacción adversa grave y reacción adversa humana relacionada con el uso de un medicamento veterinario de la que puede esperarse razonablemente que tenga conocimiento o que se le haya señalado.

3. El titular de una autorización previa a la comercialización garantizará que todas las presuntas reacciones adversas graves e inesperadas y reacciones adversas humanas que se produzcan en el territorio de un tercer país sean comunicadas de conformidad con las orientaciones a que se refiere el apartado 1 del artículo 77, inmediatamente y en cualquier caso a más tardar dentro de los quince días civiles siguientes a la recepción de la información, de manera que estén a disposición de la Agencia y de las autoridades competentes de los Estados miembros en los que está autorizado el medicamento veterinario.

4. En el caso de los medicamentos veterinarios que se hayan considerado dentro del ámbito de aplicación de la Directiva 87/22/CEE, o que se hayan beneficiado de los procedimientos de reconocimiento mutuo previstos en los artículos 21 y 22 y en el apartado 4 del artículo 32 de la presente Directiva, y de los medicamentos veterinarios para los que se haya hecho referencia a los procedimientos previstos en los artículos 36, 37 y 38 de la presente Directiva, el titular de una autorización previa a la comercialización deberá garantizar además que todas las presuntas reacciones adversas graves y reacciones adversas humanas que se produzcan en la Comunidad se comunican en el formato y a los intervalos que se acuerden con el Estado miembro de referencia, o con la autoridad competente designada como Estado miembro de referencia, de manera que sean accesibles al Estado miembro de referencia.

5. A menos que se hayan establecido otros requisitos como condición para conceder una autorización, los registros de todas las reacciones adversas deberán presentarse a la autoridad competente en forma de informe periódico de actualización en materia de seguridad, inmediatamente cuando ésta lo solicite o periódicamente con arreglo al siguiente calendario: semestralmente durante los dos primeros años siguientes a la autorización, anualmente durante los dos años siguientes y en el momento de producirse la primera renovación. A partir de ese

momento, el informe periódico de actualización en materia de seguridad se presentará a intervalos de cinco años, junto con la solicitud de renovación de la autorización. El informe periódico de actualización en materia de seguridad deberá incluir una evaluación científica de los beneficios y riesgos asociados al medicamento veterinario.

6. Tras la concesión de una autorización previa a la comercialización, su titular podrá solicitar la modificación de los períodos mencionados en el presente artículo según el procedimiento establecido por el Reglamento (CE) n° 541/95 de la Comisión ⁽¹⁾, cuando proceda.

Artículo 76

1. La Agencia, en colaboración con los Estados miembros y la Comisión, establecerá una red de proceso de datos para facilitar el intercambio de información sobre farmacovigilancia relativa a los medicamentos comercializados en la Comunidad.

2. Haciendo uso de la red prevista en el apartado 1, los Estados miembros velarán por que los informes sobre presuntas reacciones adversas graves y reacciones adversas humanas, conforme a las orientaciones contempladas en el apartado 1 del artículo 77, que se hayan producido en su territorio sean transmitidos a la Agencia y a los demás Estados miembros inmediatamente, y en cualquier caso a más tardar dentro de los quince días civiles siguientes a su notificación.

3. Los Estados miembros velarán por que se pongan a disposición del titular de la autorización previa a la comercialización inmediatamente, y en cualquier caso a más tardar dentro de los quince días civiles siguientes a su notificación, los informes sobre las presuntas reacciones adversas graves y reacciones adversas humanas que se hayan producido en su territorio.

Artículo 77

1. Para facilitar el intercambio de información acerca de la farmacovigilancia en la Comunidad, la Comisión elaborará, previa consulta a la Agencia, a los Estados miembros y a las partes interesadas, orientaciones sobre recopilación, comprobación y presentación de informes sobre reacciones adversas, que incluirán requisitos técnicos para el intercambio electrónico de información sobre farmacovigilancia de conformidad con la terminología médica internacionalmente acordada.

Dichas orientaciones se publicarán en el volumen 9 de las Normas sobre medicamentos de la Comunidad Europea y tendrán en cuenta los trabajos de armonización internacional llevados a cabo en el ámbito de la farmacovigilancia.

2. Para la interpretación de las definiciones contenidas en los puntos 10 a 16 del artículo 1, y los principios enunciados en el presente título, el titular de la autorización de la comercialización y las autoridades competentes se remitirán a las orientaciones contempladas en el apartado 1.

⁽¹⁾ DO L 55 de 11.3.1995, p. 7. Reglamento modificado por el Reglamento (CE) n° 1146/98 (DO L 159 de 3.6.1998, p. 31).

Artículo 78

1. Si, como resultado de la evaluación de los datos de farmacovigilancia veterinaria, un Estado miembro considera que una autorización previa a la comercialización debe ser suspendida, retirada o modificada para restringir las indicaciones o disponibilidad, corregir la posología, añadir una contraindicación o añadir una nueva medida cautelar, informará inmediatamente de ello a la Agencia, a los demás Estados miembros y al titular de la autorización previa a la comercialización.

2. En casos de urgencia, el Estado miembro de que se trate podrá suspender la autorización previa a la comercialización de un medicamento veterinario, siempre que informe de ello a la Agencia, a la Comisión y a los demás Estados miembros, a más tardar el primer día hábil siguiente.

Artículo 79

Toda modificación que resulte necesaria para actualizar las disposiciones de los artículos 72 a 78 con el fin de tomar en consideración el progreso científico y técnico se adoptará de conformidad con el procedimiento contemplado en el apartado 2 del artículo 89.

TÍTULO VIII

VIGILANCIA Y SANCIONES

Artículo 80

1. La autoridad competente del Estado miembro afectado comprobará por medio de inspecciones reiteradas, que se respetan las prescripciones legales referentes a los medicamentos veterinarios.

Dichas inspecciones serán efectuadas por agentes, dependientes de las autoridades competentes, que deberán estar habilitados para:

- a) proceder a inspecciones de los establecimientos de fabricación y de comercialización, así como de los laboratorios encargados, por el titular de la autorización de fabricación, de efectuar controles en virtud del artículo 24;
- b) tomar muestras;
- c) conocer todos los documentos que se refieran al objeto de las inspecciones, sin perjuicio de las disposiciones en vigor en los Estados miembros a 9 de octubre de 1981, que limiten dicha facultad en lo referente a la descripción del modo de fabricación.

2. Los Estados miembros adoptarán cualquier disposición pertinente para que los procedimientos de fabricación utilizados en la fabricación de medicamentos inmunológicos veterinarios sean plenamente válidos y permitan garantizar de manera continuada la conformidad de los lotes.

3. Después de cada una de las inspecciones mencionadas en el apartado 1, los agentes que representen a la autoridad competente redactarán un informe sobre el cumplimiento, por parte del fabricante, de los principios y directrices de prácticas de buena manufactura, contemplados en el artículo 51. Se pondrá en conocimiento del fabricante sometido a la inspección el contenido de dichos informes.

Artículo 81

1. Los Estados miembros tomarán todas las disposiciones apropiadas para que el titular de la autorización de comercialización y, en su caso, el titular de la autorización de fabricación, justifiquen la ejecución de los controles practicados en el medicamento veterinario y/o en los componentes y los productos intermedios de la fabricación, según los métodos que imponga la autorización de comercialización.

2. Con el fin de aplicar el apartado 1, los Estados miembros podrán exigir que los titulares de la autorización de comercialización de medicamentos inmunológicos veterinarios envíen a las autoridades competentes copias de todos los informes de control firmados por la persona cualificada según el artículo 55.

El titular de la autorización de comercialización de los medicamentos inmunológicos veterinarios deberá asegurarse de que se almacenen muestras representativas de cada uno de los lotes de los medicamentos veterinarios en cantidad suficiente hasta, al menos, su fecha de caducidad, y deberá suministrarlas rápidamente a las autoridades competentes, cuando lo soliciten.

Artículo 82

1. Cuando lo considere necesario, un Estado miembro podrá exigir que el titular de la autorización de comercialización de un medicamento inmunológico veterinario someta al control de un laboratorio estatal o de un laboratorio autorizado por el Estado miembro muestras de los lotes del producto a granel y/o del medicamento veterinario, antes de su comercialización.

En caso de que un lote haya sido fabricado en otro Estado miembro, examinado por la autoridad competente de otro Estado miembro y declarado conforme con las especificaciones nacionales, sólo podrá realizarse dicho control una vez se haya procedido al examen de los informes de control del lote en cuestión y se hayan notificado a la Comisión, y en la medida en que quede justificado por la discrepancia de condiciones veterinarias entre los dos Estados miembros de que se trate.

2. Salvo en el caso de que se informe a la Comisión de que se requiere un plazo más largo para llevar a cabo los análisis, los Estados miembros velarán para que dicho examen concluya en el plazo de sesenta días a partir de la recepción de las muestras. Los resultados de dicho examen se notificarán al titular de la autorización de comercialización en el mismo plazo.

3. Antes del 1 de enero de 1992, Los Estados miembros notificarán a la Comisión los medicamentos veterinarios inmunológicos sometidos a control obligatorio oficial previamente a su comercialización.

Artículo 83

1. Las autoridades competentes de los Estados miembros suspenderán o retirarán la autorización de comercialización cuando resulte:

- a) que el medicamento veterinario sea nocivo en las condiciones de empleo propuestas en la solicitud de autorización o ulteriormente;
- b) que el efecto terapéutico del medicamento veterinario falte en la especie animal sometida al tratamiento;
- c) que el medicamento veterinario no tenga la composición cualitativa y cuantitativa declarada;
- d) que el tiempo de espera indicado sea insuficiente para que los productos alimenticios procedentes del animal tratado no contengan residuos que puedan presentar peligros para la salud del consumidor;
- e) que el medicamento veterinario sea presentado para una utilización prohibida en virtud de otras disposiciones comunitarias.

Sin embargo, en espera de las regulaciones comunitarias, las autoridades competentes podrán rechazar la autorización de un medicamento veterinario, si dicha medida fuera necesaria para garantizar la protección de la salud pública, de la salud de los consumidores o de la salud de los animales;

- f) que las informaciones que figuren en el expediente en virtud de las disposiciones del artículo 12, del apartado 1 del artículo 13 y del artículo 27 sean erróneas;
 - g) que los controles contemplados en el apartado 1 del artículo 81 no hayan sido efectuados;
 - h) que la obligación mencionada en el apartado 2 del artículo 26 no haya sido respetada.
2. La autorización podrá ser suspendida o retirada cuando se reconozca:
- a) que las informaciones que figuren en el expediente, en virtud de las disposiciones del artículo 12 y del apartado 1 del artículo 13, no hayan sido modificadas de conformidad con los apartados 1 y 5 del artículo 27,
 - b) que todo elemento nuevo mencionado en el apartado 3 del artículo 27 no haya sido transmitido a las autoridades competentes.

Artículo 84

1. Sin perjuicio de las disposiciones previstas en el artículo 83, los Estados miembros tomarán todas las disposiciones apropiadas para que la expedición del medicamento veterinario sea prohibida y que dicho medicamento sea retirado del mercado cuando:

- a) resulte que el medicamento veterinario sea nocivo en las condiciones de empleo indicadas en la solicitud de autorización o ulteriormente, en virtud de lo dispuesto por el apartado 5 del artículo 27;
- b) el efecto terapéutico del medicamento veterinario falte en la especie animal sometida al tratamiento;
- c) el medicamento veterinario no tenga la composición cualitativa y cuantitativa declarada;

- d) el tiempo de espera indicado sea insuficiente para que los productos alimenticios procedentes del animal tratado no contengan residuos que puedan presentar peligros para la salud del consumidor;
- e) los controles mencionados en el apartado 1 del artículo 81 no hayan sido efectuados o cuando otra exigencia u obligación relativa a la concesión de la autorización de fabricación no haya sido cumplida.
2. La autoridad competente podrá limitar la prohibición de expedición y la retirada del mercado sólo a los lotes de fabricación que hayan sido reclamados.

Artículo 85

1. La autoridad competente de un Estado miembro suspenderá o retirará la autorización de fabricación para una categoría de preparados o para el conjunto de éstos cuando una de las exigencias estipuladas en el artículo 45 no haya sido cumplida.
2. La autoridad competente de un Estado miembro, además de las medidas previstas en el artículo 84 podrá sea suspender la fabricación o la importación de medicamentos veterinarios procedentes de terceros países, sea suspender o retirar la autorización de fabricación para una categoría de preparados o para el conjunto de éstos en caso de incumplimiento de las disposiciones relativas a la fabricación o a la importación procedente de terceros países.

Artículo 86

Las disposiciones del presente título serán de aplicación a los medicamentos homeopáticos veterinarios.

Artículo 87

Los Estados miembros adoptarán las medidas adecuadas para alentar a veterinarios y otros profesionales afectados a que informen a las autoridades competentes sobre cualquier efecto no deseado de los medicamentos veterinarios.

TÍTULO IX

COMITÉ PERMANENTE

Artículo 88

Las modificaciones que sean necesarias para adaptar el Anexo I al progreso técnico se adoptarán con arreglo al procedimiento contemplado en el apartado 2 del artículo 89.

Artículo 89

1. La Comisión estará asistida por un Comité permanente de medicamentos veterinarios en la adaptación al progreso técnico de las directivas que tengan por objeto la supresión de los obstáculos técnicos en los intercambios en el sector de los medicamentos veterinarios (denominado en lo sucesivo «Comité permanente»).

2. En los casos en que se haga referencia al presente apartado, serán de aplicación los artículos 5 y 7 de la Decisión 1999/468/CE, observando lo dispuesto en su artículo 8.

El plazo contemplado en el apartado 6 del artículo 5 de la Decisión 1999/468/CE queda fijado en tres meses.

3. El Comité permanente aprobará su reglamento interno.

TÍTULO X

DISPOSICIONES GENERALES

Artículo 90

Los Estados miembros adoptarán las medidas necesarias para que las autoridades competentes afectadas se comuniquen mutuamente las informaciones pertinentes, en particular para garantizar el cumplimiento de requisitos establecidos para la autorización de fabricación o para la autorización de comercialización.

Cuando se lo soliciten motivadamente, los Estados miembros transmitirán inmediatamente a las autoridades competentes de otro Estado miembro los informes a que hace referencia el apartado 3 del artículo 80. Si, después de haberlos estudiado, el Estado miembro que los recibe considera que no puede aceptar las conclusiones de las autoridades competentes del Estado miembro donde se haya elaborado dicho informe, informará de ello y comunicará sus motivos a la autoridad competente correspondiente y podrá solicitar más información. Los Estados miembros afectados se esforzarán por alcanzar un acuerdo. Si fuere necesario, cuando existan divergencias graves de puntos de vista, uno de los Estados miembros afectados informará al respecto a la Comisión.

Artículo 91

1. Cada Estado miembro adoptará todas las disposiciones pertinentes a fin de que las decisiones de autorización de comercialización, de anulación de decisión, de denegación o de retirada de autorización de comercialización, de prohibición de dispensa, de retirada del mercado y sus motivos sean puestas en conocimiento de la Agencia.

2. El titular de la autorización de comercialización estará obligado a informar inmediatamente a los Estados miembros afectados de cualquier medida que haya tomado para suspender la comercialización de un medicamento veterinario o para retirarlo del mercado, así como los motivos de tales medidas si éstas conciernen a la eficacia de éste o a la protección de la salud pública. Los Estados miembros velarán por que esta información se ponga en conocimiento de la Agencia.

3. Los Estados miembros velarán por que una información adecuada relativa a las medidas que se tomen de acuerdo con los apartados 1 y 2 y que puedan afectar a la protección de la salud en países terceros, se ponga inmediatamente en conocimiento de las organizaciones internacionales competentes, enviándose una copia a la Agencia.

Artículo 92

Los Estados miembros se comunicarán mutuamente toda la información que resulte necesaria para garantizar la calidad e inocuidad de los medicamentos homeopáticos veterinarios fabricados y comercializados en la Comunidad, y, en especial, la información de que se hace mención en los artículos 90 y 91.

Artículo 93

1. A petición de un fabricante o de un exportador de medicamentos veterinarios o de las autoridades de un país tercero importador, los Estados miembros certificarán que dicho fabricante está en posesión de la autorización de fabricación. Al expedir estos certificados, deberán respetar las siguientes condiciones:

- a) los Estados miembros tendrán en cuenta las disposiciones administrativas vigentes de la Organización Mundial de la Salud;
- b) en el caso de medicamentos veterinarios destinados a la exportación y autorizados ya en su territorio, los Estados miembros adjuntarán el resumen de las características del medicamento, aprobado de conformidad con el artículo 25, o, en su defecto, un documento equivalente.

2. Cuando el fabricante no esté en posesión de una autorización de comercialización, presentará a las autoridades responsables de la expedición del certificado al que se refiere el apartado 1 una declaración en la que explique por qué no dispone de la citada autorización.

Artículo 94

Toda decisión de las autoridades competentes de los Estados miembros contemplada en la presente Directiva sólo podrá ser tomada por las razones enumeradas en la presente Directiva y deberá ser motivada de forma precisa.

Será notificada al interesado con la indicación de los medios de recurso previstos por la legislación en vigor y del plazo en el que podrá presentarse el recurso.

Cada Estado miembro publicará en su diario oficial las autorizaciones de comercialización, así como las decisiones de retirada.

Artículo 95

Los Estados miembros no permitirán que productos alimenticios destinados al consumo humano procedan de animales utilizados en ensayos de medicamentos, salvo que la Comunidad haya fijado límites máximos de residuos de conformidad con lo dispuesto en el Reglamento (CEE) nº 2377/90 y que se haya establecido un período de espera adecuado para garantizar el cumplimiento de dichos límites máximos en los alimentos.

TÍTULO XI

DISPOSICIONES FINALES

Artículo 96

Quedan derogadas las Directivas 81/851/CEE, 81/852/CEE, 90/677/CEE y 92/74/CEE, tal y como han sido modificadas por las directivas que figuran en la parte A del Anexo II, sin perjuicio de las obligaciones de los Estados miembros en cuanto a los plazos de transposición que figuran en la parte B del Anexo II.

Las referencias hechas a las Directivas derogadas, se entenderán como hechas a la presente Directiva, y se leerán según el cuadro de correspondencias que figura en el Anexo III.

Artículo 97

La presente Directiva entrará en vigor el vigésimo día siguiente al de su publicación en el *Diario Oficial de las Comunidades Europeas*.

Artículo 98

Los destinatarios de la presente Directiva son los Estados miembros.

Hecho en Bruselas, el 6 de noviembre de 2001.

Por el Parlamento Europeo

La Presidenta

N. FONTAINE

Por el Consejo

El Presidente

D. REYNERS

ANEXO I

NORMAS Y PROTOCOLOS ANALÍTICOS, DE INOCUIDAD, PRECLÍNICOS Y CLÍNICOS EN MATERIA DE ENSAYOS DE LOS MEDICAMENTOS VETERINARIOS

INTRODUCCIÓN

Los datos y documentos que acompañen a las solicitudes de autorización de comercialización presentadas en virtud del artículo 12 y del apartado 1 del artículo 13 se presentarán respetando los requisitos que se exponen en el presente Anexo y teniendo en cuenta las directrices de la «Nota explicativa para los solicitantes de autorizaciones de comercialización de medicamentos veterinarios en los Estados miembros de la Comunidad Europea», publicada por la Comisión en el volumen V (Medicamentos veterinarios) de las Normas sobre medicamentos de la Comunidad Europea.

Al confeccionar el expediente para la solicitud de autorización de comercialización, los solicitantes deberán tener en cuenta las directrices comunitarias sobre calidad, inocuidad y eficacia de los medicamentos veterinarios, publicadas por la Comisión en las Normas sobre medicamentos de la Comunidad Europea.

En la solicitud deberá incluirse toda la información útil para la evaluación del medicamento, tanto si resulta favorable al producto como si no. En particular, se proporcionarán todos los datos pertinentes sobre toda prueba o ensayo incompleto o abandonado en relación con el medicamento. Por otra parte, una vez concedida la autorización de comercialización, deberá enviarse inmediatamente a la autoridad competente toda información pertinente para la evaluación de riesgos y beneficios que no figure en la solicitud original.

Los Estados miembros velarán por que todos los experimentos con animales se realicen de acuerdo con la Directiva 86/609/CEE del Consejo, de 24 de noviembre de 1986, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros respecto a la protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos ⁽¹⁾.

Las disposiciones recogidas en el título I del presente Anexo se aplicarán a los medicamentos veterinarios que no sean inmunológicos.

Las disposiciones recogidas en el título II del presente Anexo se aplicarán a los medicamentos veterinarios inmunológicos.

TÍTULO I

Requisitos relativos a los medicamentos veterinarios que no sean medicamentos veterinarios inmunológicos

PARTE I

Resumen del expediente

A. DATOS ADMINISTRATIVOS

El medicamento veterinario objeto de la solicitud deberá identificarse por su nombre y el nombre de la sustancia o las sustancias activas, junto con la actividad, la forma farmacéutica, el método y la vía de administración y la descripción de la presentación final de venta del producto.

Se hará constar el nombre y domicilio del solicitante, junto con el nombre y dirección de los fabricantes y emplazamientos que intervienen en las distintas fases de la producción (incluido el fabricante del producto terminado y el fabricante o fabricantes de la sustancia o las sustancias activas), así como, cuando proceda, el nombre y domicilio del importador.

El solicitante comunicará el número y el título de los volúmenes de documentación que envía en apoyo de la solicitud e indicará, en su caso, las muestras que adjunta.

Se adjuntarán a los datos administrativos un documento que acredite que el fabricante está autorizado a fabricar el medicamento veterinario en cuestión según se establece en el artículo 44, la lista de los países en los que se haya concedido la autorización, ejemplares de todos los resúmenes de las características del producto de acuerdo con el artículo 14 que hayan aprobado los Estados miembros y la lista de los países donde se haya presentado la solicitud.

B. RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

El solicitante propondrá un resumen de las características del producto de conformidad con el artículo 14.

⁽¹⁾ DO L 358 de 18.12.1986, p. 1.

Además, el solicitante deberá proporcionar una o varias muestras o maquetas de la presentación de venta del medicamento veterinario, junto con un prospecto, cuando éste sea necesario.

C. INFORMES PERICIALES

De conformidad con los apartados 2 y 3 del artículo 15, la documentación relativa a los ensayos analíticos, las pruebas toxicofarmacológicas, los estudios de los residuos y las pruebas clínicas deberá contener sendos informes periciales.

Cada informe pericial consistirá en una evaluación crítica de las distintas pruebas o ensayos realizados de conformidad con la presente Directiva, y deberá poner de manifiesto todos los datos pertinentes para la evaluación. El perito deberá indicar si, en su opinión, el producto de que se trate ofrece garantías suficientes en cuanto a calidad, inocuidad y eficacia. Un resumen objetivo no será suficiente.

Todos los datos importantes se resumirán en un apéndice del informe pericial, siempre que sea posible en forma de cuadros o gráficos. El informe pericial y los resúmenes contendrán referencias precisas a la información que figura en la documentación principal.

Cada informe pericial será elaborado por una persona con la debida formación y experiencia. El perito lo firmará y fechará y se adjuntará una breve reseña sobre la titulación, formación y experiencia profesional del perito. Se hará constar la relación profesional que guarda el perito con el solicitante.

PARTE 2

Ensayos analíticos (físicoquímicos, biológicos o microbiológicos) de los medicamentos veterinarios que no sean medicamentos veterinarios inmunológicos

Todos los procedimientos analíticos estarán en consonancia con los avances científicos más recientes, y se tratará de procedimientos validados; se proporcionarán los resultados de los estudios de validación.

Todos los procedimientos analíticos deberán describirse de forma detallada, con objeto de que puedan reproducirse en las pruebas de control que se efectúen a solicitud de las autoridades competentes; deberá asimismo describirse con el necesario detalle todo aparato o equipo especial que pueda utilizarse, acompañando la descripción, cuando sea posible, de esquemas. La fórmula de los reactivos 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.

A. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización de comercialización según lo dispuesto en el letra c) del apartado 3 del artículo 12 se presentarán con arreglo a las siguientes disposiciones.

1. Composición cualitativa

Se entenderá por «composición cualitativa» del medicamento, la designación o descripción de todos sus componentes:

- la sustancia o sustancias activas;
- el componente o los componentes del excipiente, cualquiera que sea su naturaleza o la cantidad utilizada, incluyendo los colorantes, conservantes, adyuvantes, estabilizantes, espesantes, emulgentes, correctores del sabor, agentes aromáticos, etc;
- los componentes de la cobertura exterior de los medicamentos (cápsulas, cápsulas de gelatina, etc) que vayan a ser ingeridos o administrados a los animales de otra forma.

Estas indicaciones deberán complementarse con toda información útil sobre el envase y, en su caso, el tipo de cierre, y deberán también describirse detalladamente los dispositivos que se empleen para utilizar o administrar el medicamento y que se suministren junto con él.

2. Sin perjuicio de lo dispuesto en la letra c) del apartado 3 del artículo 12, se entenderá por «terminología usual» para la designación de los componentes de los medicamentos:

- cuando se trate de productos 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;

- para los restantes productos, la denominación común internacional recomendada por la Organización Mundial de la Salud, que podrá ir acompañada de otra denominación común o, en su defecto, de la denominación científica exacta; los productos que carezcan de denominación común internacional o de denominación científica exacta se designarán mediante referencia a su origen y modo de obtención, completándose estos datos con cualquier otra observación de utilidad, si ello fuere necesario;
- para las materias colorantes, la designación por el indicativo «E» que les atribuye la Directiva 78/25/CEE del Consejo, de 12 de diciembre de 1977, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros referentes a las materias que pueden añadirse a los medicamentos para su coloración ⁽¹⁾.

3. Composición cuantitativa

- 3.1. Para proporcionar la «composición cuantitativa» de todas las sustancias activas del medicamento, 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 sustancia activa.

Las unidades de actividad biológica se emplearán en las sustancias que no pueden definirse en términos químicos. Cuando la Organización Mundial de la Salud haya definido una unidad internacional de actividad biológica, es ésta la que deberá usarse. 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.

Siempre que sea posible, se indicará la actividad biológica por unidad de masa o volumen.

Se expresará también, como información adicional:

- en el caso de inyectables, la masa o las unidades de actividad biológica de cada sustancia activa contenida en el recipiente unitario, teniendo en cuenta, en su caso, el volumen utilizable del producto tras la reconstitución;
 - en el caso de medicamentos que se administren en forma de gotas, la masa o las unidades de actividad biológica de cada sustancia activa contenida en el número de gotas que corresponda a 1 ml o a 1 g de preparado;
 - cuando se trate de jarabes, emulsiones, granulados o cualquier otra forma farmacéutica que se administre en cantidades medidas, la masa o las unidades de actividad biológica de cada sustancia activa por cantidad medida.
- 3.2. Las sustancias activas presentes en forma de compuestos o derivados se designarán cuantitativamente por su masa total y, si fuera necesario o procedente, por la masa de la fracción o fracciones activas de la molécula.
- 3.3. Si se trata de medicamentos que contienen una sustancia activa en relación con el cual se curse por primera vez, en cualquier Estado miembro, una solicitud de autorización de comercialización, la composición cuantitativa de una sustancia activa que sea una sal o un hidrato se expresará sistemáticamente en términos de masa de la fracción o fracciones activas de la molécula. En todos los casos de medicamentos autorizados posteriormente en los Estados miembros se indicará la composición cuantitativa del mismo modo para la misma sustancia activa.

4. Desarrollo farmacéutico

Se explicará la elección de la composición, los componentes y el recipiente, así como la función prevista de los excipientes en el producto terminado. Esta explicación se justificará con datos científicos relativos al desarrollo galénico. La sobredosificación en la fabricación deberá indicarse y justificarse.

B. DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO DE FABRICACIÓN

La descripción del método de fabricación que, conforme a lo establecido en la letra d) del apartado 3 del artículo 12, deberá acompañar a la solicitud de autorización de comercialización se redactará de forma que ofrezca una idea clara del carácter de las operaciones efectuadas.

Con este fin, dicha descripción deberá incluir como mínimo:

- una referencia a las diferentes fases del proceso de fabricación, que permita apreciar si los procedimientos utilizados para producir la forma farmacéutica han podido provocar una alteración de los componentes;
- en caso de fabricación continua, información completa sobre las medidas adoptadas para garantizar la homogeneidad del producto terminado;
- la fórmula real de fabricación, con indicación cuantitativa de todas las sustancias utilizadas pudiéndose, no obstante, indicar las cantidades del excipiente de forma aproximada, en la medida en que la forma farmacéutica lo exija; se hará mención de las sustancias que puedan desaparecer en el transcurso del proceso de fabricación; deberá indicarse y justificarse toda sobredosificación en la fabricación;

⁽¹⁾ DO L 11 de 14.1.1978, p. 18. Directiva cuya última modificación la constituye el Acta de adhesión de 1985.

- la indicación de aquellas fases de la fabricación en las que se efectúen tomas de muestras con objeto de llevar a cabo análisis de control durante el proceso, cuando de otros datos que aparezcan en los documentos adjuntos a la solicitud de autorización se desprenda que dichos análisis son necesarios para el control de calidad del producto terminado;
- estudios experimentales de validación del procedimiento de fabricación cuando éste sea poco habitual o de importancia decisiva para el producto;
- en el caso de medicamentos estériles, los pormenores de los procedimientos asépticos y/o los procesos de esterilización que se empleen.

C. CONTROL DE LOS MATERIALES DE PARTIDA

1. A los efectos de la presente sección, se entenderá por «materiales de partida» todos los componentes del medicamento y, si fuera necesario, del envase, tal y como se establece en el punto 1 de la sección A.

En el caso de:

- una sustancia activa que no esté descrita en la Farmacopea europea ni en la farmacopea de algún Estado miembro,
- una sustancia activa descrito en la Farmacopea europea o en la farmacopea de un Estado miembro, si se prepara siguiendo un método que pueda dejar impurezas no mencionadas en la monografía de la farmacopea, y cuya calidad no pueda ser controlada convenientemente por esta monografía,

que haya sido fabricada por una persona distinta del solicitante, este último podrá disponer que el fabricante de dicha sustancia proporcione directamente a las autoridades competentes la descripción detallada del método de fabricación, del control de calidad durante la fabricación y de la validación del proceso. En este caso, sin embargo, el fabricante deberá proporcionar al solicitante todos los datos que puedan resultar necesarios para que este último pueda asumir la responsabilidad del medicamento. El fabricante 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. Se deberán presentar a las autoridades competentes los datos y documentos necesarios en apoyo de una solicitud de modificación de este tipo.

En los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización, en aplicación de las letras i) y j) del apartado 3 del artículo 12 así como del apartado 1 artículo 13, deberán figurar los resultados de las pruebas, incluidos los análisis de lotes, en particular en el caso de sustancias activas, relacionadas con el control de calidad de todos los componentes utilizados. Estos datos y documentos se presentarán con arreglo a las prescripciones siguientes.

1.1. *Materiales de partida inscritos en farmacopeas*

Las monografías de la Farmacopea europea serán aplicables a todos los productos que figuren en ella.

Para los restantes productos, cada Estado miembro podrá exigir la observancia de su farmacopea nacional en relación con los productos que se fabriquen en su territorio.

A efectos del cumplimiento de lo dispuesto en la letra i) del apartado 3 del artículo 12, será suficiente la conformidad de los componentes respecto a las prescripciones de la Farmacopea europea o de la farmacopea de uno de los Estados miembros. En estos casos, la descripción de los métodos de análisis podrá sustituirse por una referencia detallada a la farmacopea de que se trate.

Sin embargo, cuando un material de partida incluido en la Farmacopea europea o en la de algún Estado miembro haya sido preparado siguiendo un método que pudiera dejar impurezas que no se controlen en la monografía de la farmacopea de que se trate, deberán señalarse dichas impurezas, con indicación de su límite máximo admisible, y deberá proponerse un método de prueba apropiado.

En todos los casos, los colorantes deberán reunir los requisitos que se establecen en la Directiva 78/25/CEE.

Las pruebas sistemáticas que se realicen en cada lote de materiales de partida deberán llevarse a cabo tal y como se describan en la solicitud de autorización de comercialización. Si se utilizan pruebas distintas de las mencionadas en la farmacopea, deberá probarse que los materiales de partida responden a las exigencias de calidad de dicha farmacopea.

En aquellos casos en que 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 del producto, las autoridades competentes podrán exigir especificaciones más apropiadas al titular de la autorización de comercialización.

Las autoridades competentes informarán de ello a las autoridades responsables de la farmacopea de que se trate. El titular de la autorización de comercialización del producto comunicará a las autoridades responsables de dicha farmacopea los pormenores de la pretendida insuficiencia y las especificaciones adicionales que se hayan aportado.

Cuando un material de partida no esté descrito en la Farmacopea europea ni en la farmacopea de un Estado miembro, es admisible que se siga la farmacopea de un tercer país; en estos casos, el solicitante presentará un ejemplar de la monografía acompañada, cuando sea necesario, de la validación de los procedimientos analíticos contenidos en la monografía y, en su caso, de una traducción.

1.2. *Materiales de partida no inscritos en una farmacopea*

Los componentes que no figuren en ninguna farmacopea serán objeto de una monografía que haga referencia a cada uno de los puntos siguientes:

- a) la denominación de la sustancia, que cumplirá los requisitos del punto 2 de la sección A, 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, si ha lugar; deberá adjuntarse una descripción adecuada del método de síntesis. Cuando los productos no puedan definirse más que por su método de fabricación, éste deberá detallarse lo suficiente como para caracterizar un producto 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 del producto, y en forma de las pruebas que deben efectuarse sistemáticamente;
- d) los controles de pureza se describirán en función del conjunto de 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 perturbar los resultados analíticos;
- e) en lo que atañe a los productos complejos de origen vegetal o animal, deberá distinguirse 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 productos que contengan uno o varios grupos de principios de actividad análoga para los que pueda admitirse un método global de dosificación;
- f) cuando se utilicen materias de origen animal, se describirán las medidas necesarias para asegurar la ausencia de agentes potencialmente patógenos;
- g) cualquier precaución especial que deba tomarse para la conservación del material de partida y, de ser necesario, el período máximo de almacenamiento antes de un nuevo análisis.

1.3. *Caracteres fisicoquímicos que pueden modificar la biodisponibilidad*

Los datos que figuran a continuación, referentes a las sustancias activas inscritas o no en las farmacopeas, deberán proporcionarse, en tanto que elementos de la descripción general de las sustancias activas, cuando condicionen la biodisponibilidad del medicamento:

- forma cristalina y coeficientes de solubilidad,
- dimensión de las partículas, en su caso tras pulverización,
- estado de solvatación,
- coeficiente de reparto aceite/agua ⁽¹⁾.

Los tres primeros guiones no se aplicarán a las sustancias que se utilicen únicamente en solución.

2. Cuando en la fabricación del medicamento veterinario se utilicen materiales básicos tales como microorganismos, tejidos de origen vegetal o animal, células o fluidos (incluida la sangre) de origen humano o animal así como construcciones celulares biotecnológicas, se describirá y documentará el origen y la historia de los materiales de partida.

La descripción del material de partida comprenderá la estrategia de producción, los procedimientos de purificación o inactivación, junto con su validación, y todos los procedimientos de control durante el proceso cuya finalidad sea asegurar la calidad, inocuidad y constancia de los lotes del producto acabado.

- 2.1. Cuando se usen bancos de células, deberá demostrarse que las características de las células se han mantenido inalteradas en los pasos empleados para la producción y posteriormente.

⁽¹⁾ Las autoridades competentes podrán solicitar también los valores de pK y pH si estiman que esta información es indispensable.

- 2.2. Los materiales de inóculo, los bancos de células, el suero y demás materias de origen biológico, así como, siempre que sea posible, los materiales de partida de los que se hayan obtenido deberán someterse a pruebas para comprobar que estén libres de agentes adventicios.

Cuando sea inevitable la presencia de agentes adventicios potencialmente patógenos, solamente se utilizará el material si el tratamiento posterior garantiza la eliminación o inactivación de dichos agentes, extremo que deberá validarse.

D. MEDIDAS ESPECÍFICAS RELATIVAS A LA PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN DE LAS ENCEFALOPATÍAS ESPONGIFORMES ANIMALES

El solicitante debe demostrar que el medicamento veterinario ha sido fabricado de acuerdo con la nota explicativa sobre cómo minimizar los riesgos de transmisión de los agentes de encefalopatía espongiiforme animal a través de los medicamentos veterinarios y sus actualizaciones, publicada por la Comisión Europea en el volumen 7 de su publicación *Normas sobre medicamentos veterinarios de Comunidad Europea*.

E. PRUEBAS DE CONTROL EFECTUADAS EN UNA FASE INTERMEDIA DEL PROCESO DE FABRICACIÓN

Entre los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización de comercialización en cumplimiento de lo dispuesto en las letras i) y j) del apartado 3 del artículo 12 así como del apartado 1 del artículo 13, deberán incluirse aquellos que se refieran a los controles que hayan podido efectuarse con productos que se hallen en una fase intermedia del proceso de fabricación con objeto de garantizar la constancia de las características tecnológicas y del proceso de fabricación.

Tales pruebas serán indispensables para comprobar la adecuación del medicamento a la fórmula en los casos excepcionales en que el solicitante proponga, para probar el producto final terminado, un método analítico que no incluya la determinación de la totalidad de las sustancias activas (o de aquellos componentes del excipiente sometidos a las mismas exigencias que las sustancias activas).

Lo anterior será igualmente aplicable cuando el control de calidad del producto terminado dependa de las pruebas que se efectúen durante el proceso, especialmente en el caso de que el producto se defina principalmente por su método de fabricación.

F. PRUEBAS DE CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO

1. A efectos de control del producto acabado, 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 y esterilización o, en el caso de un proceso de producción continua, el conjunto de unidades fabricadas en un lapso de tiempo determinado.

En la solicitud de autorización de comercialización figurará una lista de las pruebas que se realicen de forma sistemática con cada lote de productos terminados. Se hará constar la frecuencia de las pruebas que no se lleven a cabo de forma sistemática. Se indicarán los límites de aprobación.

Entre los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización de comercialización en cumplimiento de lo dispuesto en las letras i) y j) del apartado 3 del artículo 12 así como del apartado 1 del artículo 13, deberán incluirse aquellos que se refieran a los controles efectuados en el producto acabado en el momento de la aprobación. Dichos controles se presentarán con arreglo a las siguientes prescripciones.

Las disposiciones de las monografías generales de la Farmacopea europea o, en su defecto, de la farmacopea de un Estado miembro, se aplicarán a todos los productos definidos en ellas.

Si se emplean métodos de prueba y límites distintos de los mencionados en las monografías de la Farmacopea europea o, en su defecto, de la farmacopea nacional de un Estado miembro, deberá demostrarse que, en caso de someterlo a prueba conforme a estas monografías, el producto terminado cumpliría los requisitos cualitativos de la farmacopea aplicables a la forma farmacéutica de que se trate.

1.1. *Caracteres generales del producto terminado*

Entre las pruebas de un producto figurarán siempre determinados controles de las características generales del mismo. Estas pruebas de control se referirán, siempre que sea procedente, a la determinación de las masas medias y las desviaciones máximas, las pruebas mecánicas, físicas o microbiológicas, los caracteres organolépticos, las características físicas como la densidad, el pH, el índice de refracción, etc. El solicitante deberá definir, en cada caso particular, las normas y los límites de tolerancia de cada uno de estos caracteres.

Las condiciones de las pruebas y, en su caso, el aparato o equipo utilizado y las normas se describirán con precisión cuando no figuren en la Farmacopea europea o en la farmacopea nacional de los Estados miembros o cuando no sean aplicables los métodos prescritos por las citadas farmacopeas.

Además, las formas farmacéuticas sólidas que deban administrarse por vía oral serán sometidas a estudios *in vitro* de la liberación y la velocidad de disolución de la sustancia o sustancias activas; dichos estudios se efectuarán igualmente en caso de otro tipo de administración si las autoridades competentes del Estado miembro en cuestión lo estiman necesario.

1.2. Identificación y determinación de la sustancia o sustancias activas

La identificación y la determinación de la sustancia o sustancias activas se efectuarán bien sobre una muestra representativa del lote de fabricación, bien sobre un determinado número de dosis analizadas aisladamente.

Salvo debida justificación, la desviación máxima tolerable del contenido de sustancia activa en el producto terminado no podrá ser superior a $\pm 5\%$ en el momento de fabricación.

Basándose en las pruebas de estabilidad, el fabricante deberá proponer y justificar límites de tolerancia máximos aceptables del contenido de sustancia activa en el producto terminado aplicables durante todo el período de validez propuesto para el producto.

En ciertos casos excepcionales de mezclas particularmente complejas, en las que la determinación de las sustancias activas, muy numerosas o presentes sólo en muy pequeñas proporciones, requiera investigaciones igualmente complejas y difícilmente aplicables a cada lote de fabricación, podrá omitirse la determinación de una o varias sustancias activas en el producto terminado, con la condición expresa de que estas determinaciones se efectúen en fases intermedias del proceso de fabricación. Esta excepción no podrá extenderse a la caracterización de dichas sustancias. Esta técnica simplificada deberá completarse con un método de evaluación cuantitativa que permita a las autoridades competentes la adecuación del medicamento a las especificaciones, después de su comercialización.

Si los métodos fisicoquímicos no bastan para proporcionar suficiente información sobre la calidad del producto, será obligatoria una prueba biológica *in vitro* o *in vivo*. Siempre que sea posible, en esta prueba deberán emplearse materiales de referencia y un análisis estadístico que permita calcular los límites de confianza. Cuando estas pruebas no puedan realizarse con 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 de los datos suministrados conforme a lo dispuesto en la sección B se desprenda que en la fabricación del medicamento se utiliza una sobredosis importante de una sustancia activa, la descripción de los métodos de control del producto terminado deberá incluir, en su caso, el estudio químico y, si fuera necesario, el estudio toxicofarmacológico de la alteración sufrida por esta sustancia, con caracterización o determinación, si ha lugar, de los productos de degradación.

1.3. Identificación y determinación de los componentes del excipiente

En la medida de lo necesario, los componentes del excipiente o excipientes serán objeto, como mínimo, de pruebas de identificación.

La técnica presentada para la identificación de los colorantes deberá permitir la verificación de que figuran en la relación anexa a la Directiva 78/25/CEE.

Serán sometidos obligatoriamente a una prueba límite superior e inferior los agentes conservantes y a una prueba límite superior cualquier otro constituyente del excipiente que pueda afectar desfavorablemente a las funciones fisiológicas; el excipiente será sometido obligatoriamente a una prueba límite superior e inferior si puede actuar sobre la biodisponibilidad de un principio activo, a menos que la biodisponibilidad esté garantizada por otras pruebas apropiadas.

1.4. Pruebas de inocuidad

Independientemente de las pruebas toxicofarmacológicas presentadas con la solicitud de autorización de comercialización, deberán figurar en el expediente analítico los pormenores de las pruebas de inocuidad como, por ejemplo, las de esterilidad, endotoxinas bacterianas, pirógenos y tolerancia local en animales, en todos aquellos casos en que dichas pruebas deban efectuarse sistemáticamente para comprobar la calidad del producto.

G. PRUEBAS DE ESTABILIDAD

Los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización de comercialización, de acuerdo con las letras f) e i) del apartado 3 del artículo 12, se presentarán con arreglo a las indicaciones siguientes.

Deberán describirse las investigaciones que hayan permitido determinar el período de validez, las condiciones recomendadas para la conservación y las especificaciones al final del período de validez que propone el solicitante.

Cuando se trate de premezclas para alimentos medicamentosos, también se incluirá la información necesaria sobre el período de validez de los alimentos medicamentosos fabricados con dichas premezclas, con arreglo a las instrucciones de uso recomendadas.

Si un producto terminado tiene que ser reconstituido previamente a su administración, se especificarán los pormenores relativos al período de validez propuesto para el producto reconstituido, junto con los datos pertinentes sobre su estabilidad.

Cuando se trate de viales multidosis, se presentarán los datos relativos a la estabilidad para justificar el período de validez del vial después de la primera utilización.

Cuando un producto terminado pueda dar lugar a productos de degradación, el solicitante deberá señalarlos, indicando los métodos de caracterización y los procedimientos analíticos.

Las conclusiones deberán incluir los resultados de los análisis, justificando el período de validez propuesto en las condiciones de conservación que se recomiendan, así como las especificaciones del producto terminado al final de su período de validez en dichas condiciones recomendadas de conservación.

Deberá indicarse el nivel máximo aceptable de los productos de degradación al final del período de validez.

Se presentará un estudio sobre la interacción del producto y del recipiente en los casos en que dicha interacción sea posible, especialmente cuando se trate de preparados inyectables o de aerosoles para uso interno.

PARTE 3

Pruebas de inocuidad y estudio de los residuos

Los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización de comercialización conforme a lo dispuesto en la letra j) del apartado 3 del artículo 12 y en el apartado 1 del artículo 13 se presentarán con arreglo a las siguientes indicaciones.

Los Estados miembros velarán por que las pruebas se realicen de conformidad con los principios de las prácticas correctas de laboratorio que establecen la Directiva 87/18/CEE del Consejo, de 18 de diciembre de 1986, sobre la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas relativas a la aplicación de los principios de prácticas correctas de laboratorio y al control de su aplicación para las pruebas sobre las sustancias químicas ⁽¹⁾ y la Directiva 88/320/CEE del Consejo, de 9 de junio de 1988, relativa a la inspección y verificación de las buenas prácticas de laboratorio (BPL) ⁽²⁾.

A. PRUEBAS DE INOCUIDAD

Capítulo I

Realización de las pruebas

1. Introducción

La documentación relativa a la inocuidad deberá poner de manifiesto:

- 1) la toxicidad potencial del medicamento y los efectos peligrosos o negativos que pudieran 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;
- 2) los posibles efectos nocivos para el hombre de los residuos del medicamento veterinario o sustancia presentes en productos alimenticios que procedan de animales tratados y los inconvenientes que puedan crear dichos residuos en la transformación industrial de los productos alimenticios;
- 3) los riesgos potenciales que puedan resultar de la exposición del hombre al medicamento, por ejemplo durante la administración de éste al animal;
- 4) los posibles riesgos para el medio ambiente debidos al uso del medicamento.

Todos los resultados deberán ser fiables y de aplicación general. En la medida en que sea conveniente, se utilizarán procedimientos matemáticos y estadísticos para la elaboración de los métodos experimentales y la valoración de los resultados. Además, será necesario informar a los clínicos sobre el potencial terapéutico del producto y los riesgos anejos a su empleo.

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

Un excipiente que se utilice por primera vez en el ámbito farmacéutico deberá considerarse como una sustancia activa.

⁽¹⁾ DO L 15 de 17.1.1987, p. 29. Directiva modificada por la Directiva 1999/11/CE de la Comisión (DO L 77 de 23.3.1999, p. 8).

⁽²⁾ DO L 145 de 11.6.1988, p. 35. Directiva cuya última modificación la constituye la Directiva 1999/12/CE de la Comisión (DO L 77 de 23.3.1999, p. 22).

2. **Farmacología**

Los estudios farmacológicos resultan fundamentales para poner en evidencia los mecanismos de producción de los efectos terapéuticos del medicamento. Por consiguiente, los estudios farmacológicos realizados con especies de animales diana y de experimentación se incluirán en la parte 4.

Sin embargo, los estudios farmacológicos también pueden ser de utilidad para el análisis de los fenómenos toxicológicos. Además, si un medicamento provoca un efecto farmacológico exento de toxicidad o bien el efecto se logra con dosis inferiores a las necesidades para producir toxicidad, habrá que tener en cuenta dicho efecto farmacológico a la hora de evaluar la inocuidad del producto.

Por tanto, 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 diana deberán preceder siempre a la documentación sobre la inocuidad.

3. **Toxicidad**

3.1. *Toxicidad por dosis única*

El estudio de la toxicidad por dosis única puede ser útil para prever:

- los posibles efectos en la especie animal diana tras una sobredosis aguda,
- los posibles efectos tras una administración accidental en el hombre,
- las dosis convenientes para el estudio de la administración repetida.

El estudio de la toxicidad por dosis única deberá poner en evidencia los efectos tóxicos agudos de la sustancia y el tiempo que tardan éstos en aparecer y remitir.

En principio, el estudio deberá efectuarse con dos especies de mamíferos como mínimo. Una de estas especies podrá sustituirse, cuando proceda, por una especie animal a la que se destine el medicamento. Normalmente deberán utilizarse al menos dos vías de administración; una de ellas será idéntica, o similar, a la propuesta para la especie diana. Si se prevé una exposición considerable del usuario al medicamento, por ejemplo por inhalación o contacto dérmico, habrá que estudiar estas vías.

Con el fin de reducir el número de animales utilizados y su sufrimiento, se están poniendo a punto continuamente nuevos protocolos para llevar a cabo la prueba de toxicidad por dosis única. Se aceptarán los estudios realizados de acuerdo con estos nuevos procedimientos si están debidamente validados, así como aquellos conformes a directrices establecidas y reconocidas internacionalmente.

3.2. *Toxicidad por administración continuada*

Las pruebas de toxicidad por administración continuada tendrán como objeto revelar las alteraciones fisiológicas o patológicas subsiguientes a la administración repetida de la sustancia activa o de la asociación de sustancias activas que se estén estudiando, y establecer la relación de dichas alteraciones con la posología.

Cuando se trate de sustancias o medicamentos que vayan a administrarse únicamente a animales no productores de alimentos, en principio será suficiente el estudio de la toxicidad por administración continuada en una especie animal de experimentación. Este estudio podrá sustituirse por un estudio realizado en el animal diana. La frecuencia y la vía de administración, así como la duración del estudio, se determinarán teniendo en cuenta las condiciones previstas de uso clínico. El investigador deberá justificar la extensión y la duración de los ensayos, así como las dosis escogidas.

Cuando se trate de sustancias o medicamentos que vayan a administrarse a animales productores de alimentos, el estudio deberá realizarse al menos en dos especies, de las cuales una no pertenecerá al orden de los roedores. El investigador justificará la elección de las especies, basándose en los conocimientos adquiridos sobre el metabolismo del producto en animales y en el hombre. La sustancia objeto del ensayo se administrará por vía oral. La duración del ensayo será, como mínimo, de 90 días. El investigador describirá con claridad y justificará el método y la frecuencia de la administración, así como la duración de los ensayos.

En principio, convendrá elegir la dosis máxima de manera que haga aparecer los efectos nocivos. La dosis mínima no deberá provocar ningún efecto tóxico.

La evaluación de los efectos tóxicos se basará en la observación del comportamiento y crecimiento, en los análisis hematológicos y fisiológicos —particularmente de los órganos excretores— y también en los informes necrópsicos acompañados de los exámenes histológicos. La elección y extensión de cada grupo de pruebas dependerá de la especie animal que se utilice y del estado de los conocimientos científicos.

Cuando se trate de nuevas asociaciones de sustancias conocidas que hayan sido estudiadas con arreglo a las disposiciones de la presente Directiva, el investigador podrá, si lo justifica, modificar de forma adecuada las pruebas de administración continuada, excepto en el caso de que las pruebas de toxicidad hayan revelado fenómenos de potenciación o nuevos efectos tóxicos.

3.3. *Tolerancia en el animal diana*

Se describirá detalladamente cualquier signo de intolerancia que se observe durante el estudio realizado con la especie diana de conformidad con los requisitos de la sección B del capítulo I de la parte 4. Se indicará el estudio, la especie y la raza de que se trate, así como la dosis a la que se manifiesta la intolerancia. Se incluirá también cualquier alteración fisiológica imprevista.

3.4. *Efectos tóxicos en la función reproductora, incluida la teratogenicidad*

3.4.1. Estudio de los efectos en la reproducción

El estudio tiene como fin detectar posibles alteraciones de la función reproductora en el macho o en la hembra, o la existencia de efectos nocivos para la prole tras la administración del medicamento o sustancia objeto de la investigación.

Cuando se trate de sustancias o medicamentos que vayan a administrarse a animales productores de alimentos, el estudio de los efectos sobre la función reproductora deberá abarcar dos generaciones al menos en una especie, por lo general un roedor. La sustancia o producto en estudio se administrará a machos y hembras en un momento adecuado previo al apareamiento. Dicha administración se prolongará hasta el destete de la segunda generación filial. Se utilizarán, como mínimo, tres dosis distintas. La dosis máxima se seleccionará de manera que haga aparecer los efectos nocivos. La dosis mínima no deberá provocar ningún efecto tóxico.

La evaluación de los efectos sobre la función reproductora se basará en la fertilidad, la preñez y el comportamiento materno, en la lactancia, el crecimiento y el desarrollo de la primera generación filial desde la concepción hasta la madurez, y en el desarrollo de la segunda generación filial hasta el destete.

3.4.2. Estudio de la toxicidad embrionaria y fetal, incluida la teratogenicidad

Cuando se trate de sustancias o medicamentos que vayan a administrarse a animales destinados a la producción de alimentos, se estudiará la toxicidad embrionaria y fetal, incluyendo la teratogenicidad. Este estudio se realizará al menos en dos especies de mamíferos, por lo general un roedor y el conejo. El protocolo de la prueba (número de animales, dosis, momento de la administración y criterios de evaluación de los resultados) dependerá del estado de los conocimientos científicos en el momento en que se presente la solicitud y del nivel de significación estadística que deban alcanzar los resultados. El estudio con roedores podrá combinarse con el estudio de los efectos sobre la función reproductora.

Cuando se trate de sustancias o medicamentos que no vayan a administrarse a animales destinados a la producción de alimentos, la toxicidad embrionaria y fetal, incluyendo la teratogenicidad, habrá de estudiarse al menos en una especie, que podrá ser la especie diana, si el producto está destinado a animales que puedan emplearse para la cría.

3.5. *Mutagenicidad*

La prueba de mutagenicidad tiene por objeto determinar la capacidad de una sustancia para provocar cambios transmisibles en el material genético celular.

Se valorarán las propiedades mutágenas de toda sustancia nueva que se vaya a utilizar en los medicamentos veterinarios.

El número y los tipos de ensayos, así como los criterios de evaluación de los resultados, dependerán del estado de los conocimientos científicos en el momento en que se presente la solicitud.

3.6. *Carcinogenicidad*

Los estudios de carcinogenicidad a largo plazo en animales serán necesarios cuando se trate de una sustancia con la que el hombre pueda entrar en contacto:

- si ésta presenta una estrecha analogía química con sustancias cancerígenas conocidas,
- si, durante la prueba de mutagenicidad, la sustancia ha producido alguna manifestación que indique una posible carcinogenicidad,
- si, durante la prueba de toxicidad, la sustancia ha provocado signos sospechosos.

Deberá tenerse en cuenta el estado de los conocimientos científicos en el momento en que se presente la solicitud para diseñar el estudio de carcinogenicidad y valorar sus resultados.

3.7. Excepciones

Se deberá estudiar la absorción sistémica de los medicamentos de uso tópico en la especie animal diana. Si se demuestra que dicha absorción es despreciable, se podrán omitir las pruebas de toxicidad por administración continuada, el estudio de los efectos tóxicos en la función reproductora y el estudio de carcinogenicidad, a menos que:

- se prevea la ingestión del medicamento por parte del animal en las condiciones de uso establecidas,
- el medicamento puede entrar en contacto con productos alimenticios procedentes del animal tratado (preparados intramamarios).

4. Otros requisitos

4.1. *Immunotoxicidad*

Cuando en los estudios con administración continuada realizados en animales se observen alteraciones específicas en el peso o la histología de los órganos linfoides y cambios en la celularidad del tejido linfoide, la médula ósea o los linfocitos circulantes, el investigador considerará la necesidad de efectuar exámenes suplementarios de los efectos del medicamento sobre el sistema inmunológico.

Se tendrá en cuenta el estado de los conocimientos científicos en el momento en que se presente la solicitud para diseñar dichos exámenes y valorar los resultados.

4.2. *Propiedades microbiológicas de los residuos*

4.2.1. Efectos potenciales sobre la flora intestinal humana

Se investigará el riesgo microbiológico que suponen los residuos de compuestos antimicrobianos para la flora intestinal humana, y ello de acuerdo con el estado de los conocimientos científicos en el momento en que se presente la solicitud.

4.2.2. Efectos potenciales sobre los microorganismos utilizados en la transformación industrial de productos alimenticios

En algunos casos puede resultar necesario efectuar pruebas para determinar si los residuos pueden dificultar los procesos técnicos de transformación industrial de productos alimenticios.

4.3. *Observaciones sobre el uso terapéutico en seres humanos*

Se facilitará la información que demuestre si los componentes del medicamento veterinario tienen un uso terapéutico en los seres humanos o no. En caso afirmativo, se elaborará un informe sobre la totalidad de los efectos observados en los seres humanos (incluyendo las reacciones adversas) y sus causas, en la medida en que puedan resultar importantes a la hora de valorar el medicamento veterinario, y, cuando proceda, se aportarán en apoyo los resultados de pruebas presentadas en la documentación bibliográfica. Si los componentes del medicamento veterinario no tienen o han dejado de tener un uso terapéutico en los seres humanos, se harán constar los motivos.

5. **Ecotoxicidad**

5.1. El estudio de la ecotoxicidad de un medicamento veterinario tiene como objeto evaluar los efectos nocivos para el medio ambiente que puede provocar el uso del producto y definir las medidas que puedan ser necesarias para reducir el riesgo.

5.2. La evaluación de la ecotoxicidad será obligatoria en toda solicitud de autorización de comercialización de un medicamento veterinario distinta de las solicitudes presentadas conforme a la letra j) del artículo 12 y el apartado 1 del artículo 13.

5.3. Por lo general, la evaluación se llevará a cabo en dos fases.

En la primera fase, el investigador deberá evaluar las posibilidades de que el producto, las sustancias activas o los metabolitos entren en contacto con el medio ambiente. Tendrá en cuenta para ello:

- la especie diana y la pauta de uso propuesta (por ejemplo, medicación colectiva o individual),
- el modo de administración y, en particular, el grado probable de incorporación directa del producto al ecosistema,
- la posibilidad de que el producto, las sustancias activas o sus metabolitos pasen de los animales tratados al medio ambiente mediante excreción, y la persistencia de las excretas,
- la eliminación de los desechos o del producto que no haya sido utilizado.

5.4. En la segunda fase, el investigador valorará la necesidad de estudiar más a fondo los efectos del producto en determinadas ecosistemas, teniendo en cuenta el grado de exposición del producto al medio ambiente y la información sobre las propiedades fisicoquímicas, farmacológicas y/o toxicológicas del compuesto, obtenida mediante los demás ensayos y pruebas que establece la presente Directiva.

5.5. Cuando proceda, se requerirá una investigación complementaria sobre:

- el destino y el comportamiento en el suelo,
- el destino y el comportamiento en el agua y en el aire,
- los efectos en los organismos acuáticos,
- los efectos en los organismos distintos del organismo diana.

Estos estudios complementarios deberán realizarse de acuerdo con los tests de protocolos establecidos en el Anexo V de la Directiva 67/548/CEE del Consejo, de 27 de junio de 1967, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas en materia de clasificación, embalaje y etiquetado de las sustancias peligrosas ⁽¹⁾, o, donde un punto concreto no esté adecuadamente cubierto por estos protocolos, de acuerdo con otros internacionalmente reconocidos sobre el medicamento veterinario, los principios activos o los metabolitos excretados, según proceda. El número y el tipo de pruebas, así como los criterios de evaluación, dependerán del estado de los conocimientos científicos en el momento en que se efectúe la solicitud.

Capítulo II

Presentación de los datos y documentos

Como en todo trabajo científico, el expediente de las pruebas de inocuidad deberá incluir:

- a) una introducción en la que se defina el objeto, junto con los datos bibliográficos apropiados;
- b) la identificación detallada de la sustancia objeto de estudio, con inclusión de los datos siguientes:
 - denominación común internacional (DCI),
 - nombre de la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (UIQPA),
 - números-CAS (Chemical Abstract Service),
 - clasificación terapéutica y farmacológica,
 - sinónimos y abreviaturas,
 - fórmula estructural,
 - fórmula molecular,
 - peso molecular,
 - grado de impurezas,
 - composición cualitativa y cuantitativa de las impurezas,

⁽¹⁾ DO 196 de 16.8.1967, p. 1. Directiva cuya última modificación la constituye la Directiva 2000/33/CE de la Comisión (DO L 136 de 8.6.2000, p. 90).

- descripción de las propiedades físicas,
 - punto de fusión,
 - punto de ebullición,
 - presión de vapor,
 - solubilidad en el agua y en los solventes orgánicos expresada en g/l, con indicación de la temperatura,
 - densidad,
 - espectro de refracción, rotación, etc;
- c) un plan experimental detallado que justifique la eventual ausencia de determinadas pruebas anteriormente citadas, una descripción de los métodos seguidos, de los aparatos y materiales utilizados, de la especie, raza o linaje de los animales, de su origen, y, cada vez que estén disponibles, de su número y de las condiciones de alojamiento y alimentación, precisando, entre otros datos, si están exentos de gérmenes patógenos específicos (SPF);
- d) todos los resultados obtenidos, ya sean favorables o desfavorables. Los datos originales deberán ser lo suficientemente detallados para permitir una evaluación crítica, al margen de la interpretación del autor. Se podrán añadir ilustraciones a los resultados, a título de explicación;
- e) un análisis estadístico de los resultados, cuando así lo exija la programación de las pruebas, y de la discrepancia entre los datos;
- f) una discusión objetiva de los resultados conseguidos que proporcione conclusiones sobre la inocuidad de la sustancia, sobre los márgenes de seguridad en el animal de experimentación y en el animal diana y las posibles reacciones adversas, sobre el campo de aplicación, sobre las dosis eficaces y las posibles incompatibilidades;
- g) una descripción pormenorizada y una minuciosa discusión de los resultados del estudio de la inocuidad de los residuos en los productos alimenticios y de su importancia en la evaluación de los riesgos potenciales que implican los residuos para el hombre. Se adjuntará a la discusión una serie de propuestas que garanticen que la aplicación de criterios internacionalmente reconocidos excluye cualquier peligro para el hombre, por ejemplo, dosis de efecto nulo en los animales, propuestas para la elección del factor de seguridad y la ingesta diaria aceptable (IDA);
- h) una discusión detallada de todos los riesgos para las personas que preparen el medicamento o lo administren a los animales, acompañada de las medidas adecuadas para reducir dichos riesgos;
- i) una discusión detallada de los posibles riesgos para el medio ambiente debidos al uso del medicamento veterinario en las condiciones prácticas propuestas, acompañado de las sugerencias pertinentes para reducir dichos riesgos;
- j) toda la información necesaria para que el clínico conozca en la mayor medida posible la utilidad del producto de que se trate. Se añadirán las indicaciones referentes a las reacciones adversas y al posible tratamiento de las reacciones tóxicas agudas en el animal al que se ha de administrar el medicamento;
- k) un informe pericial que contenga un análisis crítico pormenorizado de la información anteriormente mencionada, realizado de acuerdo con el estado de los conocimientos científicos en el momento en que se efectúe la solicitud, junto con un resumen detallado de todos los resultados de las pruebas de inocuidad pertinentes y referencias bibliográficas precisas.

B. ESTUDIO DE LOS RESIDUOS

Capítulo I

Realización de las pruebas

1. **Introducción**

A efectos de la presente Directiva, se entenderá por «residuos» todas las sustancias activas o sus metabolitos que subsistan en la carne u otros productos alimenticios procedentes del animal al que se haya administrado el medicamento de que se trate.

El estudio de los residuos tendrá por objeto determinar si persisten residuos en los productos alimenticios procedentes de animales tratados —y, en caso afirmativo, en qué condiciones y en qué grado— así como los períodos de supresión que habrán de respetarse para excluir cualquier riesgo para la salud humana al igual que los inconvenientes para la transformación industrial de los productos alimenticios.

La valoración del riesgo debido a los residuos incluirá pruebas para determinar si éstos se encuentran en los animales tratados en las condiciones de uso recomendadas, así como el estudio de sus efectos.

Cuando se trate de medicamentos veterinarios para animales productores de alimentos, la documentación relativa a los residuos deberá poner de manifiesto:

- 1) en qué grado y cuánto tiempo persisten los residuos del medicamento veterinario o sus metabolitos en los tejidos del animal tratado o en los productos alimenticios procedentes de éste;
- 2) que es posible establecer, con el fin de prevenir cualquier riesgo para la salud del consumidor de productos alimenticios procedentes de animales tratados o los inconvenientes en la transformación industrial de aquéllos, un período de supresión razonable que pueda respetarse en las condiciones prácticas de cría;
- 3) que existen métodos analíticos prácticos rutinarios que permitan comprobar de forma sistemática el cumplimiento del período de supresión.

2. Metabolismo y cinética de los residuos

2.1. Farmacocinética (absorción, distribución, biotransformación y eliminación)

El estudio farmacocinético de los residuos de medicamentos veterinarios tiene como objeto evaluar la absorción, distribución, biotransformación y eliminación del producto en la especie diana.

Se administrará a la especie diana la dosis máxima recomendada del producto terminado o de una formulación bioequivalente.

Se describirá detalladamente el grado de absorción del medicamento en función del modo de administración utilizado. Si se demuestra que la absorción sistémica de un producto de uso tópico es despreciable, no será necesario proseguir el estudio.

Se describirá la distribución del medicamento en el animal diana; se estudiará la posibilidad de que el producto se fije a las proteínas plasmáticas o pase a la leche o a los huevos, así como la acumulación de compuestos lipófilos.

Se describirán las vías de eliminación del producto en el animal diana y se identificarán y caracterizarán los metabolitos principales.

2.2. Depleción de los residuos

Este estudio, que consiste en medir la velocidad de depleción de los residuos en el animal diana después de la última administración del medicamento, tiene por objeto permitir la determinación del período de supresión.

Se determinará la cantidad de residuos presentes en el animal de experimentación en distintos momentos después de la última administración del medicamento, utilizando para ello métodos físicos, químicos o biológicos adecuados; se indicará el procedimiento técnico así como la fiabilidad y sensibilidad del método empleado.

3. Método de análisis sistemático de detección de residuos

El método de análisis propuesto deberá poder realizarse durante los controles sistemáticos y tener un grado de sensibilidad que permita detectar con certeza la presencia de residuos en cantidades superiores a los límites legalmente permitidos.

Dicho método tendrá que estar validado y ser lo suficientemente sencillo para que pueda aplicarse en las condiciones normales de control sistemático de residuos.

Se hará una descripción detallada del método, que deberá incluir los siguientes datos:

- especificidad,
- exactitud, incluyendo sensibilidad,
- precisión,
- límite de detección,
- límite de cuantificación,
- practicabilidad y aplicabilidad en condiciones normales de laboratorio,
- susceptibilidad a las interferencias.

La idoneidad del método analítico propuesto se valorará a la luz del estado de los conocimientos científicos en el momento en que se realice la solicitud.

Capítulo II

Presentación de los datos y documentos

Como en todo trabajo científico, el expediente del estudio de los residuos deberá incluir:

- a) una introducción en la que se defina el objeto, junto con los datos bibliográficos apropiados;
- b) la identificación detallada del medicamento, con inclusión de los datos siguientes:
 - composición,
 - pureza,
 - identificación del lote,
 - relación con el producto terminado,
 - actividad específica y pureza radiológica de las sustancias marcadas,
 - posición de los átomos marcados en la molécula;
- c) un plan experimental detallado que justifique la eventual ausencia de determinadas pruebas citadas anteriormente, una descripción de los métodos seguidos, de los aparatos y materiales utilizados, de la especie, raza o linaje de los animales, de su origen, de su número y de las condiciones de alojamiento y alimentación;
- d) todos los resultados obtenidos, ya sean favorables o desfavorables. Los datos originales deberán ser lo suficientemente detallados para permitir una evaluación crítica, al margen de la interpretación del autor. Se podrán añadir ilustraciones a los resultados;
- e) un análisis estadístico de los resultados, cuando así lo exija la programación de las pruebas, y de la discrepancia entre los datos;
- f) una discusión objetiva de los resultados conseguidos. Se incluirán los límites máximos propuestos para el residuo de principios activos contenidos en el producto, especificando el residuo marcador y los tejidos diana. Asimismo, se propondrá un período de supresión que garantice la ausencia de residuos potencialmente perjudiciales para los consumidores en los productos alimenticios procedentes de los animales tratados;
- g) un informe pericial final que contenga un análisis crítico pormenorizado de la información anteriormente mencionada, realizado de acuerdo con el estado de los conocimientos científicos en el momento en que se efectúe la solicitud, junto con un resumen detallado de todos los resultados del estudio de los residuos y referencias bibliográficas precisas.

PARTE 4

Estudios preclínicos y clínicos

Los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización de comercialización, de conformidad con la letra j) del apartado 3 del artículo 12 y el apartado 1 del artículo 13, se presentarán con arreglo a lo dispuesto en la presente parte.

Capítulo I

Requisitos preclínicos

Los estudios preclínicos tienen por objeto determinar la actividad farmacológica y la tolerancia del producto.

A. FARMACOLOGÍA

A.1. **Farmacodinamia**

El estudio farmacodinámico deberá efectuarse siguiendo dos planteamientos distintos.

Por una parte, se describirán de manera adecuada el mecanismo de acción y los efectos farmacológicos en que se basa la aplicación práctica recomendada, expresando los resultados de forma cuantitativa (curvas dosis-efecto, tiempo-efecto u otras) y, en la medida de lo posible, comparándolos con los de un producto cuya actividad se conozca. Cuando se diga de una sustancia activa que posee una eficacia superior, deberá demostrarse la diferencia y que ésta es estadísticamente significativa.

Por otra parte, el investigador proporcionará una valoración farmacológica global de la sustancia activa, con especial referencia a la posibilidad de que existan reacciones adversas. Por lo general, deberán examinarse las principales funciones.

El investigador estudiará los efectos de la vía de administración, de la formulación, etc. sobre la actividad farmacológica de la sustancia activa.

Se hará una investigación más a fondo cuando la dosis recomendada se aproxime a la dosis que provoque reacciones adversas.

Cuando las técnicas experimentales no sean las utilizadas habitualmente, se describirán de forma tal que permitan su reproducción, y el investigador deberá demostrar su validez. Los resultados de las pruebas deberán expresarse claramente y, cuando se trate de determinado tipo de pruebas, se hará referencia a su significación estadística.

Deberá investigarse igualmente, salvo justificación apropiada, toda modificación cuantitativa de los efectos que resulte de una administración reiterada del producto.

Las asociaciones de medicamentos podrán justificarse bien por necesidades farmacológicas, bien por indicaciones clínicas. En el primer caso, el estudio farmacodinámico o farmacocinético deberá poner en evidencia aquellas interacciones que hagan recomendable la asociación para el uso clínico. En el segundo caso, cuando la experimentación clínica tenga por objeto justificar científicamente la asociación de medicamentos, el investigador deberá comprobar que los efectos esperados de la asociación pueden demostrarse en animales y estudiará, como mínimo, la importancia de las reacciones adversas. En caso de que una asociación incluya un nuevo principio activo, este último deberá ser objeto de un minucioso estudio previo.

A.2. *Farmacocinética*

Por lo general, los datos farmacocinéticos básicos de una sustancia activa nueva tienen utilidad clínica.

La farmacocinética tiene dos áreas principales:

- i) la farmacocinética descriptiva que permite determinar los parámetros básicos como el aclaramiento corporal, el volumen o volúmenes de distribución, el tiempo medio de permanencia, etc;
- ii) la utilización de dichos parámetros en el estudio de la relación entre la posología, la concentración plasmática y tisular y los efectos farmacológicos, terapéuticos o tóxicos.

Por lo general, el estudio farmacocinético en la especie diana resulta necesario para emplear medicamentos que presenten el mayor grado posible de eficacia e inocuidad. Este estudio tiene particular utilidad para el clínico a la hora de determinar la posología (vía y lugar de administración, dosis, intervalo entre dosis, número de administraciones, etc.) y de establecer ésta en función de determinadas variables de la población (edad, enfermedad, etc.). En algunos animales, este estudio puede ser más eficaz y, por lo general, proporciona mayor información que los estudios clásicos de evaluación de dosis.

Cuando se trate de nuevas asociaciones de sustancias conocidas que hayan sido estudiadas con arreglo a las disposiciones de la presente Directiva, no será necesario el estudio farmacocinético de la asociación fija si se puede demostrar que la administración de las sustancias activas de forma asociada no modifica sus propiedades farmacocinéticas.

A.2.1. *Biodisponibilidad/Bioequivalencia*

Se realizarán los estudios pertinentes sobre la biodisponibilidad para determinar la bioequivalencia en los casos siguientes:

- para comparar la nueva formulación de un medicamento con la existente,
- para comparar un nuevo modo o vía de administración con uno ya establecido,
- en todos los casos mencionados en el apartado 1 del artículo 13.

B. TOLERANCIA EN LA ESPECIE ANIMAL DIANA

El estudio se llevará a cabo en todas las especies animales a que esté destinado el medicamento. Se realizarán en todas estas especies animales las pruebas de tolerancia local y general que permitan determinar una dosis tolerada que permita unos márgenes de seguridad adecuados, así como los síntomas clínicos de intolerancia, utilizando la vía o vías recomendadas, en la medida en que ello pueda lograrse aumentando la dosis terapéutica o la duración del tratamiento. En el informe de las pruebas se describirán con el mayor detalle posible los efectos farmacológicos previsibles y los efectos secundarios adversos. La evaluación de éstos se hará teniendo en cuenta que los animales empleados pueden ser muy valiosos.

El medicamento se administrará al menos por la vía recomendada.

C. RESISTENCIA

Cuando se trate de medicamentos empleados en la prevención o tratamiento de enfermedades infecciosas o infestaciones parasitarias en animales, se informará de la aparición de organismos resistentes.

Capítulo II

Requisitos clínicos

1. Principios generales

Los ensayos clínicos tienen por objeto mostrar o probar el efecto del medicamento veterinario tras la administración de la dosis recomendada y establecer las indicaciones y contraindicaciones en función de la especie, edad, raza y sexo, las instrucciones de uso y cualquier posible efecto secundario, así como la inocuidad y tolerancia en condiciones normales de uso.

Salvo debida justificación, los ensayos clínicos se realizarán con animales testigo (ensayos clínicos controlados). El efecto obtenido se comparará con el efecto de un placebo, con la ausencia de tratamiento o con el efecto de un medicamento autorizado del que conste el valor terapéutico. Se informará de todos los resultados obtenidos, ya sean positivos o negativos.

Se explicarán los métodos empleados para el diagnóstico y se clasificarán los resultados siguiendo criterios clínicos convencionales o cuantitativos. Se utilizarán métodos estadísticos apropiados que deberán justificarse.

Cuando se trate de un medicamento veterinario utilizado fundamentalmente como estimulante de la producción, se prestará especial atención:

- al rendimiento del producto animal,
- a la calidad del mismo (cualidades organolépticas, nutritivas, higiénicas y tecnológicas),
- a la eficacia nutritiva y al crecimiento del animal,
- al estado general de salud del animal.

Los datos experimentales deberán confirmarse con los datos obtenidos en condiciones prácticas de campo.

Cuando el solicitante pueda probar que no está en condiciones de proporcionar una información exhaustiva sobre el efecto terapéutico en relación con determinadas indicaciones terapéuticas:

- a) bien porque el medicamento de que se trate esté indicado en casos tan poco comunes que razonablemente no quepa esperar del solicitante unos datos exhaustivos,
- b) bien porque no se pueda facilitar una información exhaustiva en el estado de los conocimientos científicos del momento,

la concesión de la autorización de comercialización podrá quedar supeditada solamente al cumplimiento de las siguientes condiciones:

- a) el medicamento de que se trate se suministrará sólo por prescripción veterinaria y, en determinados casos, se administrará exclusivamente bajo estricto control veterinario,
- b) el prospecto y cualquier otra información deberán indicar al veterinario que la información disponible sobre el medicamento en determinados aspectos —que se especificarán— es, por el momento, incompleta.

2. Realización de los ensayos

Todos los ensayos clínicos veterinarios se realizarán con arreglo a un protocolo de prueba pormenorizado que deberá consignarse por escrito antes de iniciar el ensayo. Durante la elaboración de todo protocolo de prueba y a lo largo de la realización de ésta, se tendrá en cuenta en todo momento el bienestar de los animales de experimentación, aspecto que será objeto de supervisión veterinaria.

Se exigirán sistemáticamente procedimientos escritos preestablecidos referentes a la organización, realización, recopilación de datos, documentación y comprobación de los ensayos clínicos.

Antes de empezar cualquier ensayo, será necesario obtener y acreditar documentalmente el consentimiento con conocimiento de causa 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 ensayo se incluirá una copia de dicha notificación, fechada y refrendada por el propietario del animal.

A menos que la prueba se realice según un método ciego, las disposiciones de los artículos 58, 59 y 60 relativos al etiquetado de medicamentos veterinarios serán aplicables por analogía al etiquetado de las formulaciones que se vayan a utilizar en los ensayos clínicos veterinarios. En todos los casos, en el etiquetado deberá figurar de forma visible e indeleble «uso exclusivo en ensayos clínicos veterinarios».

Capítulo III

Datos y documentos

Como en todo trabajo científico, el expediente sobre la eficacia deberá incluir una introducción en la que se defina el objeto, junto con la documentación bibliográfica apropiada.

Todos los datos preclínicos y clínicos deberán ser lo suficientemente detallados para permitir un análisis objetivo. Se incluirán todos los estudios y ensayos, ya sean favorables o desfavorables al solicitante.

1. Relación de las observaciones preclínicas

Cuando sea posible, se aportarán datos sobre los resultados de:

- a) las pruebas que pongan de manifiesto las acciones farmacológicas;
- b) las pruebas que evidencien los mecanismos farmacológicos responsables del efecto terapéutico;
- c) las pruebas que demuestren los principales procesos farmacocinéticos.

Si, durante la realización de las pruebas, aparecieran resultados inesperados, será necesario describirlos.

Además, en todos los estudios preclínicos se incluirán los documentos siguientes:

- a) un resumen;
- b) un plan experimental detallado con la descripción de los métodos, aparatos y material utilizados, la identificación de los animales, su especie, su edad, peso, sexo, número y raza o linaje, la dosificación, vía y pauta de administración;
- c) una discusión objetiva de los resultados obtenidos, cuando proceda;
- d) una discusión objetiva de los resultados obtenidos que proporcione conclusiones sobre la inocuidad y la eficacia del producto.

Deberá explicarse la omisión total o parcial de estos datos.

2.1. Relación de las observaciones clínicas

Todos los investigadores deberán proporcionar la información en fichas individuales cuando el tratamiento sea individual y en fichas colectivas cuando el tratamiento sea colectivo.

Los datos se facilitarán de la siguiente manera:

- a) nombre, dirección, función y cualificación del investigador responsable;
- b) lugar y fecha en que se realiza el tratamiento; nombre y dirección del propietario de los animales;

- c) pormenores del protocolo de prueba que incluyan una descripción del método empleado, con los aspectos que garanticen el carácter aleatorio y ciego, la vía y pauta de administración, la dosificación, la identificación de los animales de experimentación, la especie, raza o linaje, la edad, el peso, el sexo y el estado fisiológico;
- d) método de cría y alimentación, con indicación de la composición de los alimentos y de la naturaleza y cantidad de todos los aditivos que contengan los alimentos;
- e) historia clínica (con toda la información posible), aparición y evolución de enfermedades intercurrentes;
- f) diagnóstico y métodos empleados;
- g) síntomas y gravedad de la enfermedad, de acuerdo con criterios convencionales, si ello fuera posible;
- h) identificación detallada de la formulación utilizada en el ensayo clínico;
- i) dosificación del medicamento, modo y vía de administración, posología y, en su caso, precauciones que se hayan tomado durante la administración (duración de la inyección, etc.);
- j) duración del tratamiento y período de observación posterior;
- k) todos los datos sobre los medicamentos que se hayan administrado durante el período de observación (además del medicamento objeto de estudio), bien previamente, bien simultáneamente al producto en estudio, en cuyo caso se detallarán las interacciones observadas;
- l) todos los resultados de los ensayos clínicos (incluyendo los resultados desfavorables o negativos) junto con una exposición de las observaciones clínicas y los resultados de las pruebas objetivas de actividad (análisis de laboratorio, pruebas funcionales) necesarios para evaluar la solicitud; se describirán las técnicas que se hayan empleado y se explicarán las variaciones de los resultados (por ejemplo, variantes metodológicas, diferencias individuales o influencia de la medicación); la comprobación del efecto farmacodinámico en el animal no bastará por sí sola para justificar conclusión sobre el efecto terapéutico;
- m) toda la información relativa a cualquier efecto involuntario observado, nocivo o no, así como las medidas consiguientes que se hayan adoptado; en la medida de lo posible, se investigará la relación causa-efecto;
- n) efectos en la producción de los animales (por ejemplo, puesta de huevos, producción de leche y función reproductora);
- o) la incidencia en la calidad de los productos alimenticios procedentes de animales tratados, en particular cuando se trate de medicamentos empleados para estimular la producción;
- p) una conclusión sobre cada caso individual, o colectivo cuando el tratamiento lo haya sido.

Cualquier omisión de datos mencionados en las letras a) a p) deberá estar debidamente justificada.

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.

2.2. Resumen y conclusiones de las observaciones clínicas

Se hará un resumen sinóptico de las pruebas y los resultados de cada ensayo clínico, que incluirá:

- a) el número de testigos, el número de animales tratados, de forma individual o colectiva, y un desglose según la 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:
 - si no han sido sometidos a tratamiento,
 - si han recibido un placebo,
 - si han recibido otro medicamento autorizado de efecto conocido,
 - si han recibido la sustancia activa objeto de estudio según otra formulación o por otra vía;

- d) la frecuencia de las reacciones adversas observadas;
- e) observaciones relativas a la incidencia sobre la producción (por ejemplo, puesta de huevos, producción de leche, función reproductora y calidad del producto alimenticio);
- f) los datos sobre los animales de experimentación que presenten susceptibilidades particulares en razón de su edad, modo de cría, alimentación o destino, o cuyo estado fisiológico o patológico requiera una atención especial;
- g) un análisis estadístico de los resultados, cuando así lo exija la programación de los ensayos.

Por último, el investigador sacará conclusiones generales basándose en los resultados experimentales, y se pronunciará sobre la inocuidad del medicamento en las condiciones de uso propuestas, el efecto terapéutico y toda información pertinente acerca de las indicaciones y contraindicaciones, la posología y la duración media del tratamiento y, en su caso, las interacciones observadas con otros medicamentos o aditivos alimentarios, así como las precauciones particulares que deban tomarse durante el tratamiento y los síntomas clínicos de sobredosificación.

Cuando se trate de asociaciones fijas de medicamentos, el investigador deberá también sacar conclusiones relativas a la inocuidad y eficacia del producto en comparación con la administración de las distintas sustancias activas por separado.

3. Informe pericial final

El informe pericial final incluirá un análisis crítico pormenorizado de todos los datos preclínicos y clínicos a la luz del estado de los conocimientos científicos en el momento en que se efectúe la solicitud, junto con un resumen detallado de los resultados de las pruebas y ensayos presentados y referencias bibliográficas precisas.

TÍTULO II

Requisitos relativos a los medicamentos veterinarios inmunológicos

Sin perjuicio de los requerimientos especiales establecidos por la legislación comunitaria para el control y la erradicación de la enfermedad del animal, los siguientes requerimientos se aplicarán a los productos veterinarios inmunológicos.

PARTE 5

Resumen del expediente

A. DATOS ADMINISTRATIVOS

El medicamento veterinario inmunológico objeto de la solicitud deberá identificarse por su nombre y el nombre de las sustancias activas, junto con la potencia, la forma farmacéutica, el método y la vía de administración y la descripción de la presentación final de venta del producto.

Se hará constar el nombre y domicilio del solicitante, junto con el nombre y dirección del fabricante y emplazamientos que intervienen en las distintas fases de la producción (incluido el fabricante del producto terminado y el fabricante o fabricantes de la sustancia o las sustancias activas), así como, cuando proceda, el nombre y domicilio del importador.

El solicitante comunicará el número y el título de los volúmenes de documentación que envía en apoyo de la solicitud e indicará, en su caso, las muestras que adjunta.

Se adjuntará a los datos administrativos un documento que acredite que el fabricante está autorizado a fabricar medicamentos veterinarios inmunológicos, según la definición del artículo 44 (con una breve descripción de las instalaciones de producción y la indicación del personal más importante y sus cualificaciones). Por otra parte, se incluirá la relación de organismos manejados en las instalaciones de producción.

El solicitante presentará la relación de los países en los que se haya concedido autorización, copias de todos los resúmenes de características del producto de acuerdo con el artículo 14 de la presente, en la forma aprobada por los Estados miembros, y la lista de países en que se haya presentado la solicitud.

B. RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

El solicitante propondrá un resumen de las características del producto, de conformidad con el artículo 14.

Además, el solicitante deberá proporcionar una o varias muestras o maquetas de la presentación de venta del medicamento veterinario inmunológico, junto con un prospecto, cuando éste sea necesario.

C. INFORMES PERICIALES

De conformidad con los apartados 2 y 3 del artículo 15, todos los aspectos de la documentación deberán ir provistos de informes periciales.

Cada informe pericial consistirá en una evaluación crítica de las distintas pruebas o ensayos, realizados de conformidad con la presente Directiva, y deberá poner de manifiesto todos los datos pertinentes para la evaluación. El perito deberá indicar si, en su opinión, el producto de que se trate ofrece garantías suficientes en cuanto a calidad, inocuidad y eficacia. Un resumen objetivo no será suficiente.

Todos los datos importantes se resumirán en un apéndice del informe pericial, siempre que sea posible en forma de cuadros o gráficos. El informe pericial y los resúmenes contendrán referencias precisas a la información que figura en la documentación principal.

Cada informe pericial será elaborado por una persona con la debida formación y experiencia. El perito lo firmará y fechará y se adjuntará una breve reseña sobre la titulación, formación y experiencia profesional del perito. Se hará constar la relación profesional que guarda el perito con el solicitante.

PARTE 6

Ensayos analíticos (físicoquímicos, biológicos o microbiológicos) de los medicamentos veterinarios inmunológicos

Todos los procedimientos analíticos estarán en consonancia con los avances científicos más recientes y se tratará de procedimientos validados; se proporcionarán los resultados de los estudios de validación.

Todos los procedimientos analíticos deberán describirse de forma detallada, con objeto de que puedan reproducirse en las pruebas de control que se efectúen a solicitud de las autoridades competentes; deberá asimismo describirse con el necesario detalle todo aparato o equipo especial que pueda utilizarse, acompañando la descripción, cuando sea posible, de esquemas. La fórmula de los reactivos deberá completarse, en su caso, con el método de fabricación. 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.

A. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización de comercialización según lo dispuesto en la letra c) del apartado 3 del artículo 12 se presentarán con arreglo a las siguientes disposiciones.

1. Composición cualitativa

Se entenderá por «composición cualitativa» del medicamento veterinario inmunológico la designación o descripción de todos sus componentes:

- la sustancia o sustancias activas,
- los componentes de los adyuvantes,
- el componente o componentes del excipiente, cualquiera que sea su naturaleza o la cantidad utilizada, incluyendo los conservantes, estabilizantes, emulgentes, colorantes, correctores del sabor, agentes aromáticos, marcadores, etc,
- los componentes de la forma farmacéutica administrada a los animales.

Esta información deberá complementarse con cualquier dato útil sobre el envase y, en su caso, el tipo de cierre, y deberán describirse también detalladamente los dispositivos que se vayan a emplear para utilizar o administrar el medicamento veterinario inmunológico y que se suministren junto con él.

2. Sin perjuicio de lo dispuesto en la letra c) del apartado 3 del artículo 12, se entenderá por «terminología usual» para la designación de los componentes de los medicamentos veterinarios inmunológicos:

- cuando se trate de productos que figuren en la Farmacopea europea o, en su defecto, en la farmacopea nacional 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,

- para los restantes productos, la denominación común internacional recomendada por la Organización Mundial de la Salud, que podrá ir acompañada de otra denominación común o, en su defecto, de la denominación científica exacta; los productos que carezcan de denominación común internacional o de denominación científica exacta se designarán mediante referencia a su origen y modo de obtención, completándose estos datos con cualquier otra observación de utilidad, si ello fuera necesario,
- para las materias colorantes, la designación por el indicativo «E» que les atribuye la Directiva 78/25/CEE.

3. Composición cuantitativa

Para proporcionar la composición cuantitativa de las sustancias activas de un medicamento veterinario inmunológico, será preciso especificar siempre que sea posible el número de microorganismos, el contenido proteínico específico, la masa, el número de UI o unidades de actividad biológica, bien por dosis o por unidad de volumen, y, respecto al adyuvante y los componentes del excipiente, la masa o el volumen de cada uno de ellos, teniendo en cuenta debidamente lo especificado en la sección B.

Se utilizarán las unidades internacionales de actividad biológica que se hayan definido.

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 exponiendo el efecto inmunológico en que se basa el método de determinación de la dosis.

4. Desarrollo farmacéutico

Se explicará la elección de la composición, los componentes y el recipiente, y se justificará con datos científicos relativos al desarrollo galénico. La eventual sobredosificación deberá indicarse y justificarse. Deberá demostrarse la eficacia del sistema de conservación.

B. DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO DE FABRICACIÓN DEL PRODUCTO TERMINADO

La descripción del método de fabricación que, conforme a lo establecido en la letra d) del apartado 3 del artículo 12, deberá acompañar a la solicitud de autorización de comercialización se redactará de forma que proporcione una descripción adecuada de la naturaleza de las operaciones efectuadas.

Con este fin, dicha descripción deberá incluir como mínimo:

- las diversas fases de la fabricación (incluyendo los procesos de purificación) de forma que pueda evaluarse la reproducibilidad del proceso de fabricación y de los riesgos de efectos negativos sobre los productos terminados, como la contaminación microbiológica,
- en caso de fabricación continua, información completa sobre las medidas adoptadas para garantizar la homogeneidad y la constancia de cada lote de producto terminado,
- las sustancias que no puedan recuperarse a lo largo de la fabricación,
- datos sobre la mezcla, con la composición cuantitativa de todas las sustancias utilizadas,
- indicación de la fase de fabricación en la que se toman muestras para realizar controles durante el proceso.

C. PRODUCCIÓN Y CONTROL DE LOS MATERIALES DE PARTIDA

A los efectos de la presente sección, se entenderá por «materiales de partida» todos los componentes utilizados en la producción del medicamento veterinario inmunológico. Los cultivos medios usados para la producción de la sustancia activa son considerados como un único material de partida.

En el caso de:

- una sustancia activa que no esté descrita en la Farmacopea europea ni en la farmacopea de algún Estado miembro, o de
- una sustancia activa descrita en la Farmacopea europea o en la farmacopea de un Estado miembro, si se prepara siguiendo un método que pueda dejar impurezas no mencionadas en la monografía de la farmacopea y cuya calidad no pueda ser controlada convenientemente por esta monografía,

que haya sido fabricada por una persona distinta del solicitante, este último podrá disponer que el fabricante de dicha sustancia activa proporcione directamente a las autoridades competentes la descripción detallada del método de fabricación, del control de calidad durante la fabricación y de la validación del proceso. En este caso, sin embargo, el fabricante deberá proporcionar al solicitante todos los datos que puedan resultar necesarios para que este último pueda asumir la responsabilidad del medicamento. El fabricante 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. Se deberán presentar a las autoridades competentes los datos y documentos necesarios en apoyo de solicitud de modificación de este tipo.

En los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización de comercialización con arreglo a las letras i) y j) del apartado 3 del artículo 12 y al apartado 1 del artículo 13, deberán figurar los resultados de las pruebas relativas al control de calidad de todos los componentes utilizados. Estos datos y documentos se presentarán con arreglo a las prescripciones siguientes.

1. Materiales de partida inscritos en las farmacopeas

Las monografías de la Farmacopea europea serán aplicables a todos los productos que figuren en ella.

Para los restantes productos, cada Estado miembro podrá exigir la observancia de su farmacopea nacional en relación con los productos que se fabriquen en su territorio.

A efectos del cumplimiento de lo dispuesto en la letra i) del apartado 3 del artículo 12, será suficiente la conformidad de los componentes respecto a las prescripciones de la Farmacopea europea o de la farmacopea de uno de los Estados miembros. En estos casos, la descripción de los métodos de análisis podrán sustituirse por una referencia detallada a la farmacopea de que se trate.

Cuando una sustancia no esté descrita en la Farmacopea europea ni en la farmacopea nacional correspondiente, podrá permitirse hacer referencia a farmacopeas de terceros países; en tal caso, deberá presentarse la monografía, acompañada, en caso necesario, por una traducción de la que será responsable el solicitante.

En todos los casos, los colorantes deberán reunir los requisitos que se establecen en la Directiva 78/25/CEE.

Las pruebas sistemáticas que se realicen en cada lote de materiales de partida deberán llevarse a cabo tal y como estén descritas en la solicitud de autorización de comercialización. Si se utilizan pruebas distintas de las mencionadas en la farmacopea, deberá probarse que las materias primas corresponden a las exigencias de calidad de dicha farmacopea.

En aquellos casos en que la especificación u otras disposiciones incluidas en una monografía de la Farmacopea europea o en la farmacopea nacional de un Estado miembro no sea suficiente para garantizar la calidad del producto, las autoridades competentes podrán exigir especificaciones más apropiadas al solicitante de la autorización de comercialización del producto.

Las autoridades competentes informarán de ello a las autoridades responsables de la farmacopea de que se trate. El solicitante de la autorización de comercialización del producto comunicará a las autoridades responsables de dicha farmacopea los pormenores de la pretendida insuficiencia y las especificaciones adicionales que se hayan aportado.

Cuando un material de partida no está descrito ni 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; en estos casos, el solicitante presentará un ejemplar de la monografía acompañada, cuando sea necesario, de la validación de los procedimientos analíticos contenidos en la monografía y, en su caso, de una traducción. En el caso de sustancias activas, deberá demostrarse la suficiencia de la monografía para controlar adecuadamente la calidad de dichos principios.

2. Materiales de partida no inscritos en una farmacopea

2.1. *Materiales de partida de origen biológico*

La descripción se presentará en forma de monografía.

Siempre que sea posible, la producción de vacunas se basará en un sistema de lote de inóculo y en bancos de células reconocidos. En caso de producción de medicamentos veterinarios inmunológicos consistentes en sueros, se indicará el origen, el estado sanitario general y la situación inmunológica de los animales productores; se utilizarán mezclas definidas de materiales de partida.

Deberán describirse y documentarse el origen y la historia de los materiales de partida. En caso de materiales de partida procedentes de ingeniería genética, esta información incluirá aspectos como la descripción de las células o cepas de partida, 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 efectivamente, secuencias de oligonucleótidos del vector plasmídico en las células, plásmido utilizado para la contransfección, genes añadidos o suprimidos, propiedades biológicas de la construcción final y los genes expresados, número de copias y estabilidad genética.

Se comprobará la identidad y la posible presencia de agentes adventicios en todos los materiales de inóculo, incluyendo los bancos celulares y el suero de partida para la producción de antisueros.

Se dará información sobre todas las sustancias de origen biológico utilizadas en cualquier fase del proceso de fabricación. Esta información incluirá:

- datos sobre el origen de los materiales,
- datos sobre cualquier transformación, purificación o inactivación realizada, así como sobre la validación de estos procesos y los controles durante los mismos,
- datos sobre pruebas de detección de la contaminación realizadas con cada lote de las sustancias.

Si se detecta o sospecha la presencia de agentes adventicios, el material correspondiente se eliminará o se utilizará en casos muy excepcionales sólo si el posterior tratamiento del producto garantiza la eliminación o inactivación de dichos agentes; esta eliminación o inactivación deberá quedar demostrada.

Si se utilizan bancos celulares, habrá que demostrar que las características de las células se mantienen sin cambios hasta el pase utilizado directamente en la producción.

En el caso de vacunas atenuadas vivas, deberá demostrarse la estabilidad de las características de atenuación del inóculo.

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 dichas autoridades puedan disponer de la realización de las pruebas necesarias de comprobación.

2.2. *Materiales de partida de origen no biológico*

La descripción se presentará en forma de monografía con los siguientes encabezamientos:

- el nombre del material de partida que cumpla los requisitos del punto 2 de la sección A irá acompañado por sus sinónimos comerciales o científicos,
- la descripción del material de partida, establecida de forma similar a la utilizada en las descripciones de la Farmacopea europea,
- la función del material de partida,
- métodos de identificación,
- la pureza se describirá en relación con la cantidad total de impurezas previsibles, especialmente las que puedan tener un efecto nocivo y, cuando sea necesario, las que puedan afectar negativamente a la estabilidad del medicamento o distorsionar los resultados analíticos, teniendo en cuenta la combinación de sustancias a que se refiere la aplicación. Se indicará una breve descripción de las pruebas realizadas para establecer la pureza de cada lote del material de partida,
- cualquier precaución que pueda ser necesaria durante el almacenamiento del material de partida y, en su caso, su período de validez.

D. MEDIDAS ESPECÍFICAS RELATIVAS A LA PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN DE LAS ENCEFALOPATÍAS ESPONGIFORMES ANIMALES

El solicitante debe demostrar que el medicamento veterinario ha sido fabricado de acuerdo con la nota explicativa sobre cómo minimizar los riesgos de transmisión de los agentes de encefalopatía espongiiforme animal a través de los medicamentos veterinarios y sus actualizaciones, publicada por la Comisión Europea en el volumen 7 de su publicación *Normas sobre medicamentos veterinarios de la Comunidad Europea*.

E. PRUEBAS DE CONTROL EFECTUADAS DURANTE LA PRODUCCIÓN

1. Los datos y documentos que se adjunten a una solicitud de autorización de comercialización, con arreglo a las letras i) y j) del apartado 3 del artículo 12 y al apartado 1 del artículo 13, incluirán en particular datos relativos a las pruebas de control que se realicen con los productos intermedios, a fin de comprobar la constancia del proceso de producción y del producto final.

2. En caso de vacunas inactivadas o detoxificadas, la inactivación o detoxificación se comprobarán durante cada tanda de producción inmediatamente después de realizar el proceso de inactivación o detoxificación.

F. PRUEBAS DE CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO

Los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización de comercialización en cumplimiento de lo dispuesto en las letras i) y j) del apartado 3 del artículo 12 y el apartado 1 del artículo 13, deberán incluir aquellos que se refieran a los controles efectuados con el producto terminado. Cuando haya monografías adecuadas, si se utilizan métodos de prueba y límites distintos de los mencionados en las monografías de la Farmacopea europea o, en su defecto, de la farmacopea nacional de un Estado miembro, deberá demostrarse que el producto terminado, si se sometiera a prueba 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 indicará la frecuencia de las pruebas que no se realicen con cada lote. Se indicarán también límites para la aprobación.

1. Características generales del producto terminado

Entre las pruebas del producto terminado se incluirán determinados controles de las características generales del mismo, incluso aunque dichas pruebas se hayan realizado durante el proceso de fabricación.

Estas pruebas de control se referirán, siempre que sea procedente, a la determinación de las masas medias y las desviaciones máximas, a las pruebas mecánicas, físicas, químicas o microbiológicas y a las características físicas como la densidad, pH, índice de refracción, etc. En cada caso concreto, el solicitante deberá establecer las especificaciones y límites de confianza adecuados para cada una de estas características.

2. Identificación y determinación del principio o principios activos

En todas las pruebas, la descripción de las técnicas de análisis del producto terminado se establecerá con el suficiente detalle para permitir su fácil reproducción.

La determinación de la actividad biológica del principio o principios activos se realizará bien con una muestra representativa del lote de fabricación o bien con un número determinado de dosis analizadas aisladamente.

En caso necesario, también se realizará una prueba específica de identificación.

En ciertos casos excepcionales en que la determinación de las sustancias activas, por ser muy numerosas o estar presentes sólo en pequenísimas proporciones, requiera investigaciones muy complejas y difíciles de realizar en cada lote de fabricación, podrá omitirse la determinación de una o más sustancias activas en el producto terminado, con la condición expresa de que estas determinaciones se efectúen en fases intermedias del proceso de producción que estén lo más cerca posible del final de dicho proceso. Esta excepción no podrá extenderse a la caracterización de dichas sustancias. Esta técnica simplificada deberá completarse con un método de evaluación cuantitativa que permita a las autoridades competentes comprobar que el medicamento veterinario inmunológico corresponde a su fórmula después de su comercialización.

3. Identificación y determinación de los adyuvantes

En la medida en que se disponga de métodos de ensayo, deberá verificarse en el producto terminado la cantidad y la naturaleza del adyuvante y sus componentes.

4. Identificación y determinación de los componentes del excipiente

En la medida de lo necesario, el excipiente o excipientes serán objeto de, como mínimo, pruebas de identificación.

La técnica propuesta para la identificación de los colorantes deberá permitir la verificación de que dichos colorantes están autorizados con arreglo a la Directiva 78/25/CEE.

Los agentes conservantes serán sometidos obligatoriamente a una prueba de límite superior y de límite inferior; cualquier otro componente del excipiente que pueda producir una reacción adversa se someterá obligatoriamente a una prueba de límite superior.

5. Pruebas de inocuidad

Aparte de los resultados presentados con arreglo a la parte 7 del presente Anexo, deberán indicarse datos sobre las pruebas de inocuidad. Estas pruebas consistirán preferentemente en estudios de sobredosificación realizadas en, al menos, una de las especies diana más sensibles y siguiendo, al menos, la vía de administración recomendada que plantee el mayor riesgo.

6. Pruebas de esterilidad y pureza

Deberán realizarse pruebas adecuadas para demostrar la ausencia de contaminación por agentes adventicios u otras sustancias, según la naturaleza del medicamento veterinario inmunológico, el método y las condiciones de fabricación.

7. Inactivación

Cuando corresponda, se realizará una prueba con el producto en el recipiente final para verificar la inactivación.

8. Humedad residual

Cada lote de producto liofilizado se someterá a una prueba de determinación de la humedad residual.

9. Constancia entre lotes

Con el fin de garantizar que la eficacia del producto es reproducible entre lotes y demostrar la conformidad con las especificaciones, se realizarán pruebas de actividad en las sustancias activas basadas en métodos *in vitro* o *in vivo*, incluyendo materiales de referencia adecuados siempre que sea posible, con cada masa final a granel o cada lote de producto terminado, con límites de confianza adecuados; en circunstancias excepcionales, la comprobación de la actividad podrá realizarse en una fase intermedia del proceso de producción, lo más cerca posible del final de dicho proceso.

G. PRUEBAS DE ESTABILIDAD

Los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización de comercialización, de acuerdo con las letras f) e i) del apartado 3 del artículo 12, se presentarán con arreglo a las indicaciones siguientes.

Deberán describirse las pruebas realizadas que hayan permitido determinar el período de validez propuesto por el solicitante. Estas pruebas serán siempre estudios de tiempo real, se realizarán con un número suficiente de lotes producidos con arreglo al proceso de producción descrito y con productos almacenados en el envase o envases finales y se incluirán pruebas de estabilidad biológica y fisicoquímica.

Las conclusiones incluirán los resultados de los análisis y justificarán el período de validez propuesto en todas las condiciones propuestas de almacenamiento.

Cuando se trate de premezclas para alimentos, 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.

Si un producto terminado tiene que reconstituirse previamente a su administración, deberán indicarse los pormenores relativos a los períodos de validez propuestos para el producto reconstituido según las instrucciones de uso. Deberán presentarse datos que justifiquen el período de validez propuesto para el producto reconstituido.

PARTE 7

Estudio de la inocuidad

A. INTRODUCCIÓN

1. Las pruebas de inocuidad mostrarán los riesgos potenciales que pueden derivarse del medicamento veterinario inmunológico en las condiciones propuestas de utilización en los animales: dichos riesgos deberán evaluarse en relación con los posibles efectos beneficiosos del producto.

Cuando los medicamentos veterinarios inmunológicos consistan en organismos vivos, especialmente los que puedan ser diseminados por los animales vacunados, deberá evaluarse el riesgo potencial que supongan para los animales de la misma o de cualquier otra especie que pueda exponerse.

2. Los datos y documentos que acompañen a la solicitud de autorización de comercialización con arreglo a la letra j) del apartado 3 del artículo 12 y al apartado 1 del artículo 13 se presentarán de acuerdo con los requisitos de la siguiente sección B.
3. Los Estados miembros se encargarán de que las pruebas de laboratorio se realicen de acuerdo con los principios de buenas prácticas de laboratorio establecidas en las Directivas 87/18/CEE y 88/320/CEE.

B. REQUISITOS GENERALES

1. Las pruebas de inocuidad se realizarán en la especie diana.
2. La dosis utilizada consistirá en la cantidad de producto cuyo uso se recomiende y que contenga la máxima actividad o título considerado en la solicitud.
3. Las muestras utilizadas para las pruebas de inocuidad se tomarán de un lote o lotes producidos con arreglo al proceso de fabricación descrito en la solicitud de autorización de comercialización.

C. PRUEBAS DE LABORATORIO**1. Inocuidad de la administración de una sola dosis**

El medicamento veterinario inmunológico se administrará a la dosis recomendada y por todas las vías de administración recomendadas a animales de cada especie y categoría en las que se prevea utilizarlo, incluyendo animales de la edad mínima de administración. Los animales se observarán y examinarán para detectar signos de reacciones sistémicas y locales. Cuando corresponda, estos estudios incluirán exámenes detallados microscópicos y macroscópicos 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.

Los animales se observarán y examinarán hasta que ya no se puedan esperar más reacciones, pero en todos los casos el período de observación y examen durará al menos 14 días a partir de la administración.

2. Inocuidad de una sola administración de una sobredosis

Se administrará por cada vía recomendada de administración a los animales de las categorías más sensibles de la especie diana una sobredosis del medicamento veterinario inmunológico. Los animales se observarán y examinarán para detectar signos de reacciones sistémicas y locales. Se registrarán otros criterios objetivos, como la temperatura rectal y mediciones de la producción.

Los animales se observarán y examinarán durante un período mínimo de 14 días a partir de la administración.

3. Inocuidad de la administración repetida de una sola dosis

Podrá ser necesario administrar repetidamente una sola dosis para poner de manifiesto los posibles efectos adversos inducidos por dicha administración. Estas pruebas se realizarán con las categorías más sensibles de la especie diana, utilizando la vía de administración recomendada.

Los animales se observarán y examinarán durante un período mínimo de 14 días a partir de la última administración para detectar los posibles signos de reacciones sistémicas 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 haya datos que sugieran que el material de partida del que deriva el producto pueda ser un factor de riesgo potencial. La función reproductora de machos y hembras, preñadas y no preñadas, se investigará con la dosis recomendada y utilizando cada una de las vías de administración recomendadas. También se investigarán los posibles efectos nocivos en la progenie, así como los efectos teratogénicos y abortivos.

Estos estudios podrán formar parte de los estudios de inocuidad descritos en el punto 1.

5. Examen de las funciones inmunológicas

Cuando el medicamento veterinario inmunológico pueda afectar negativamente a la respuesta inmune del animal vacunado o de su progenie, deberán realizarse pruebas adecuadas de las funciones inmunológicas.

6. Requisitos especiales para las vacunas vivas**6.1. Transmisión de la cepa de la vacuna**

Se investigará la transmisión de la cepa de la vacuna desde los animales diana vacunados a los no vacunados, utilizando la vía de administración recomendada que pueda dar lugar a la transmisión con mayor probabilidad. Además, podrá ser necesario investigar la transmisión a especies no diana que puedan ser muy sensibles a la cepa de la vacuna viva.

6.2. *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. Además, podrá ser necesario realizar estudios sobre la distribución de la cepa de la vacuna en el cuerpo, prestando especial atención a los lugares favoritos de replicación de microorganismo. En caso de vacunas vivas de enfermedades zoonóticas bien conocidas, destinadas a animales productores de alimentos será obligatorio realizar estos estudios.

6.3. *Reversión a la virulencia de vacunas atenuadas*

La reversión a la virulencia se investigará con material procedente del pase que esté menos atenuado entre el inóculo original y el producto final. La vacunación inicial se realizará siguiendo la vía de administración recomendada que pueda producir con mayor probabilidad la reversión a la virulencia. Se llevarán a cabo al menos cinco pases seriados por animales de la especie diana. Si esto no es posible técnicamente porque el microorganismo no se replique adecuadamente, se llevarán a cabo tantos pases como sea posible en la especie diana. En caso necesario, podrá llevarse a cabo la propagación *in vitro* del microorganismo entre pases *in vivo*. Los pases se realizarán por la vía de administración que pueda producir con mayor probabilidad la reversión a la virulencia.

6.4. *Propiedades biológicas de la cepa de la vacuna*

Puede ser necesario hacer otras pruebas para determinar con la mayor precisión posible las propiedades biológicas intrínsecas de la cepa de la vacuna (por ejemplo, neurotropismo).

6.5. *Recombinación o redistribución genómica de las cepas*

Se discutirá la probabilidad de recombinación o redistribución genómica con cepas silvestres o de otro tipo.

7. **Estudio de los residuos**

En el caso de medicamentos veterinarios inmunológicos, normalmente no será necesario realizar un estudio de residuos. Sin embargo, cuando se utilicen adyuvantes o conservantes en la fabricación de medicamentos veterinarios inmunológicos, habrá que considerar la posibilidad de que quede algún residuo en los alimentos. En caso necesario, habrá que investigar los efectos de tales residuos. Asimismo, en caso de vacunas vivas de enfermedades zoonóticas, podrá ser necesario determinar los residuos en el lugar de la inyección, además de los estudios descritos en el punto 6.2.

Se presentará una propuesta de tiempo de supresión y se discutirá su validez en relación con los estudios de residuos que se hayan realizado.

8. **Interacciones**

Se indicará cualquier interacción conocida con otros productos.

D. ESTUDIOS DE CAMPO

Salvo casos debidamente justificados, los resultados procedentes de estudios de laboratorio deberán cumplimentarse con datos que los apoyen procedentes de estudios de campo.

E. ECOTOXICIDAD

El objetivo del estudio de la ecotoxicidad de un medicamento veterinario inmunológico consiste en evaluar los efectos nocivos que pueda ocasionar al medio ambiente el uso del producto, así como señalar las medidas de precaución que puedan ser necesarias para reducir tales riesgos.

Será obligatorio realizar una evaluación de la ecotoxicidad en el caso de cualquier solicitud de autorización de comercialización de un medicamento veterinario inmunológico, salvo cuando se trate de solicitudes presentadas con arreglo a la letra j) del apartado 3 del artículo 12 y al apartado 1 del artículo 13.

Esta evaluación deberá realizarse normalmente en dos fases.

La primera fase de la evaluación se realizará en todos los casos; el investigador evaluará la posible amplitud de la exposición del medio ambiente al producto o a sus sustancias activas o metabolitos importantes, teniendo en cuenta:

- la especie diana y el tipo de uso recomendado (por ejemplo, medicación colectiva o medicación a animales concretos),

- el método de administración, especialmente la medida en que sea probable que el producto pase directamente al medio ambiente,
- la posible excreción del producto o de sus sustancias activas o metabolitos importantes al medio ambiente por los animales tratados; persistencia en dichas excretas,
- la eliminación de productos residuales o no utilizados.

Cuando las conclusiones de la primera fase indiquen la posible exposición del medio ambiente al producto, el solicitante pasará a la segunda fase y evaluará la posible ecotoxicidad del producto. Con este objetivo, se tendrá en cuenta la amplitud y duración de la exposición del medio ambiente al producto y la información sobre las propiedades fisicoquímicas, farmacológicas o toxicológicas del compuesto que se haya obtenido durante la realización de las demás pruebas exigidas en virtud de la presente Directiva. Cuando sea necesario, se realizarán estudios complementarios sobre el impacto del producto (suelo, agua, aire, sistemas acuáticos, organismos no diana).

Estos estudios complementarios se realizarán de acuerdo con los tests de protocolos establecidos en el Anexo V de la Directiva 67/548/CEE o, donde un punto concreto no esté adecuadamente cubierto por estos protocolos, de acuerdo con otros internacionalmente reconocidos sobre el medicamento veterinario inmunológico, los principios activos o los metabolitos excretados, según corresponda. El número y el tipo de las pruebas y los criterios para evaluarlas dependerán del estado de la ciencia en el momento en que se presente la solicitud.

PARTE 8

Pruebas de la eficacia

A. INTRODUCCIÓN

1. El objetivo de las pruebas descritas en esta parte consiste en demostrar o confirmar la eficacia del medicamento veterinario inmunológico. Todas las declaraciones realizadas por el solicitante en relación con las propiedades, efectos y utilización del medicamento deberán estar plenamente justificadas por los resultados de pruebas específicas incluidos en la solicitud de autorización de comercialización.
2. Los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización de comercialización en virtud de las letras i) y j) del apartado 3 del artículo 12 y del apartado 1 del artículo 13 deberán ajustarse a las siguientes disposiciones.
3. Todos los ensayos clínicos veterinarios se realizarán con arreglo a un protocolo de prueba pormenorizado que deberá consignarse por escrito antes de iniciar el ensayo. Durante la elaboración de todo protocolo de prueba y a lo largo de la realización de ésta, se tendrá en cuenta en todo momento el bienestar de los animales de experimentación, aspecto que será objeto de supervisión veterinaria.

Se exigirán sistemáticamente procedimientos escritos preestablecidos referentes a la organización, realización, recopilación de datos, documentación y comprobación de los ensayos clínicos.

4. Antes de empezar cualquier ensayo, será necesario obtener y acreditar documentalmente el consentimiento con conocimiento de causa 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 ensayo se incluirá una copia de dicha notificación, fechada y refrendada por el propietario del animal.
5. A menos que la prueba se realice según un método ciego, las disposiciones de los artículos 58, 59 y 60 serán aplicables por analogía al etiquetado de las formulaciones que se vayan a utilizar en los ensayos clínicos veterinarios. En todos los casos, en el etiquetado deberá figurar de forma visible e indeleble «uso exclusivo en ensayos clínicos veterinarios».

B. REQUISITOS GENERALES

1. La selección de las cepas de la vacuna deberá basarse en datos epizooticos.
2. Las pruebas de eficacia realizadas en el laboratorio deberán ser pruebas controladas, con animales testigo no tratados.

En general, estas pruebas deberán ir acompañadas por pruebas realizadas en condiciones de campo, con animales testigo no tratados.

Todas las pruebas deberán describirse con el suficiente detalle para que puedan reproducirse en pruebas de control, realizadas a instancia de las autoridades competentes. El investigador deberá demostrar la validez de todas las técnicas utilizadas. Todos los resultados se presentarán con la mayor precisión posible.

Se indicarán todos los resultados obtenidos, tanto si son favorables como si no.

3. La eficacia de un medicamento veterinario inmunológico deberá demostrarse en relación con cada categoría de cada especie diana cuya vacunación se recomiende, utilizando cada una de las vías de administración recomendadas y siguiendo la posología propuesta. Deberá evaluarse adecuadamente la influencia que tengan sobre la eficacia de una vacuna los anticuerpos adquiridos pasivamente y los procedentes de la madre. Cualquier declaración relativa a la aparición y duración de la protección deberá basarse en datos procedentes de estas pruebas.
4. Deberá demostrarse la eficacia de cada uno de los componentes de los medicamentos veterinarios inmunológicos que sean multivalentes o asociados. Si se recomienda que el producto se administre en asociación con otro medicamento veterinario o al mismo tiempo que éste, será necesario demostrar su compatibilidad.
5. Siempre que un producto forme parte de un esquema de vacunación recomendado por el solicitante, deberá demostrarse el efecto inductor o de recuerdo o la aportación del medicamento a la eficacia del conjunto del esquema.
6. La dosis que deberá utilizarse será aquella cantidad de producto cuya utilización se recomiende y que contenga la actividad o concentración mínima para la que se presente la solicitud.
7. Las muestras utilizadas en las pruebas de la eficacia se tomarán de un lote o lotes producidos con arreglo al proceso de fabricación descrito en la solicitud de autorización de comercialización.
8. Si se trata de medicamentos veterinarios inmunológicos de diagnóstico aplicados a los animales, el solicitante deberá indicar cómo hay que interpretar las reacciones causadas por el producto.

C. PRUEBAS DE LABORATORIO

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 a la especie diana en las condiciones de uso recomendadas. En la medida de lo posible, las condiciones en que se realizará la prueba de provocación deben ser similares a las condiciones naturales de la infección, por ejemplo respecto a la cantidad de microorganismos de provocación y la vía de administración.
2. A ser posible, deberá especificarse y documentarse el mecanismo inmunológico (humoral/mediado por células, inmunoglobulinas generales/locales) que se desencadene tras la administración del medicamento veterinario inmunológico a las especies diana siguiendo la vía de administración recomendada.

D. PRUEBAS DE CAMPO

1. Salvo casos justificados, los resultados de las pruebas de laboratorio deberán complementarse con datos procedentes de pruebas de campo.
2. Si las pruebas de laboratorio no pueden demostrar la eficacia, podrá aceptarse la realización exclusiva de pruebas de campo.

PARTE 9

Datos y documentos relativos a las pruebas de inocuidad y a la eficacia de medicamentos veterinarios inmunológicos

A. INTRODUCCIÓN

Como en cualquier trabajo científico, el expediente de los estudios de inocuidad y eficacia incluirá una introducción en la que se definirá el objeto y se indicarán las pruebas que se hayan realizado de acuerdo con las partes 7 y 8, así como un resumen con referencias bibliográficas. Deberá indicarse y discutirse la omisión de cualquier prueba o ensayo recogido en las partes 7 y 8.

B. ESTUDIOS DE LABORATORIO

Deberán presentarse los siguientes datos y documentos de cada estudio:

- 1) resumen;
- 2) denominación del organismo que ha realizado los estudios;

- 3) protocolo experimental detallado con una descripción de los métodos, equipo y materiales utilizados, datos como la especie, raza o linaje de los animales, categorías de los animales, su procedencia, identificación y número, condiciones de alojamiento y alimentación (especificando aspectos como si estaban exentos de patógenos específicos o de anticuerpos específicos, o la naturaleza y cantidad de los eventuales aditivos presentes en la alimentación), dosis, vía, plan y fechas de administración, descripción de los métodos estadísticos utilizados;
- 4) en el caso de los animales testigo, si han recibido un placebo o si no han recibido ningún tratamiento;
- 5) todas las observaciones generales e individuales y los resultados obtenidos (con medias y desviaciones típicas), tanto si son favorables como desfavorables. Los datos deben describirse con el suficiente detalle como para permitir la evaluación crítica de los resultados, independientemente de la interpretación que haya realizado el autor. Los datos primarios se presentarán en forma de cuadros. A guisa de explicación e ilustración, los resultados podrán ir acompañados por reproducciones de registros, fotomicrografías, etc;
- 6) la naturaleza, frecuencia y duración de las reacciones adversas observadas;
- 7) el número de animales retirados de los estudios antes de la terminación de éstos; causas de dicha retirada;
- 8) análisis estadístico de los resultados, cuando lo exija el programa de la prueba, y diferencias entre los datos;
- 9) aparición y curso de cualquier enfermedad intercurrente;
- 10) todos los detalles relativos a los medicamentos (distintos del producto de ensayo) cuya administración haya sido necesaria durante el estudio;
- 11) discusión objetiva de los resultados obtenidos, de la que se deduzcan conclusiones sobre la inocuidad y eficacia del producto.

C. ESTUDIOS DE CAMPO

Los datos relativos a los estudios de campo deberán ser lo suficientemente detallados como para permitir la formulación de un juicio objetivo. Incluirán los siguientes aspectos:

- 1) resumen;
- 2) nombre, dirección, función y calificación del investigador encargado;
- 3) lugar y fecha de administración, nombre y dirección del propietario del animal o animales;
- 4) datos del protocolo de ensayo, con una descripción de los métodos, equipos y materiales utilizados, con aspectos como la vía de administración, el programa de administración, la dosis, las categorías de animales, la duración de la observación, la respuesta serológica y otras investigaciones realizadas con los animales tras la administración;
- 5) en caso de animales testigo, si éstos han recibido un placebo o no han recibido ningún tratamiento;
- 6) identificación de los animales tratados y testigo (colectiva o individual, según convenga) como especie, raza o linaje, edad, peso, sexo y estado fisiológico;
- 7) breve descripción del método de cría y alimentación, especificando la naturaleza y cantidad de los eventuales aditivos incluidos en la alimentación;
- 8) todos los datos relativos a las observaciones, producción de los animales y resultados (con medias y desviación típica); se indicarán los datos individuales cuando se hayan realizado pruebas y medidas con distintos individuos;
- 9) todas las observaciones y resultados de los estudios, tanto si han sido favorables como desfavorables, con una declaración completa de las observaciones y resultados de las pruebas objetivas de actividad requeridas para evaluar el producto; habrá que especificar las técnicas utilizadas y explicar la significación de cualquier variación en los resultados;
- 10) efecto en la producción de los animales (por ejemplo, puesta de huevos, producción de leche, función reproductora);
- 11) número de animales retirados de los estudios antes de la terminación de éstos y causa de dicha retirada;
- 12) naturaleza, frecuencia y duración de las reacciones adversas observadas;
- 13) aparición y curso de cualquier enfermedad intercurrente;

- 14) todos los datos relativos a los medicamentos (distintos del producto en estudio) que se han administrado antes o a la vez que el producto problema o durante el período de observación; datos de las posibles interacciones observadas;
- 15) discusión objetiva de los resultados obtenidos, de la que se deduzcan conclusiones sobre la inocuidad y eficacia del medicamento.

D. CONCLUSIONES GENERALES

Se indicarán las conclusiones generales sobre todos los resultados de las pruebas y ensayos realizados con arreglo a las partes 7 y 8. Dichas conclusiones contendrán una discusión objetiva de todos los resultados obtenidos y llevarán a una conclusión sobre la inocuidad y eficacia del medicamento veterinario inmunológico.

E. BIBLIOGRAFÍA

Se presentará una relación detallada de las citas bibliográficas incluidas en el resumen mencionado en la sección A.

ANEXO II

PARTE A

**Directivas derogadas, con sus modificaciones sucesivas
(contempladas en el artículo 96)**

Directiva 81/851/CEE del Consejo (DO L 317 de 6.11.1981, p. 1)
 Directiva 90/676/CEE del Consejo (DO L 373 de 31.12.1990, p. 15)
 Directiva 90/677/CEE del Consejo (DO L 373 de 31.12.1990, p. 26)
 Directiva 92/74/CEE del Consejo (DO L 297 de 13.10.1992, p. 12)
 Directiva 93/40/CEE del Consejo (DO L 214 de 24.8.1993, p. 31)
 Directiva 2000/37/CE de la Comisión (DO L 139 de 10.6.2000, p. 25)

Directiva 81/852/CEE del Consejo (DO L 317 de 6.11.1981, p. 16)
 Directiva 87/20/CEE del Consejo (DO L 15 de 17.1.1987, p. 34)
 Directiva 92/18/CEE del Consejo (DO L 97 de 10.4.1992, p. 1)
 Directiva 93/40/CEE del Consejo
 Directiva 1999/104/CE de la Comisión (DO L 3 de 6.1.2000, p. 18)

PARTE B

**Lista de plazos de transposición al Derecho nacional
(contemplados en el artículo 96)**

Directiva	Fecha límite de transposición
Directiva 81/851/CEE	9 de octubre de 1983
Directiva 81/852/CEE	9 de octubre de 1983
Directiva 87/20/CEE	1 de julio de 1987
Directiva 90/676/CEE	1 de enero de 1992
Directiva 90/677/CEE	20 de marzo de 1993
Directiva 92/18/CEE	1 de abril de 1993
Directiva 92/74/CEE	31 de diciembre de 1993
Directiva 93/40/CEE	1 de enero de 1995
	1 de enero de 1998 (art. 1.7)
Directiva 1999/104/CE	1 de enero de 2000
Directiva 2000/37/CE	5 de diciembre de 2001

ANEXO III

CUADRO DE CORRESPONDENCIAS

Presente Directiva	Dir. 65/65/CEE	Dir. 81/851/CEE	Dir. 81/852CEE	Dir. 90/677/CEE	Dir. 92/74/CEE
art. 1 puntos 1 y 2	art. 1 puntos 1 y 2	art. 1 apt. 1			
art. 1 punto 3		art. 1 apt. 2 segundo gui3n			
art. 1 punto 4	art. 1 punto 3	art. 1 apt. 1			
art. 1 puntos 5 y 6		art. 1 apt. 2 tercer y cuarto gui3n			
art. 1 punto 7				art. 1 apt. 2	
art. 1 punto 8					art. 1
art. 1 punto 9		art. 5 p3r. 3 punto 8			
art. 1 punto 10 a 16		art. 42 <i>ter</i> p3r. 1			
art. 1 punto 17		art. 50 <i>bis</i> apt. 1 p3r. 2			
art. 1 punto 18		art. 16 apt. 1			
art. 1 punto 19		art. 18 apt. 1 nota a pie de p3gina			
art. 2		art. 2 apt. 1			
art. 3 punto 1 p3r. 1		art. 2 apt. 2 primer gui3n			
art. 3 punto 1 p3r. 2		art. 2 apt. 3			
art. 3 punto 2				art. 1 apt. 3	
art. 3 puntos 3 y 4	art. 1 puntos 4 y 5 y art. 2 apt. 3	art. 1 apt. 1			
art. 3 punto 5		art. 2 apt. 2 tercer gui3n			
art. 3 punto 6		art. 1 punto 4			
art. 4 apt. 1				art. 1 apt. 4	
art. 4 apt. 2		art. 3			
art. 5		art. 4 apt. 1 p3r. 1			

Presente Directiva	Dir. 65/65/CEE	Dir. 81/851/CEE	Dir. 81/852/CEE	Dir. 90/677/CEE	Dir. 92/74/CEE
art. 6		art. 4 apt. 2 pár. 1			
art. 7		art. 4 apt. 1 pár. 2			
art. 8		art. 4 apt. 1 pár. 3			
art. 9		art. 4 apt. 3 pár. 1			
art. 10 apt. 1 y apt. 2 párs. 1 y 2		art. 4 apt. 4 párs. 1 y 2			
art. 10 apt. 2, pár. 3					art. 2 apt. 1 pár. 2
art. 11		art. 4 apt. 4 pár. 3			
art. 12 apt. 1		art. 5 pár. 1			
art. 12 apt. 2		art. 5 pár. 2			
art. 12 apt. 3 letras a) a i)		art. 5 pár. 3 punto 1 a 9	art. 1 pár. 1		
art. 12 apt. 3 letra j)		art. 5 pár. 3 punto 10 pár. 1			
art. 12 apt. 3 letras k) a n)		art. 5 pár. 3 puntos 11 a 14			
art. 13 apt. 1		art. 5 pár. 3 puntos 10 pár. 2			
art. 13 apt. 2			art. 1 pár. 2		
art. 14		art. 5 bis			
art. 15 apt. 1		art. 6			
art. 15 apts. 2 y 3		art. 7			
art. 16					art. 6
art. 17 apt. 1					art. 7 apt. 1
art. 17 apt. 2					art. 7 apt. 3
art. 17 apt. 3					art. 4 pár. 3
art. 18					art. 8
art. 19					art. 9
art. 20, pár. 1					art. 2 apt. 3

art. 20, pár. 2					art. 9
art. 21		art. 8			
art. 22		art. 8 bis			
art. 23		art. 9			
art. 24		art. 10			
art. 25		art. 5 ter			
art. 26 apt. 1 y 2		art. 12			
art. 26 apt. 3		art. 15 apt. 2			
art. 27 apt. 1		art. 14 apt. 1 pár. 1			
art. 27 apt. 2		art. 14 apt. 1 pár. 2			
art. 27 apt. 3		art. 14 apt. 2			
art. 27 apts. 4 y 5		art. 14 apts. 3 y 4			
art. 28		art. 15 apt. 1			
art. 29		art. 13			
art. 30		art. 11			
art. 31 apt. 1		art. 16 apt. 1			
art. 31 apt. 2		art. 16 apt. 2	art. 2		
art. 31 apt. 3		art. 16 apt. 3			
art. 32 apt. 1		art. 17 apt. 3			
art. 32 apt. 2		art. 17 apt. 1			
art. 32 apt. 3		art. 17 apt. 2			
art. 32 apt. 4		art. 17 apt. 4			
art. 33		art. 18			
art. 34		art. 19			
art. 35		art. 20			
art. 36		art. 21			
art. 37		art. 22 apt. 1			

Presente Directiva	Dir. 65/65/CEE	Dir. 81/851/CEE	Dir. 81/852/CEE	Dir. 90/677/CEE	Dir. 92/74/CEE
art. 38		art. 22 apts. 2, 3 y 4			
art. 39		art. 23			
art. 40		art. 23 bis			
art. 41		art. 23 ter			
art. 42		art. 23 quater			
art. 43		art. 22 apt. 5			
art. 44		art. 24			
art. 45		art. 25			
art. 46		art. 26			
art. 47		art. 28 apt. 1			
art. 48		art. 28 apt. 2			
art. 49		art. 28 apt. 3			
art. 50		art. 27			
art. 51		art. 27 bis			
art. 52		art. 29			
art. 53		art. 31			
art. 54		art. 32			
art. 55 apt. 1		art. 30 apt. 1 párs. 1 y 2			
art. 55 apt. 2		art. 30 apt. 1 pár. 3			
art. 55 apt. 3		art. 30 apt. 2			
art. 56		art. 33			
art. 57					art. 3
art. 58 apts. 1 a 3		art. 43			
art. 58 apt. 4		art. 47			
art. 59 apt. 1		art. 44			
art. 59 apt. 2		art. 45			

art. 59 apt. 3		art. 47			
art. 60		art. 46			
art. 61 apt. 1		art. 48 pár. 1			
art. 61 apt. 2		art. 48 pár. 2			
art. 61 apt. 3		art. 48 pár. 3			
art. 62		art. 49 pár. 1			
art. 63		art. 50			
art. 64 apt. 1					art. 2 apt. 2
art. 64 apt. 2					art. 7 apt. 2
art. 65 apt. 1		art. 50 bis apt. 1 párs. 1 y 3			
art. 65 apts. 2, 3 y 4		art. 50 bis apts. 2, 3 y 4			
art. 66		art. 50 ter			
art. 67		art. 4 apt. 3 pár. 3			
art. 68		art. 1 apt. 5			
art. 69		art. 50 quater			
art. 70		art. 4 apt. 5			
art. 71				art. 4	
art. 72		art. 42 sexies			
art. 73		art. 42 bis			
art. 74		art. 42 quater			
art. 75		art. 42 quinquies			
art. 76		art. 42 septies			
art. 77 a) y b)		art. 42 octies			
art. 77 c)		art. 42 ter pár. 2			
art. 78		art. 42 nonies			
art. 79		art. 42 decies			
art. 80 apt. 1		art. 34 párs. 1 y 2			

Presente Directiva	Dir. 65/65/CEE	Dir. 81/851/CEE	Dir. 81/852/CEE	Dir. 90/677/CEE	Dir. 92/74/CEE
art. 80 apt. 2				art. 3 apt. 1	
art. 80 apt. 3		art. 34 pár. 3			
art. 81 apt. 1		art. 35			
art. 81 apt. 2				art. 3 apt. 2	
art. 82				art. 3 apt. 3	
art. 83		art. 36			
art. 84		art. 37			
art. 85		art. 38			
art. 86					art. 4 pár. 1
art. 87		art. 38 bis			
art. 88			art. 2 bis		
art. 89		art. 42 <i>undecies</i>	art. 2 ter		
art. 90		art. 39			
art. 91		art. 42			
art. 92					art. 5
art. 93		art. 24 bis			
art. 94		arts. 40, 41 y 49 pár. 2			
art. 95		art. 4 apt. 2 pár. 2			
art. 96	—	—	—	—	—
art. 97	—	—	—	—	—
art. 98	—	—	—	—	—
Anexo I			Anexo		
Anexo II	—	—	—	—	—
Anexo III	—	—	—	—	—

DIRECTIVA 2001/83/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO**de 6 de noviembre de 2001****por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano**

EL PARLAMENTO EUROPEO Y EL CONSEJO DE LA UNIÓN EUROPEA,

Visto el Tratado constitutivo de la Comunidad Europea, y en particular su artículo 95,

Vista la propuesta de la Comisión,

Visto el dictamen del Comité Económico y Social ⁽¹⁾,

De conformidad con el procedimiento establecido en el artículo 251 del Tratado ⁽²⁾,

Considerando lo siguiente:

(1) La Directiva 65/65/CEE del Consejo, de 26 de enero de 1965, relativa a la aproximación de disposiciones legales, reglamentarias y administrativas, sobre medicamentos ⁽³⁾, la Directiva 75/318/CEE del Consejo, de 20 de mayo de 1975, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre normas y protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos en materia de pruebas de medicamentos ⁽⁴⁾, la segunda Directiva 75/319/CEE del Consejo, de 20 de mayo de 1975, relativa a la aproximación de disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas ⁽⁵⁾, la Directiva 89/342/CEE del Consejo, de 3 de mayo de 1989, por la que amplía el ámbito de aplicación de las Directivas 65/65/CEE y 75/319/CEE y por la que se adoptan disposiciones complementarias sobre medicamentos inmunológicos consistentes en vacunas, toxinas, sueros y alérgenos ⁽⁶⁾, la Directiva 89/343/CEE del Consejo, de 3 de mayo de 1989, por la que se amplía el ámbito de aplicación de las Directivas 65/65/CEE y 75/319/CEE y por la que se adoptan disposiciones complementarias sobre radiofármacos (89/343/CEE) ⁽⁷⁾, la Directiva 89/381/CEE del Consejo, de 14 de junio de 1989, por la que se amplía el ámbito de aplicación de las Directivas 65/65/CEE y 75/319/CEE relativas a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas y por la que se adoptan disposiciones especiales sobre los medicamentos derivados de la sangre y del plasma humanos ⁽⁸⁾, la Directiva 92/25/CEE del

Consejo, de 31 de marzo de 1992, relativa a la distribución al por mayor de los medicamentos para uso humano ⁽⁹⁾, la Directiva 92/26/CEE del Consejo, de 31 de marzo de 1992, relativa a la clasificación para su dispensación de los medicamentos de uso humano ⁽¹⁰⁾, la Directiva 92/27/CEE del Consejo, de 31 de marzo de 1992, relativa al etiquetado y al prospecto de los medicamentos de uso humano ⁽¹¹⁾, la Directiva 92/28/CEE del Consejo, de 31 de marzo de 1992, relativa a la publicidad de los medicamentos para uso humano ⁽¹²⁾, y la Directiva 92/73/CEE del Consejo, de 22 de septiembre de 1992, por la que se amplía el ámbito de aplicación de las Directivas 65/65/CEE y 75/319/CEE relativas a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre medicamentos y por la que se adoptan disposiciones complementarias para los medicamentos homeopáticos ⁽¹³⁾, han sido modificadas en diversas ocasiones y de forma sustancial. Conviene, en aras de una mayor racionalidad y claridad, proceder a la codificación de dichas Directivas reagrupándolas en un texto único.

- (2) Toda regulación en materia de producción, distribución o utilización de los medicamentos debe tener por objetivo esencial la salvaguardia de la salud pública.
- (3) No obstante, los medios que se utilicen para la consecución de este objetivo no deben obstaculizar el desarrollo de la industria farmacéutica ni los intercambios de medicamentos en el seno de la Comunidad.
- (4) Las disparidades que presentan determinadas disposiciones nacionales y, en particular, las disposiciones referentes a los medicamentos, con exclusión de las sustancias o combinaciones de sustancias que sean alimentos, alimentos destinados a los animales o productos de higiene, obstaculizan los intercambios de medicamentos en el seno de la Comunidad y por esta razón, repercuten directamente en el funcionamiento del mercado interior.
- (5) Es importante, en consecuencia, suprimir estos obstáculos, y para alcanzar este objetivo es necesario proceder a una aproximación de las disposiciones correspondientes.
- (6) Con objeto de reducir las disparidades que subsisten es importante, por una parte, determinar las reglas relativas al control de los medicamentos y por otra, precisar las funciones que incumben a las autoridades competentes de los Estados miembros, con miras a asegurar la observancia de las disposiciones legales.

⁽¹⁾ DO C 368 de 20.12.1999, p. 3.

⁽²⁾ Dictamen del Parlamento Europeo de 3 de julio de 2001 (no publicado aún en el Diario Oficial) y Decisión del Consejo de 27 de septiembre de 2001.

⁽³⁾ DO 22 de 9.2.1965, p. 369/65. Directiva cuya última modificación la constituye la Directiva 93/39/CEE (DO L 214 de 24.8.1993, p. 22).

⁽⁴⁾ DO L 147 de 9.6.1975, p. 1. Directiva cuya última modificación la constituye la Directiva 1999/83/CE de la Comisión (DO L 243 de 15.9.1999, p. 9).

⁽⁵⁾ DO L 147 de 9.6.1975, p. 13. Directiva cuya última modificación la constituye la Directiva 2000/38/CE de la Comisión (DO L 139 de 10.6.2000, p. 28).

⁽⁶⁾ DO L 142 de 25.5.1989, p. 14.

⁽⁷⁾ DO L 142 de 25.5.1989, p. 16.

⁽⁸⁾ DO L 181 de 28.6.1989, p. 44.

⁽⁹⁾ DO L 113 de 30.4.1992, p. 1.

⁽¹⁰⁾ DO L 113 de 30.4.1992, p. 8.

⁽¹¹⁾ DO L 113 de 30.4.1992, p. 8.

⁽¹²⁾ DO L 113 de 30.4.1992, p. 13.

⁽¹³⁾ DO L 297 de 13.10.1992, p. 8.

- (7) Los conceptos de nocividad y de efecto terapéutico sólo pueden entenderse en su relación recíproca y su significación relativa está en función del desarrollo de la ciencia y del uso al que se destine el medicamento. Los documentos e informes que se adjunten a la solicitud de autorización de comercialización deben demostrar que el beneficio vinculado a la eficacia supera a los riesgos potenciales.
- (8) El establecimiento de normas y protocolos para la realización de pruebas con los medicamentos constituye un medio eficaz para el control de las mismas y, por consiguiente, para la protección de la salud pública, y facilita la circulación de los medicamentos en la medida en que fijen normas comunes para la realización de la formación de expedientes y la instrucción de solicitudes.
- (9) La experiencia demuestra que conviene concretar aún más los casos en que, con vistas a la autorización de un medicamento esencialmente similar a un medicamento autorizado, sea innecesario facilitar los resultados de las pruebas toxicológicas, farmacológicas, o clínicas, sin dejar de velar por que no se desfavorezca a las empresas innovadoras.
- (10) No obstante, a la repetición sin imperiosa necesidad de las pruebas en personas o animales se oponen consideraciones de orden público.
- (11) La adopción de idénticas normas y protocolos por los Estados miembros permitirá a las autoridades competentes pronunciarse sobre la base de pruebas uniformes y en función de criterios comunes, contribuyendo consecuentemente a evitar posibles divergencias en la apreciación.
- (12) Con la excepción de los medicamentos sujetos al procedimiento centralizado de autorización de la Comunidad, previsto en el Reglamento (CEE) n° 2309/93 del Consejo, de 22 de julio de 1993, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y supervisión de medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos ⁽¹⁾, las autorizaciones de comercialización otorgadas por la autoridad competente de un Estado miembro han de ser aceptadas, por las autoridades competentes de los demás Estados miembros, a no ser que existan motivos graves para suponer que la autorización del medicamento puede presentar un riesgo para la salud pública. En caso de discrepancias entre Estados miembros acerca de la calidad, seguridad o eficacia de un medicamento, debe llevarse a cabo a nivel comunitario una evaluación científica de la cuestión, que conduzca a una decisión única sobre los puntos litigiosos, vinculante para los Estados miembros interesados. Tal decisión debe adoptarse siguiendo un procedimiento rápido que garantice una estrecha colaboración entre la Comisión y los Estados miembros.
- (13) Con este fin conviene crear un Comité de especialidades farmacéuticas dependiente de la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos establecida por el Reglamento (CEE) n° 2309/93 anteriormente citado.
- (14) La presente Directiva constituye una etapa importante en la realización del objetivo de la libre circulación de los medicamentos. Aún así pueden resultar necesarias nuevas medidas con el objeto de lograr este fin, teniendo en cuenta la experiencia adquirida, particularmente en el seno de dicho Comité de especialidades farmacéuticas, con objeto de eliminar los obstáculos a la libre circulación que subsisten todavía.
- (15) Para proteger mejor la salud pública y evitar la duplicidad de esfuerzos mientras se estudien las solicitudes de autorización de comercialización de los medicamentos, los Estados miembros deben preparar de forma sistemática informes de evaluación respecto de todos los medicamentos que hayan autorizado, e intercambiar dichos informes previa solicitud. Además, cualquier Estado miembro debe poder suspender el estudio de una solicitud de autorización de comercialización de un medicamento que esté tramitándose en otro Estado miembro con vistas al reconocimiento de la decisión que adopte este último Estado miembro.
- (16) Tras el establecimiento del mercado interior, sólo podrá renunciarse a los controles específicos de la calidad de los medicamentos importados de terceros países cuando la Comunidad haya celebrado los acuerdos pertinentes para asegurarse de que en el país exportador se han llevado a cabo los controles necesarios.
- (17) Conviene adoptar disposiciones específicas para los medicamentos inmunológicos, homeopáticos, radiofarmacéuticos, así como para los medicamentos derivados de la sangre y del plasma humanos.
- (18) Cualquier norma relativa a los medicamentos radiofarmacéuticos debe tener en cuenta lo dispuesto en la Directiva 84/466/Euratom del Consejo, de 3 de septiembre de 1984, por la que se establecen las medidas fundamentales relativas a la protección radiológica de las personas sometidas a exámenes y tratamientos médicos ⁽²⁾. También debe tenerse en cuenta la Directiva 80/836/Euratom del Consejo, de 15 de julio de 1980, por la que se modifican las directivas que establecen las normas básicas relativas a la protección sanitaria de la población y de los trabajadores contra los peligros que resultan de

⁽¹⁾ DO L 214 de 24.8.1993, p. 1. Reglamento modificado por el Reglamento (CE) n° 649/98 de la Comisión (DO L 88 de 24.3.1998, p. 7).

⁽²⁾ DO L 265 de 5.10.1984, p. 1. Directiva derogada con efecto el 13.5.2000 por la Directiva 96/43/Euratom (DO L 180 de 9.7.1997, p. 22).

- las radiaciones ionizantes ⁽¹⁾ cuyo objetivo es evitar la exposición de trabajadores o pacientes a radiaciones ionizantes de nivel excesivo o innecesariamente elevado y, en particular, la letra c) de su artículo 5, que exige un régimen de autorización previa para la adición de sustancias radiactivas en la producción y fabricación de los medicamentos y para la importación de dichos medicamentos.
- (19) La Comunidad apoya plenamente los esfuerzos del Consejo de Europa por fomentar la donación de sangre y de plasma de forma voluntaria y no retribuida para ir hacia la autosuficiencia en el abastecimiento de productos derivados de la sangre en toda la Comunidad y para garantizar el respeto de los principios éticos en el comercio de sustancias terapéuticas de origen humano.
- (20) La normativa elaborada para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos derivados de sangre o plasma humanos debe aplicarse de la misma forma tanto en los establecimientos públicos como en los privados, así como a la sangre importada de países terceros.
- (21) Dadas las especiales características de los medicamentos homeopáticos, como son la débil concentración de principios activos y las dificultades para aplicarles la metodología estadística convencional sobre ensayos clínicos, parece conveniente establecer un procedimiento de registro simplificado especial para los medicamentos homeopáticos que se comercialicen sin una indicación terapéutica y en una forma farmacéutica y dosificación que no presenten riesgo alguno para el paciente.
- (22) Los medicamentos antroposóficos descritos en una farmacopea oficial y preparados según un método homeopático pueden asimilarse, a efectos de registro y de autorización de comercialización, a los medicamentos homeopáticos.
- (23) Es prioritario indicar muy claramente a quienes utilizan medicamentos homeopáticos el carácter homeopático de los mismos y ofrecerles garantías suficientes en cuanto a su calidad y su inocuidad.
- (24) Las normas referentes a la fabricación, al control y a las inspecciones de los medicamentos homeopáticos deben ser armonizadas, a fin de permitir la circulación en toda la Comunidad de medicamentos seguros y de buena calidad.
- (25) En el caso de los medicamentos homeopáticos que se comercialicen con indicación terapéutica o en una presentación que pudiera originar riesgos, con respecto al efecto terapéutico esperado, deberán aplicarse las normas habituales para la autorización de comercialización de los medicamentos. En particular, a los Estados miembros en los que exista una tradición homeopática se les debe permitir la aplicación de normas específicas para evaluar los resultados de los ensayos tendentes a demostrar la seguridad y la eficacia de dichos medicamentos, siempre que tales normas sean notificadas a la Comisión.
- (26) A fin de facilitar la circulación de los medicamentos y de evitar que los controles efectuados en un Estado miembro se efectúen de nuevo en otro Estado miembro, procede determinar las condiciones mínimas de fabricación y de importación de medicamentos procedentes de terceros países y la concesión de las autorizaciones relativas a éstas.
- (27) Interesa que en los Estados miembros, la vigilancia y el control de la fabricación de los medicamentos estén garantizados por una persona que responda a unas condiciones mínimas de capacitación profesional.
- (28) El fabricante, antes de que se le pueda conceder autorización para comercializar un medicamento inmunológico o de un medicamento derivado de sangre o plasma humanos, debe demostrar su capacidad de garantizar de manera continua la conformidad de los lotes; por lo que respecta a los medicamentos derivados de sangre o plasma humanos, debe además demostrar su capacidad de garantizar, en la medida que el estado de la técnica lo permita, la ausencia de contaminación viral específica.
- (29) Es preciso armonizar las condiciones en las que se dispensan los medicamentos al público.
- (30) A tal efecto, toda persona que se desplace por la Comunidad tiene derecho a llevar consigo una cantidad razonable de medicamentos obtenidos lícitamente para su uso personal. También debe ser posible que una persona establecida en un Estado miembro reciba desde otro Estado miembro una cantidad razonable de medicamentos destinados a su uso personal.
- (31) Por otra parte, en virtud del Reglamento (CEE) nº 2309/93, algunos medicamentos son objeto de una autorización comunitaria de comercialización. En estas condiciones, es conveniente establecer el régimen jurídico del despacho de los medicamentos amparados por una autorización comunitaria de comercialización. En consecuencia, conviene fijar los criterios en que se basarán las decisiones comunitarias que se adopten.
- (32) Conviene, pues, en una primera fase, armonizar los principios de base aplicables a la clasificación relativa al despacho de medicamentos en la Comunidad o en el Estado miembro interesado, inspirándose en los principios ya establecidos en la materia por el Consejo de Europa y en los trabajos de armonización realizados en el marco de las Naciones Unidas en relación con los estupefacientes y los psicotrópicos.

⁽¹⁾ DO L 246 de 17.9.1980, p. 1. Directiva modificada por la Directiva 84/467/Euratom (DO L 265 de 5.10.1984, p. 4). Directiva derogada con efecto el 13.5.2000 por la Directiva 96/29/Euratom (DO L 314 de 4.12.1996, p. 20).

- (33) Las disposiciones referidas a la clasificación en materia de dispensación de medicamentos no afectan a las disposiciones de los regímenes nacionales de seguridad social relativas al reembolso o al pago de los medicamentos sujetos a receta médica.
- (34) Muchas operaciones de distribución al por mayor de medicamentos para uso humano pueden abarcar simultáneamente varios Estados miembros.
- (35) Procede controlar el conjunto de la cadena de distribución de medicamentos, desde su fabricación o su importación en la Comunidad hasta su despacho al público, de forma que quede garantizado que los medicamentos se conservan, transportan y manipulan en condiciones adecuadas. Las disposiciones que conviene adoptar con este objetivo facilitarán considerablemente la retirada del mercado de productos defectuosos y permitirán luchar más eficazmente contra las imitaciones fraudulentas.
- (36) Cualquier persona que participe en la distribución al por mayor de medicamentos debe ser titular de una autorización específica. No obstante, conviene dispensar de dicha autorización a los farmacéuticos y personas habilitadas a despachar medicamentos al público y que se limiten a esta actividad. Sin embargo, para controlar el conjunto de la cadena de distribución de medicamentos, es necesario que los farmacéuticos y personas facultadas para dispensar medicamentos al público conserven registros en los que se indiquen los movimientos de entrada.
- (37) La autorización debe someterse a ciertos requisitos esenciales, cuyo cumplimiento debe verificar el Estado miembro interesado. Cada Estado miembro debe reconocer las autorizaciones concedidas por los demás Estados miembros.
- (38) Determinados Estados miembros imponen a los mayoristas que suministran medicamentos a los farmacéuticos y a las personas autorizadas a dispensar medicamentos al público determinadas obligaciones de servicio público. Dichos Estados miembros deben poder seguir imponiendo dichas obligaciones a los mayoristas establecidos en su territorio. Asimismo, deben poder aplicarlas a los mayoristas de los demás Estados miembros siempre que no impongan ninguna obligación más estricta que las que imponen a sus propios mayoristas y que puedan considerarse justificadas por razones de protección de la salud pública y proporcionadas al objetivo relativo a dicha protección.
- (39) Es conveniente precisar las normas a las que debe ajustarse el etiquetado y la redacción del prospecto.
- (40) Las disposiciones relativas a la información a los pacientes deben garantizar un nivel elevado de protección de los consumidores, para permitir el uso correcto de los medicamentos a partir de una información completa y comprensible.
- (41) La comercialización de los medicamentos cuyo etiquetado y cuyo prospecto estén realizados con arreglo a lo dispuesto en la presente Directiva no debe prohibirse ni obstaculizarse por motivos relacionados con el etiquetado o el prospecto.
- (42) La presente Directiva debe entenderse sin perjuicio de la aplicación de las medidas adoptadas en virtud de la Directiva 84/450/CEE del Consejo, de 10 de septiembre de 1984, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros en materia de publicidad engañosa ⁽¹⁾.
- (43) Todos los Estados miembros han adoptado, además, medidas específicas relativas a la publicidad de los medicamentos. Entre dichas medidas existen disparidades. Estas disparidades influyen en el funcionamiento del mercado interior, por el hecho de que la publicidad que se difunde en un Estado miembro puede producir efectos en los demás Estados miembros.
- (44) La Directiva 89/552/CEE del Consejo, de 3 de octubre de 1989, sobre la coordinación de determinadas disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros relativas al ejercicio de actividades de radiodifusión televisiva ⁽²⁾, prohíbe la publicidad televisada de medicamentos disponibles únicamente por prescripción facultativa en el Estado miembro del que dependa el organismo de radiodifusión televisiva. Procede generalizar este principio ampliándolo a otros medios de comunicación.
- (45) La publicidad destinada al público de aquellos medicamentos que pueden ser dispensados sin prescripción médica podría afectar a la salud pública, si dicha publicidad fuese excesiva e imprudente. Esta publicidad, cuando esté permitida, debe, por lo tanto, responder a determinados criterios esenciales que conviene definir.
- (46) Por otro lado, debe prohibirse la distribución gratuita de muestras al público practicada con fines de promoción.
- (47) La publicidad de medicamentos destinada a personas facultadas para prescribirlos o dispensarlos contribuye a la información de dichas personas. No obstante, conviene establecer para esta información unas condiciones estrictas y un control efectivo, inspirándose, principalmente, en los trabajos realizados en el marco del Consejo de Europa.
- (48) La publicidad de medicamentos debe estar sometida a un control adecuado y eficaz. A este respecto, es conveniente inspirarse en los mecanismos de control establecidos por la Directiva 84/450/CEE.
- (49) Los visitadores médicos desempeñan un papel importante en la promoción de los medicamentos. Por este motivo, conviene imponerles determinadas obligaciones, y, en concreto, la obligación de entregar a la persona que visiten un resumen de las características del producto.

⁽¹⁾ DO L 250 de 19.9.1984, p. 17. Directiva modificada por la Directiva 97/55/CE (DO L 290 de 23.10.1997, p. 18).

⁽²⁾ DO L 298 de 17.10.1989, p. 23. Directiva modificada por la Directiva 97/36/CE (DO L 202 de 30.7.1997, p. 60).

- (50) Las personas facultadas para prescribir medicamentos deben realizar esta tarea de modo totalmente objetivo y sin hallarse influidos por incitaciones económicas, directas o indirectas.
- (51) Conviene poder suministrar muestras gratuitas de medicamentos, respetando determinadas condiciones restrictivas, a las personas facultadas para prescribirlos o dispensarlos, con el fin de que se familiaricen con los nuevos medicamentos y adquieran experiencia respecto a su utilización.
- (52) Si bien es importante que las personas facultadas para prescribir o dispensar medicamentos dispongan de fuentes de información neutrales y objetivas sobre los medicamentos disponibles en el mercado, es a los Estados miembros, no obstante, a los que incumbe tomar las medidas oportunas a este fin, en función de su situación particular.
- (53) Conviene que cada empresa fabricante o importadora de medicamentos instaure un mecanismo mediante el cual pueda garantizarse que toda la información comunicada respecto a un medicamento se ajusta a las condiciones de uso aprobadas.
- (54) A fin de garantizar la seguridad de los medicamentos tras su comercialización, los sistemas de farmacovigilancia en la Comunidad deben adaptarse permanentemente al progreso científico y técnico.
- (55) Es necesario tener en cuenta las modificaciones resultantes de la armonización internacional de las definiciones, de la terminología y del desarrollo tecnológico en el ámbito de la farmacovigilancia.
- (56) Con el uso creciente de las redes electrónicas para comunicar información sobre reacciones adversas a los medicamentos comercializados en la Comunidad se pretende hacer posible que las autoridades competentes compartan la información al mismo tiempo.
- (57) Interesa a la Comunidad velar por la coherencia de los sistemas de farmacovigilancia de, por una parte, los medicamentos objeto de un proceso autorización centralizada y, por otra, de los autorizados por otros procedimientos.
- (58) Los titulares de autorizaciones de comercialización deben ser responsables, respecto de los medicamentos que comercialicen, de una farmacovigilancia continua y centrada en la prevención.
- (59) Procede aprobar las medidas necesarias para la ejecución de la presente Directiva con arreglo a la Decisión 1999/468/CE del Consejo, de 28 de junio de 1999, por la que se establecen los procedimientos para el ejercicio de las competencias de ejecución atribuidas a la Comisión ⁽¹⁾.

- (60) Es necesario atribuir a la Comisión la facultad de adoptar cualquier cambio necesario en el Anexo I con el fin de adaptarlo al progreso científico y técnico.
- (61) La presente Directiva no debe afectar a las obligaciones de los Estados miembros relativas a los plazos de transposición de las Directivas indicadas en la parte B del Anexo II,

HAN ADOPTADO LA PRESENTE DIRECTIVA:

TÍTULO I

DEFINICIONES

Artículo 1

A efectos de la presente Directiva, se entenderá por:

- 1) *Especialidad farmacéutica*:
todo medicamento previamente elaborado, comercializado bajo una denominación especial y un determinado acondicionamiento;
- 2) *Medicamento*:
toda sustancia o combinación de sustancias que se presente como poseedora de propiedades curativas o preventivas con respecto a las enfermedades humanas;
se considerarán asimismo medicamentos todas las sustancias o combinación de sustancias que puedan administrarse al hombre con el fin de establecer un diagnóstico médico o de restablecer, corregir o modificar las funciones fisiológicas del hombre;
- 3) *Sustancia*:
cualquier materia, sin distinción de origen, pudiendo ser éste:
 - humano, como:
la sangre humana y sus productos derivados;
 - animal, como:
los microorganismos, animales enteros, partes de órganos, secreciones animales, toxinas, sustancias obtenidas por extracción, productos derivados de la sangre;
 - vegetal, como:
los microorganismos, plantas, partes de plantas, secreciones vegetales, sustancias obtenidas por extracción;
 - químico, como:
los elementos, materias químicas naturales y productos químicos de transformación y de síntesis;

⁽¹⁾ DO L 184 de 17.7.1999, p. 23.

- 4) *Medicamento inmunológico:*
- todo medicamento consistente en vacunas, toxinas, sueros y alergenicos:
- las vacunas, toxinas o sueros, que comprenden en particular:
 - los agentes utilizados para provocar una inmunidad activa como la vacuna anticolérica, el BCG, la vacuna antipoliomelítica, la vacuna antivariólica;
 - los agentes utilizados para diagnosticar el estado de inmunidad, en particular la tuberculina y la tuberculina PPD, las toxinas utilizadas en los tests de Schick y de Dick, la brucelina;
 - los agentes utilizados para provocar una inmunidad pasiva, como la antitoxina diftérica, la globulina antivariólica, la globulina antilinfocítica;
 - los productos alérgicos comprendiendo cualquier medicamento destinado a detectar o provocar una alteración adquirida y específica en la respuesta inmunológica a un agente alergizante;
- 5) *Medicamento homeopático:*
- todo medicamento obtenido a partir de productos, sustancias o compuestos denominados cepas homeopáticas, con arreglo a un procedimiento de fabricación homeopático descrito en la Farmacopea europea o, en su defecto, en las farmacopeas utilizadas en la actualidad de forma oficial en los Estados miembros;
- un medicamento homeopático podrá igualmente contener varios principios;
- 6) *Radiofármaco:*
- cualquier medicamento que, cuando esté preparado para su uso, contenga uno o más radionucleidos (isótopos radioactivos), incorporados con algún objetivo médico;
- 7) *Generador de radionucleidos:*
- cualquier sistema que incorpore un radionucleido padre fijo a partir del cual se produzca un radionucleido hijo obtenido por elución o por cualquier otro método y utilizado en un radiofármaco;
- 8) *Equipo reactivo de radionucleidos:*
- cualquier preparado que deba reconstituirse o combinarse con radionucleidos en radiofármaco final, generalmente antes de su administración;
- 9) *Precursor de radionucleidos:*
- cualquier otro radionucleido producido para el marcado radiactivo de otras sustancias antes de su administración;
- 10) *Medicamentos derivados de sangre o plasma humanos:*
- medicamentos a base de constituyentes sanguíneos preparados industrialmente por establecimientos públicos o privados; dichos medicamentos comprenden, en particular, albúmina, factores de coagulación e inmunoglobulinas de origen humano;
- 11) *Reacción adversa:*
- cualquier respuesta nociva e involuntaria a un medicamento, producida a dosis aplicadas normalmente en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades, o para el restablecimiento, la corrección o la modificación de funciones fisiológicas;
- 12) *Reacción adversa grave:*
- cualquier reacción adversa que ocasione la muerte, ponga en peligro la vida del paciente, exija una hospitalización o la prolongación de la misma, ocasione una invalidez o una incapacidad significativa o persistente o produzca una anomalía o malformación congénita;
- 13) *Reacción adversa inesperada:*
- cualquier reacción adversa cuya naturaleza, gravedad o consecuencias no concuerden con el resumen de las características del producto;
- 14) *Informes periódicos de actualizados en materia de seguridad:*
- los informes periódicos que contengan las informaciones registradas con arreglo al artículo 104;
- 15) *Estudios de seguridad posteriores a la autorización:*
- un estudio farmacoepidemiológico o un ensayo clínico efectuados de conformidad con los términos de la autorización de comercialización y realizado con el propósito de identificar o cuantificar un riesgo para la seguridad relativo a un medicamento autorizado;
- 16) *Abuso de medicamentos:*
- el uso excesivo intencionado, persistente o esporádico, de medicamentos, acompañado de reacciones nocivas físicas o psicológicas;

17) *Distribución al por mayor de medicamentos:*

toda actividad que consista en obtener, conservar, suministrar o exportar medicamentos, excluido el despacho de medicamentos al público; estas actividades serán realizadas con fabricantes o sus depositarios, importadores, otros mayoristas o con los farmacéuticos y personas autorizadas o facultadas, en el Estado miembro de que se trate, para dispensar medicamentos al público;

18) *Obligación de servicio público:*

la obligación de los mayoristas de garantizar permanentemente una provisión de medicamentos suficiente para responder a las necesidades de un territorio geográficamente determinado, así como la entrega del suministro solicitado, en cualquier punto de ese territorio, en plazos muy breves;

19) *Receta médica:*

cualquier receta médica extendida por un profesional de la salud facultado a estos efectos;

20) *Denominación del medicamento:*

la denominación, que podrá ser un nombre arbitrario o una denominación común o científica acompañada de una marca o del nombre del fabricante; cuando sea un nombre arbitrario, no deberá prestarse a confusión con la denominación común;

21) *Denominación común:*

la denominación común internacional recomendada por la Organización Mundial de la Salud o, en su defecto, la denominación común usual;

22) *Dosis del medicamento:*

el contenido de sustancia activa, expresado en cantidad por unidad de toma, por unidad de volumen o de peso en función de la presentación;

23) *Acondicionamiento primario:*

el envase o cualquier otra forma de acondicionamiento que se encuentre en contacto directo con el medicamento;

24) *Embalaje exterior:*

el embalaje en que se encuentre el acondicionamiento primario;

25) *Etiquetado:*

las menciones que consten en el embalaje exterior o en el acondicionamiento primario;

26) *Prospecto:*

la nota informativa para el usuario, que acompañe al medicamento;

27) *Agencia:*

la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos establecida por el Reglamento (CEE) nº 2309/93.

28) *Riesgo para la salud pública:*

todo riesgo referido a la calidad, la seguridad y la eficacia del medicamento.

TÍTULO II

ÁMBITO DE APLICACIÓN

Artículo 2

Las disposiciones de la presente Directiva se aplicarán a los medicamentos para uso humano producidos industrialmente y destinados a ser comercializados en los Estados miembros.

Artículo 3

La presente Directiva no se aplicará a:

- 1) los medicamentos preparados en una farmacia de acuerdo con una prescripción médica destinada a un enfermo determinado (denominada comúnmente fórmula magistral);
- 2) los medicamentos preparados en una farmacia de acuerdo con las indicaciones de una farmacopea, destinados a su dispensación directa a los enfermos a los que abastece dicha farmacia (denominada comúnmente fórmula oficial);
- 3) los medicamentos destinados a pruebas de investigación y de desarrollo;
- 4) los productos intermedios destinados a una transformación posterior realizada por un fabricante autorizado;
- 5) los radionucleidos en forma de fuentes selladas;
- 6) la sangre completa, al plasma ni a las células sanguíneas de origen humano.

Artículo 4

1. Ninguna disposición de la presente Directiva dispensará del cumplimiento de la normativa comunitaria sobre protección contra la radiación de personas sometidas a exámenes o tratamientos médicos ni de la normativa comunitaria que establece las normas básicas de seguridad para la protección de la salud pública y de los trabajadores contra los peligros de la radiación ionizante.

2. La presente Directiva no afectará a la Decisión 86/346/CEE del Consejo, de 25 de junio de 1986, por la que se acepta, en nombre de la Comunidad, el Acuerdo europeo relativo al intercambio de sustancias terapéuticas de origen humano ⁽¹⁾.

3. Las disposiciones de la presente Directiva no afectarán a las competencias de los Estados miembros, ni en lo que respecta a la fijación de los precios de los medicamentos ni a su inclusión en el ámbito de aplicación de los sistemas nacionales de seguridad social, por motivos sanitarios, económicos y sociales.

4. La presente Directiva no afectará a la aplicación de las legislaciones nacionales que prohíban o restrinjan la venta, el suministro o el uso de medicamentos con fines contraceptivos o abortivos. Los Estados miembros comunicarán a la Comisión las disposiciones nacionales correspondientes.

Artículo 5

Los Estados miembros podrán, de acuerdo con la legislación vigente y con miras a atender necesidades especiales, excluir de las disposiciones de la presente Directiva a los medicamentos que se suministren atendiendo a un encargo leal y no solicitado, elaborados de acuerdo con las especificaciones de un facultativo reconocido y que los destine a sus pacientes particulares bajo su responsabilidad personal directa.

TÍTULO III

COMERCIALIZACIÓN

CAPÍTULO 1

Autorización de comercialización

Artículo 6

1. No podrá comercializarse ningún medicamento en un Estado miembro sin que la autoridad competente de dicho Estado miembro haya concedido una autorización de comercialización, de conformidad con la presente Directiva, o sin que se haya concedido una autorización de conformidad con lo dispuesto en el Reglamento (CEE) n° 2309/93.

2. La autorización mencionada en el apartado 1 será asimismo exigida para los generadores de radionucleidos, equipos reactivos de radionucleidos y los radiofármacos precursores de radionucleidos, así como para los radiofármacos preparados industrialmente.

Artículo 7

Sin embargo no se exigirá autorización para un radiofármaco preparado en el momento de su uso por una persona o una institución que según la legislación nacional estén autorizadas

a utilizar estos medicamentos, en un centro asistencial autorizado, exclusivamente a partir de generadores de radionucleidos, equipos reactivos de radionucleidos o precursores de radionucleidos autorizados, con arreglo a las instrucciones del fabricante.

Artículo 8

1. Con objeto de lograr la autorización de comercialización de un medicamento no prevista en el procedimiento establecido por el Reglamento (CEE) n° 2309/93, se presentará una solicitud ante la autoridad competente del Estado miembro en cuestión.

2. La autorización de comercialización sólo podrá concederse a aquellos solicitantes que se encuentren establecidos en la Comunidad.

3. La solicitud irá acompañada de los siguientes datos y documentos presentados, con arreglo al Anexo I:

- a) nombre o razón social y domicilio o sede social del solicitante y, en su caso, del fabricante;
- b) denominación del medicamento;
- c) composición cualitativa y cuantitativa de todos los componentes del medicamento, de acuerdo con la terminología ordinaria, excluyendo las fórmulas químicas empíricas, y con la denominación común internacional recomendada por la Organización Mundial de la Salud, cuando exista tal denominación;
- d) descripción del modo de fabricación;
- e) indicaciones terapéuticas, contraindicaciones y reacciones adversas;
- f) posología, forma farmacéutica, modo y vía de administración y período o plazo de validez previsto;
- g) si ha lugar, las razones por las cuales han de tomarse medidas de precaución o de seguridad al almacenar el medicamento, al administrarlo a los pacientes y al eliminar los productos residuales, junto con la indicación de cualquier riesgo potencial que presente el medicamento para el medio ambiente;
- h) descripción de los métodos de control utilizados por el fabricante (análisis cualitativo y cuantitativo de los componentes y del producto acabado, pruebas especiales, por ejemplo, pruebas de esterilidad, pruebas para la búsqueda de sustancias pirógenas, búsqueda de metales pesados, pruebas de estabilidad, pruebas biológicas y de toxicidad, controles de los productos intermedios de la fabricación);
- i) resultado de las pruebas:
 - fisicoquímicas, biológicas o microbiológicas;
 - toxicológicas y farmacológicas;
 - clínicas;

⁽¹⁾ DO L 207 de 30.7.1986, p. 1.

- j) un resumen de las características del producto, con arreglo al artículo 11, una o varias muestras o maquetas del empaque exterior y del acondicionamiento primario del medicamento así como el prospecto;
- k) un documento del que se desprenda que el fabricante está autorizado en su país para fabricar medicamentos;
- l) una copia de la autorización de comercialización obtenida para el medicamento en otro Estado miembro o en un tercer país, junto con la lista de los Estados miembros en los que se esté estudiando una solicitud de autorización presentada de conformidad con la presente Directiva, una copia del resumen de las características del producto propuesto por el solicitante en virtud del artículo 11 o aprobado por las autoridades competentes del Estado miembro en virtud del artículo 21, y una copia del prospecto propuesto con arreglo al artículo 59 o aprobado por la autoridad competente del Estado miembro de conformidad con el artículo 61; los detalles de cualquier decisión de denegación de autorización, tanto en la Comunidad como en un país tercero, y los motivos de tal decisión.

Esta información deberá actualizarse periódicamente.

Artículo 9

Además de los requisitos establecidos en el artículo 8 y en el apartado 1 del artículo 10, las solicitudes de autorización de comercialización de un generador de radionucleidos incluirán también la información y las características siguientes:

- una descripción general del sistema junto con una descripción detallada de los componentes del mismo que puedan afectar a la composición o calidad del preparado nucleido hijo;
- características cualitativas y cuantitativas del eluido o sublimado.

Artículo 10

1. No obstante lo dispuesto en la letra i) del apartado 3 del artículo 8, y sin perjuicio del derecho relativo a la protección de la propiedad industrial y comercial:

- a) el solicitante no tendrá obligación de facilitar los resultados de las pruebas toxicológicas y farmacológicas o los de las pruebas clínicas, si puede demostrar:
 - i) bien que el medicamento es esencialmente similar a un medicamento autorizado en el Estado miembro para el que se curse la solicitud y que el titular de la autorización de comercialización del medicamento original consiente en que, para el estudio de la solicitud de que se trate, se haga uso de la documentación toxicológica, farmacológica y/o clínica que obra en el expediente del medicamento original;

- ii) bien, que el o los componentes del medicamento tienen un uso médico claramente establecido y presentan una eficacia reconocida así como un nivel aceptable de seguridad, mediante una bibliografía científica detallada;
- iii) bien que el medicamento es esencialmente similar a algún otro medicamento autorizado en la Comunidad, según las disposiciones comunitarias vigentes, desde hace seis años como mínimo y comercializado en el Estado miembro para el que se curse la solicitud; el citado período se elevará a diez años cuando se trate de medicamentos de alta tecnología autorizados de acuerdo con el procedimiento establecido por el apartado 5 del artículo 2 de la Directiva 87/22/CEE del Consejo ⁽¹⁾; además, los Estados miembros podrán igualmente ampliar el citado período a diez años, mediante una decisión única que cubra todos los medicamentos comercializados en sus respectivos territorios, cuando estimen que así lo exigen las necesidades de la salud pública. Los Estados miembros podrán suspender la aplicación del período de seis años una vez pasada la fecha del agotamiento de la patente que ampare el medicamento original.

Sin embargo, en los casos en que el medicamento esté destinado a un uso terapéutico diferente o deba administrarse por vías diferentes o con dosificación diferente con respecto a los otros medicamentos comercializados, deberán suministrarse los resultados de las pruebas toxicológicas, farmacológicas y/o clínicas apropiadas.

- b) por lo que se refiere a los nuevos medicamentos que contengan componentes conocidos, que no hayan sido combinados todavía con fines terapéuticos, deberán facilitarse los resultados de las pruebas toxicológicas, farmacológicas y clínicas relativas a la combinación, sin necesidad de facilitar la documentación relativa a cada componente individual.

2. El Anexo I se aplicará por analogía, cuando se presente una bibliografía científica detallada en virtud del inciso ii) de la letra a) del apartado 1.

Artículo 11

El resumen de las características del producto recogerá las informaciones siguientes:

- 1) denominación del medicamento;
- 2) composición cualitativa y cuantitativa en sustancias activas y en componentes del excipiente cuyo conocimiento sea necesario para una buena administración del medicamento; se emplearán las denominaciones comunes o las denominaciones químicas;

⁽¹⁾ DO L 15 de 17.1.1987, p. 38. Directiva derogada por la Directiva 93/41/CEE (DO L 214 de 24.8.1993, p. 40).

- 3) forma farmacéutica;
- 4) propiedades farmacológicas y, en la medida en que dichas informaciones sean útiles para la utilización terapéutica, elementos de farmacocinética;
- 5) informaciones clínicas:
 - 5.1. informaciones terapéuticas,
 - 5.2. contraindicaciones,
 - 5.3. reacciones adversas (frecuencia y gravedad),
 - 5.4. precauciones particulares de empleo, y para los medicamentos inmunológicos, deberán tomarse precauciones especiales por parte de las personas que manipulan el medicamento inmunológico y lo administran a los pacientes, y, en su caso, el paciente deberá tomar precauciones,
 - 5.5. utilización en caso de embarazo y lactancia,
 - 5.6. interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción,
 - 5.7. posología y modo de administración para adultos y, en la medida en que ello sea necesario, para niños,
 - 5.8. sobredosis (síntomas, socorros de urgencia, antídotos),
 - 5.9. advertencias especiales,
 - 5.10. efectos sobre la capacidad de conducir y de usar máquinas;
- 6) informaciones farmacéuticas:
 - 6.1. incompatibilidades mayores,
 - 6.2. duración, si fuera necesario tras la reconstitución del medicamento o cuando el acondicionamiento primario sea abierto por primera vez,
 - 6.3. precauciones particulares de conservación,
 - 6.4. naturaleza y contenido del acondicionamiento primario,
 - 6.5. precauciones especiales para eliminar medicamentos no utilizados o en su caso, residuos derivados de dichos medicamentos;
- 7) nombre o razón social y domicilio o sede social del titular de la autorización de comercialización;
- 8) para los radiofármacos, explicación detallada completa de la dosimetría interna de la radiación;
- 9) para los radiofármacos, instrucciones detalladas suplementarias para la preparación extemporánea y el control de calidad de esta preparación y, en su caso, tiempo máximo de almacenamiento durante el cual, cualquier

preparado intermedio, como un eluido, o el radiofármaco listo para su empleo cumplan las especificaciones previstas.

Artículo 12

1. Los Estados miembros adoptarán todas las disposiciones adecuadas para que los documentos e informes enumerados en las letras h) e i) del apartado 3 del artículo 8 y en el inciso ii) de la letra a) del apartado 1 del artículo 10 sean establecidos por expertos que reúnan las cualificaciones técnicas o profesionales necesarias, antes de ser presentados a las autoridades competentes. Estos documentos e informes serán firmados por dichos expertos.

2. Según sus cualificaciones, la función de tales expertos será:

- a) efectuar los trabajos relacionados con su disciplina (análisis, farmacología y ciencias experimentales análogas, clínica) y describir objetivamente los resultados obtenidos (cuantitativos y cualitativos);
- b) describir las comprobaciones que hayan realizado con arreglo al Anexo I, así como el de dictaminar especialmente:
 - en el caso del analista, si el medicamento guarda conformidad con la composición declarada, proporcionando para ello todas las justificaciones pertinentes en relación con los métodos de control que utilizará el fabricante,
 - en el caso del farmacólogo o en el del especialista de análoga competencia experimental, cuál es la toxicidad del medicamento y cuáles son sus propiedades farmacológicas comprobadas,
 - en el caso del clínico, si ha podido encontrar en las personas tratadas con el medicamento los efectos correspondientes a los informes aportados por el solicitante en aplicación de los artículos 8 y 10 y, si el producto medicamento se tolera bien, qué posología aconseja y cuáles son las eventuales contraindicaciones y reacciones adversas;
- c) justificar el recurso eventual a la bibliografía científica detallada mencionada en el inciso ii) de la letra a) del apartado 1 del artículo 10, en las condiciones previstas en el Anexo I.

3. Los informes detallados de los expertos formarán parte del expediente que el solicitante presente a las autoridades competentes.

CAPÍTULO 2

Disposiciones particulares aplicables a los medicamentos homeopáticos

Artículo 13

1. Los Estados miembros velarán para que los medicamentos homeopáticos que se fabriquen y comercialicen en la

Comunidad se registren o autoricen con arreglo a lo dispuesto en los artículos 14, 15 y 16, excepto cuando dichos medicamentos estén cubiertos por un registro o por una autorización acordado(a) de conformidad con la legislación nacional hasta el 31 de diciembre de 1993 (e independientemente de la extensión de dicho registro o de dicha autorización después de esa fecha). Cada Estado miembro tendrá debidamente en cuenta los registros o las autorizaciones ya expedidos por otro Estado miembro.

2. Un Estado miembro podrá abstenerse de establecer un procedimiento de registro simplificado especial de los medicamentos homeopáticos a que se refiere el artículo 14. El Estado miembro informará de ello a la Comisión. Dicho Estado miembro deberá permitir, en tal caso, la utilización en su territorio de los medicamentos registrados por otros Estados miembros con arreglo a los artículos 14 y 15.

Artículo 14

1. Sólo podrán acogerse a un procedimiento de registro simplificado especial los medicamentos homeopáticos que cumplan todas las condiciones que a continuación se exponen:

- vía de administración oral o externa;
- ausencia de indicación terapéutica particular en la etiqueta o en cualquier información relativa al medicamento;
- grado de dilución que garantice la inocuidad del medicamento; en particular, el preparado no deberá contener más de una parte por 10 000 de tintura madre ni más de la centésima parte de la dosis más baja que eventualmente se emplee en medicina alopática de aquellas sustancias activas cuya presencia en un medicamento alopático implique la obligatoriedad de presentar receta médica.

Los Estados miembros llevarán a cabo la clasificación relativa a la dispensación del medicamento en el momento del registro.

2. Los criterios y las normas de procedimiento previstos en el apartado 4 del artículo 4, en el apartado 1 del artículo 17 y en los artículos 22 a 26, 112, 116 y 125 serán aplicables por analogía al procedimiento de registro simplificado especial de los medicamentos homeopáticos, con excepción de la prueba del efecto terapéutico.

3. La prueba del efecto terapéutico no será necesaria para los medicamentos homeopáticos registrados con arreglo al apartado 1 del presente artículo, o, en su caso, admitidos según el apartado 2 del artículo 13.

Artículo 15

La solicitud de registro simplificada especial podrá abarcar toda una serie de medicamentos obtenidos a partir de la(s) misma(s) cepa(s) homeopática(s). A dicha solicitud se adjuntarán los documentos siguientes, a fin de demostrar, principalmente, la calidad farmacéutica y la homogeneidad de los lotes de fabricación de dichos medicamentos:

- denominación científica u otra denominación que figure en una farmacopea, de la(s) cepa(s) homeopática(s), con mención de las distintas vías de administración, formas farmacéuticas y grados de dilución que vayan a registrarse;
- informe en el que se describa la obtención y el control de la cepa o cepas y se justifique su carácter homeopático, basándose en una bibliografía apropiada;
- informe sobre la fabricación y el control de cada una de las formas farmacéuticas, acompañado de una descripción de los métodos de dilución y de dinamización;
- autorización para fabricar los medicamentos en cuestión;
- copia de los registros o autorizaciones eventualmente obtenidos para esos mismos medicamentos en otros Estados miembros;
- una o varias muestras o maquetas del embalaje exterior y del acondicionamiento primario de los medicamentos que vayan a registrarse;
- información sobre la estabilidad del medicamento.

Artículo 16

1. Los medicamentos homeopáticos distintos de los contemplados en el apartado 1 del artículo 14 serán autorizados y etiquetados con arreglo a los artículos 8, 10 y 11.

2. Los Estados miembros podrán introducir o mantener en sus respectivos territorios normas específicas para las pruebas toxicológicas, farmacológicas y clínicas de los medicamentos homeopáticos distintos de los contemplados en el apartado 1 del artículo 14, con arreglo a los principios y particularidades de la medicina homeopática de cada Estado miembro.

En ese caso, el Estado miembro de que se trate notificará a la Comisión las normas específicas vigentes.

3. Las disposiciones del título IX serán aplicables además a los medicamentos homeopáticos, con excepción de los contemplados en el apartado 1 del artículo 14.

CAPÍTULO 3

Procedimiento relativo a la autorización de comercialización

Artículo 17

1. Los Estados miembros adoptarán todas las medidas adecuadas para garantizar que el procedimiento para conceder una autorización de comercialización de un medicamento se haya efectuado dentro de los doscientos diez días siguientes a la presentación de una solicitud válida.

2. Si un Estado miembro tuviere conocimiento de que en otro Estado miembro se está estudiando de forma efectiva una solicitud de autorización de un medicamento podrá dejar en suspenso el estudio detallado de la solicitud a la espera del informe de evaluación preparado por el otro Estado miembro de conformidad con el apartado 4 del artículo 21.

El Estado miembro interesado informará al otro Estado miembro y al solicitante acerca de su decisión de dejar en suspenso el examen minucioso de dicha solicitud. Tan pronto como haya terminado el examen de la solicitud y haya tomado una decisión, el otro Estado miembro enviará una copia de su informe de evaluación al Estado miembro interesado.

Artículo 18

Si se informare a un Estado miembro, de conformidad con lo dispuesto en la letra l) del apartado 3 del artículo 8, de que otro Estado miembro ha autorizado un medicamento para el que se ha solicitado una autorización en el Estado miembro interesado, dicho Estado miembro solicitará sin demora a las autoridades del Estado miembro que hubiere concedido la autorización que le envíen el informe de evaluación a que se refiere el apartado 4 del artículo 21.

Dentro de los 90 días siguientes a la recepción del informe de evaluación, el Estado miembro interesado deberá reconocer la decisión del primer Estado miembro y el resumen de las características del medicamento que éste hubiera aprobado o, si considera que existen motivos para suponer que la autorización del medicamento de que se trate puede constituir un riesgo para la salud pública, aplicar los procedimientos contemplados en los artículos 29 a 34.

Artículo 19

Para instruir la solicitud presentada en virtud del artículo 8 y del apartado 1 del artículo 10, la autoridad competente de los Estados miembros:

- 1) deberá verificar la conformidad del expediente presentado con el artículo 8 y el apartado 1 del artículo 10 y examinará si reúne las condiciones de concesión de la autorización de comercialización;
- 2) podrá someter el medicamento, sus materias primas y de ser necesario, sus productos intermedios u otros componentes, al control de un laboratorio estatal o de un laboratorio designado a este efecto y se asegura de que son satisfactorios los métodos de control utilizados por el fabricante y descritos en la documentación de la solicitud, con arreglo a la letra h) del apartado 3 del artículo 8;
- 3) podrá, en su caso, exigir del solicitante que complete el expediente en lo referente a los elementos mencionados en el apartado 3 del artículo 8 y en el apartado 1 del artículo 10. Cuando la autoridad competente haga uso de esta facultad, los plazos previstos en el artículo 17 quedarán suspendidos hasta que se proporcionen los datos complementarios requeridos. Asimismo, dichos plazos quedarán suspendidos durante el tiempo concedido, en su caso, al solicitante para que se explique oralmente o por escrito.

Artículo 20

Los Estados miembros adoptarán todas las disposiciones adecuadas a fin de que:

- a) las autoridades competentes verifiquen que los fabricantes e importadores de medicamentos procedentes de terceros países estén capacitados para llevar a cabo la fabricación en observancia de las indicaciones facilitadas para la aplicación de la letra d) del apartado 3 del artículo 8 y/o efectuar los controles según los métodos descritos en el expediente con arreglo a la letra h) del apartado 3 del artículo 8;
- b) las autoridades competentes puedan autorizar a los fabricantes e importadores de medicamentos procedentes de terceros países, en casos excepcionales y justificados, a que determinadas fases de la fabricación y/o determinados controles previstos en la letra a), se efectúen por terceros; en este caso, las verificaciones de las autoridades competentes se efectuarán igualmente en el establecimiento elegido.

Artículo 21

1. Cuando se conceda una autorización de comercialización, la autoridad competente del Estado miembro interesado comunicará al titular de la comercialización del medicamento que aprueba el resumen de las características del producto.

2. La autoridad competente adoptará todas las medidas necesarias para que la información que figure en el resumen concuerde con la aprobada en el momento de la concesión de la autorización o posteriormente.

3. La autoridad competente enviará a la Agencia una copia de la autorización, junto con el resumen de las características del producto.

4. La autoridad competente elaborará un informe de evaluación y comentarios sobre el expediente, por lo que se refiere a los resultados de los ensayos analíticos, farmacotoxicológicos y clínicos del medicamento de que se trate. El informe de evaluación se actualizará cuando se disponga de nuevos datos que sean importantes para la evaluación de la calidad, la seguridad y la eficacia del medicamento.

Artículo 22

En circunstancias excepcionales y previa consulta al solicitante, podrá concederse una autorización supeditada a determinadas obligaciones específicas en relación con:

- la realización de estudios complementarios tras la concesión de la autorización,
- la comunicación de reacciones adversas al medicamento.

Estas decisiones excepcionales sólo podrán tomarse por razones objetivas y verificables y deberán basarse en uno de los motivos mencionados en la sección G de la cuarta Parte del Anexo I.

Artículo 23

Tras la concesión de una autorización, el titular de la autorización de la comercialización deberá tener en cuenta, por lo que respecta a los métodos de fabricación y de control previstos en las letras d) y h) del apartado 3 del artículo 8, los avances científicos y técnicos e introducir las modificaciones necesarias para que el medicamento sea fabricado y controlado según métodos científicos generalmente aceptados.

Dichas modificaciones deberán ser sometidas a la aprobación de la autoridad competente del Estado miembro interesado.

Artículo 24

La autorización será válida durante cinco años y podrá renovarse por períodos de cinco años, previa solicitud del titular presentada al menos tres meses antes de la fecha de expiración y previo examen por la autoridad competente de un informe que incluya en particular el estado de la farmacovigilancia y las demás informaciones pertinentes para la vigilancia del medicamento.

Artículo 25

La autorización no afectará a la responsabilidad civil o penal del fabricante y, en su caso, del titular.

Artículo 26

Se denegará la autorización cuando de la comprobación de los datos y documentos enumerados en el artículo 8 y en el apartado 1 del artículo 10, se desprenda que:

- a) el medicamento es nocivo en sus condiciones normales de empleo, o
- b) que el medicamento no tiene efecto terapéutico alguno o éste no ha sido suficientemente justificado por el solicitante, o
- c) el medicamento no tiene la composición cualitativa y cuantitativa declarada.

Se denegará asimismo la autorización cuando la documentación y los datos que se hubieran presentado como fundamento de la solicitud no se ajusten a lo dispuesto en el artículo 8 y en el apartado 1 del artículo 10.

*CAPÍTULO 4***Reconocimiento mutuo de autorizaciones***Artículo 27*

1. Para facilitar la adopción, por parte de los Estados miembros, de decisiones comunes sobre la autorización de medicamentos, basándose en criterios científicos de calidad, seguridad y eficacia, y conseguir así la libre circulación de medicamentos en la Comunidad, se crea un Comité de especialidades farma-

céuticas, denominado en lo sucesivo «el Comité». El Comité estará adscrito a la Agencia.

2. Además de las otras funciones que le confiera el Derecho comunitario, el Comité tendrá por misión examinar los asuntos relativos a la concesión, modificación, suspensión o retirada de la autorización de comercialización que se hayan presentado de acuerdo con lo dispuesto en la presente Directiva.

3. El Comité establecerá su propio reglamento interno.

Artículo 28

1. Antes de presentar una solicitud de reconocimiento de una autorización de comercialización, el titular de la autorización informará al Estado miembro que haya concedido la autorización en la que se base la solicitud (en lo sucesivo Estado miembro de referencia), de que se presentará una solicitud con arreglo a la presente Directiva, y le notificará todas las adiciones efectuadas en el expediente inicial; dicho Estado miembro podrá pedir al solicitante toda la información y todos los documentos necesarios para poder comprobar si los expedientes presentados son idénticos.

Además, el titular de la autorización solicitará al Estado miembro de referencia que elabore un informe de evaluación sobre el medicamento en cuestión o, si fuere necesario, que actualice el informe de evaluación, si éste existe. Dicho Estado miembro elaborará el informe de evaluación o lo actualizará en un plazo de 90 días a partir de la recepción de la solicitud.

En el momento en que se presente la solicitud de conformidad con el apartado 2, el Estado miembro de referencia transmitirá el informe de evaluación al Estado miembro o los Estados miembros afectados por la solicitud.

2. Para que se pueda aceptar en uno o varios Estados miembros una autorización de comercialización expedida por un Estado miembro de conformidad con lo dispuesto en el presente Capítulo, el titular de dicha autorización presentará una solicitud ante las autoridades competentes del Estado miembro o Estados miembros interesados acompañando la información y datos a que se refieren el artículo 8, el apartado 1 del artículo 10 y el artículo 11. El titular deberá acreditar que el expediente es idéntico al aceptado por el Estado miembro de referencia que le concedió la autorización, o señalar las adiciones o modificaciones que pueda contener. En ese caso, deberá certificar que el resumen de las características del producto que él mismo propone, de conformidad con el artículo 11, es idéntico al aceptado por el Estado miembro de referencia que le concedió la autorización de conformidad con el artículo 21. También deberá certificar que todos los expedientes presentados dentro de este procedimiento son idénticos.

3. El titular de la autorización de comercialización comunicará a la Agencia la solicitud, le informará de los Estados miembros interesados, así como de las fechas de presentación de las solicitudes, y le enviará una copia de la autorización concedida por el Estado miembro de referencia. Deberá enviar también a la Agencia copias de cualquier otra autorización de comercialización concedida por los demás Estados miembros para ese mismo medicamento, y tendrá que indicar si una solicitud de autorización es ya objeto de examen en un Estado miembro.

4. Salvo en el supuesto excepcional previsto en el apartado 1 del artículo 29, cada Estado miembro aceptará la primera autorización de comercialización concedida por el Estado miembro de referencia dentro de los 90 días siguientes a la recepción de la solicitud. Informará de ello al Estado miembro de referencia que concedió la primera autorización, a los demás Estados miembros a los que concierna la solicitud, a la Agencia y al titular de la autorización de comercialización.

Artículo 29

1. Si un Estado miembro considera que existen motivos para pensar que la autorización de comercialización del medicamento puede presentar un riesgo para la salud pública, informará de ello sin demora al solicitante, al Estado miembro de referencia, a los demás Estados miembros implicados en la solicitud y a la Agencia. El Estado miembro expondrá minuciosamente sus motivos e indicará las medidas que pueden resultar necesarias para corregir las insuficiencias de la solicitud.

2. Todos los Estados miembros interesados procurarán llegar a un acuerdo sobre las medidas que deben adoptarse con respecto a la solicitud. Ofrecerán al solicitante la posibilidad de exponer su punto de vista oralmente o por escrito. No obstante, si, en el plazo mencionado en el apartado 4 del artículo 28, los Estados miembros no hubieren llegado a un acuerdo, someterán sin demora el asunto a la Agencia para que se aplique el procedimiento establecido en el artículo 32.

3. Dentro del plazo previsto en el apartado 4 del artículo 28, los Estados miembros interesados proporcionarán al Comité una declaración pormenorizada de las cuestiones sobre las que no pudieron alcanzar un acuerdo y los motivos de su desacuerdo. Se facilitará al solicitante una copia de esta información.

4. En cuanto el solicitante haya sido informado de que se ha recurrido al Comité, le enviará sin demora una copia de la información y documentos mencionados en el apartado 2 del artículo 28.

Artículo 30

Cuando un medicamento haya sido objeto de varias solicitudes de comercialización presentadas de conformidad con el artículo 8, el apartado 1 del artículo 10 y el artículo 11, y los Estados miembros hayan adoptado decisiones discrepantes en relación con la autorización, o con la suspensión de ésta o su retirada, cualquier Estado miembro, la Comisión o el titular de la autorización de comercialización podrán recurrir al Comité para que se aplique el procedimiento establecido en el artículo 32.

El Estado miembro interesado, el titular de la autorización de comercialización o la Comisión deberán identificar con claridad el asunto que se somete a la consideración del Comité y, si fuere necesario, informarán de ello al titular.

Los Estados miembros y el titular de la autorización de comercialización enviarán al Comité toda la información disponible sobre el asunto.

Artículo 31

En casos específicos en los que estén en juego los intereses de la Comunidad, los Estados miembros, la Comisión, el solicitante o el titular de la autorización podrán recurrir al Comité para que se aplique el procedimiento establecido en el artículo 32 antes de que se adopte una decisión acerca de una solicitud de autorización de comercialización, o acerca de la suspensión o revocación de una autorización, o de cualquier otra modificación necesaria de los términos en que esté formulada una autorización de comercialización, especialmente para tener en cuenta la información recogida de acuerdo con lo dispuesto en el Título IX.

El Estado miembro interesado o la Comisión deberán identificar con claridad la cuestión que se somete a la consideración del Comité e informarán de ello al titular de la autorización de comercialización.

Los Estados miembros y el titular de la autorización de comercialización del medicamento enviarán al Comité toda la información disponible sobre la cuestión.

Artículo 32

1. Cuando se recurra al procedimiento descrito en este artículo, el Comité deliberará y emitirá un dictamen motivado en un plazo de 90 días a partir de la fecha en que le fue sometida la cuestión.

No obstante, en los casos presentados al Comité con arreglo a los artículos 30 y 31, este plazo podrá prorrogarse 90 días.

En caso de urgencia, a propuesta de su presidente, el Comité podrá decidir un plazo más corto.

2. Para examinar la cuestión, el Comité podrá designar como ponente a uno de sus miembros. Podrá también nombrar expertos independientes para que le asesoren en temas específicos. Al nombrar a los expertos, el Comité definirá sus funciones y fijará una fecha límite para la realización de estas funciones.

3. En los casos a que se refieren los artículos 29 y 30, el Comité, antes de emitir su dictamen, ofrecerá al titular de la autorización de comercialización la posibilidad de presentar alegaciones orales o escritas.

En el caso a que se refiere el artículo 31, se podrá solicitar al titular de la autorización de comercialización que presente alegaciones orales o escritas.

Si lo considera conveniente, el Comité podrá invitar a cualquier otra persona a que le proporcione información sobre la materia.

El Comité podrá dejar en suspenso la fecha límite mencionada en el apartado 1 para que el titular de la autorización de la comercialización pueda preparar sus alegaciones.

4. La Agencia informará sin demora al titular de la autorización de comercialización cuando del dictamen del Comité resulte que:

- la solicitud no cumple los criterios de autorización, o
- debe modificarse el resumen de las características del producto propuesto por el solicitante con arreglo al artículo 11, o
- la autorización debe concederse en determinadas condiciones, teniendo en cuenta las condiciones que se consideren esenciales para un uso seguro y eficaz del medicamento incluida la farmacovigilancia, o
- debe suspenderse, modificarse o retirarse una autorización de comercialización.

En un plazo de 15 días a partir de la recepción del dictamen, el titular podrá notificar por escrito a la Agencia su intención de recurrir. En tal caso, transmitirá a ésta detalladamente, en un plazo de 60 días a partir de la recepción del dictamen, los motivos de su recurso. En un plazo de 60 días a partir de la recepción de los motivos del recurso, el Comité decidirá si debe revisar su dictamen y adjuntará al informe de evaluación mencionado en el apartado 5 las conclusiones sobre el recurso.

5. En un plazo de 30 días a partir de su adopción, la Agencia presentará el dictamen definitivo del Comité a la Comisión, a los Estados miembros y al titular de la autorización de comercialización, junto con un informe en el que se explique la evaluación del medicamento y se expongan las razones en las que se basan sus conclusiones.

En caso de que el dictamen sea favorable a la concesión de una autorización de comercialización, se adjuntarán al dictamen los siguientes documentos:

- a) un proyecto de resumen de las características del producto, tal como se indica en el artículo 11;
- b) en su caso, las condiciones en las que la autorización debe concederse con arreglo al apartado 4.

Artículo 33

En un plazo de 30 días a partir de la recepción del dictamen, la Comisión preparará un proyecto de decisión respecto de la solicitud, teniendo en cuenta el Derecho comunitario.

En el caso de un proyecto de decisión que prevea la concesión de una autorización de comercialización, se adjuntarán los documentos mencionados en las letras a) y b) del apartado 5 del artículo 32.

En el caso excepcional de que el proyecto de decisión difiera del dictamen de la Agencia, la Comisión adjuntará asimismo una explicación detallada de las razones de las diferencias.

El proyecto de decisión se enviará a los Estados miembros y al solicitante.

Artículo 34

1. La decisión definitiva sobre la solicitud se adoptará con arreglo al procedimiento establecido en el apartado 2 del artículo 121.

2. Las normas de procedimiento del Comité permanente creado en el apartado 1 del artículo 121 se modificarán para tener en cuenta las tareas que le corresponden de conformidad con el presente Capítulo.

En dichas modificaciones se incluirá lo siguiente:

- salvo en los casos contemplados en el párrafo tercero del artículo 33, el dictamen del Comité permanente se facilitará por escrito;
- cada Estado miembro contará con 28 días como mínimo para enviar a la Comisión observaciones por escrito sobre el proyecto de decisión;
- cada Estado miembro podrá solicitar por escrito que el proyecto de decisión sea debatido por el Comité permanente, pormenorizando sus motivos.

En el caso de que, a juicio de la Comisión, las observaciones por escrito de un Estado miembro planteen nuevas cuestiones importantes de índole científica o técnica que no se hayan abordado en el dictamen de la Agencia, el presidente interrumpirá el procedimiento y devolverá la solicitud a la Agencia para un nuevo examen.

La Comisión adoptará las medidas necesarias para la aplicación de este apartado, de conformidad con el procedimiento previsto en el apartado 2 del artículo 121.

3. Toda decisión adoptada de conformidad con el apartado 1 deberá enviarse a los Estados miembros a quienes concierna el asunto y ser comunicada al titular de la autorización de comercialización. Los Estados miembros autorizarán o retirarán la autorización de comercialización o introducirán en la autorización las modificaciones que sean necesarias para ajustarse a la decisión dentro de los 30 días siguientes a la notificación de ésta. Informarán de ello a la Comisión y a la Agencia.

Artículo 35

1. Toda solicitud presentada por el titular de la autorización de comercialización para modificar una autorización de comercialización concedida según lo dispuesto en el presente capítulo deberá presentarse a todos los Estados miembros que hubieren autorizado previamente el medicamento de que se trate.

La Comisión, previa consulta a la Agencia, adoptará las disposiciones adecuadas para el examen de las modificaciones introducidas en los términos de una autorización de comercialización.

Estas disposiciones comprenderán un sistema de notificación o procedimientos administrativos relativos a las modificaciones de importancia menor y definirán con precisión el concepto de «modificación de importancia menor».

La Comisión adoptará dichas disposiciones por medio de un reglamento de aplicación, con arreglo al procedimiento contemplado en el apartado 2 del artículo 121.

2. En caso de arbitraje sometido a la Comisión, los procedimientos establecidos en los artículos 32, 33 y 34 se aplicarán *mutatis mutandis* a las modificaciones de las autorizaciones de comercialización.

Artículo 36

1. Cuando un Estado miembro considere que la modificación de los términos de una autorización de comercialización concedida según lo dispuesto en el presente capítulo, o su suspensión o retirada, son necesarias para proteger la salud pública, someterá sin demora el asunto a la Agencia para que se apliquen los procedimientos establecidos en los artículos 32, 33 y 34.

2. Sin perjuicio de las disposiciones del artículo 31, en casos excepcionales, cuando sea indispensable una acción urgente para proteger la salud pública, y hasta que se tome una decisión definitiva, el Estado miembro podrá suspender la comercialización y la utilización en su territorio del medicamento de que se trate. A más tardar el día hábil siguiente, dicho Estado informará a la Comisión y a los demás Estados miembros de los motivos de dicha medida.

Artículo 37

Los artículos 35 y 36 se aplicarán por analogía a los medicamentos autorizados por los Estados miembros previo dictamen del Comité emitido según lo dispuesto en el artículo 4 de la Directiva 87/22/CEE antes del 1 de enero de 1995.

Artículo 38

1. La Agencia publicará un informe anual sobre el funcionamiento de los procedimientos descritos en el presente capítulo que remitirá para información al Parlamento Europeo y al Consejo.

2. Antes del 1 de enero de 2001, la Comisión publicará un informe detallado sobre la aplicación de los procedimientos establecidos en el presente capítulo y propondrá las modificaciones que sean necesarias para mejorar dichos procedimientos.

El Consejo, en las condiciones previstas en el Tratado, decidirá sobre la propuesta de la Comisión en un plazo de un año a partir de su presentación.

Artículo 39

Las disposiciones de los artículos 27 a 34 no se aplicarán a los medicamentos homeopáticos mencionados en el apartado 2 del artículo 16.

TÍTULO IV

FABRICACIÓN E IMPORTACIÓN

Artículo 40

1. Los Estados miembros tomarán todas las disposiciones útiles para que la fabricación de medicamentos en su territorio se supedite a la posesión de una autorización. Esta autorización de fabricación será necesaria incluso si el medicamento se fabricare para su exportación.

2. La autorización mencionada en el apartado 1 se exigirá tanto para la fabricación total o parcial como para las operaciones de división, de acondicionamiento o de presentación.

No obstante, esta autorización no se exigirá en el caso de las preparaciones, divisiones y cambios de acondicionamiento o de presentación, en la medida en que estas operaciones fueran realizadas, únicamente con vistas a su despacho al por menor, por farmacéuticos en un laboratorio o por otras personas legalmente autorizadas en los Estados miembros para efectuar dichas operaciones.

3. La autorización mencionada en el apartado 1 se exigirá igualmente para las importaciones de medicamentos procedentes de terceros países en un Estado miembro; con este fin, el presente título y el artículo 118 se aplicarán a tales importaciones de la misma manera en que se aplican a la fabricación.

Artículo 41

Para obtener la autorización de fabricación, el solicitante deberá satisfacer, al menos, las exigencias siguientes:

- especificar los medicamentos y las formas farmacéuticas que se vayan a fabricar o importar, así como el lugar de su fabricación y/o de su control;
- disponer, para su fabricación o importación, de locales, equipo técnico y posibilidades de control apropiadas y suficientes, que respondan a las exigencias legales que el Estado miembro interesado prevea, tanto desde el punto de vista de la fabricación y del control, como de la conservación de los medicamentos, en la observancia de las disposiciones del artículo 20;
- disponer al menos de una persona cualificada en el sentido del artículo 48.

El solicitante deberá facilitar en su solicitud los datos justificativos.

Artículo 42

1. La autoridad competente del Estado miembro sólo concederá la autorización de fabricación después de asegurarse, mediante una investigación realizada por sus agentes, de que la información facilitada en virtud del artículo 41 es exacta.

2. La autorización podrá ir acompañada, para garantizar la observancia de las condiciones previstas en el artículo 41, por determinadas obligaciones impuestas, bien en el momento de su otorgamiento, bien, posteriormente, en el de su concesión.

3. La autorización no se aplicará más que a los locales indicados en la solicitud, así como a los medicamentos y a las formas farmacéuticas indicadas en dicha solicitud.

Artículo 43

Los Estados miembros adoptarán todas las disposiciones adecuadas para que la duración del procedimiento para el otorgamiento de la autorización de fabricación no exceda un plazo de 90 días, a partir de la fecha de recepción de la solicitud por la autoridad competente.

Artículo 44

En caso de solicitud de modificación por parte del titular de la autorización de fabricación de uno de los elementos contemplados en las letras a) y b) del párrafo primero del artículo 41, la duración del procedimiento relativo a esta demanda no rebasará los 30 días. En casos excepcionales, este plazo podrá ser prorrogado hasta 90 días.

Artículo 45

La autoridad competente del Estado miembro podrá exigir del solicitante información complementaria en lo referente a la información facilitada en aplicación del artículo 41, así como en lo relativo a la persona cualificada contemplada en el artículo 48; cuando la autoridad competente alegara esta facultad, los plazos previstos en los artículos 43 y 44 quedarán interrumpidos hasta que los datos complementarios requeridos hubieran sido facilitados.

Artículo 46

El titular de la autorización de fabricación estará obligado, al menos:

- a) a disponer del personal que responda a las exigencias legales previstas por el Estado miembro interesado, tanto desde el punto de vista de la fabricación como de los controles;
- b) a no vender los medicamentos autorizados más que de acuerdo con la legislación de los Estados miembros interesados;
- c) a informar previamente a la autoridad competente de toda modificación que deseara aportar a cualquiera de los informes suministrados en aplicación del artículo 41; sin embargo, la autoridad competente será informada sin demora en caso de sustitución imprevista de la persona cualificada mencionada en el artículo 48;
- d) a permitir, en todo momento, el acceso a sus locales a los agentes de la autoridad competente del Estado miembro interesado;
- e) a permitir que la persona cualificada mencionada en el artículo 48 pueda cumplir su misión, en particular poniendo a su disposición todos los medios necesarios;
- f) a respetar los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de los productos farmacéuticos previstos en el Derecho comunitario.

Artículo 47

Los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación para los medicamentos que se contemplan en la letra f) del artículo 46 se adoptarán en forma de Directiva, de conformidad con el apartado 2 del artículo 121.

La Comisión publicará detalladamente las líneas directrices con arreglo a dichos principios y los revisará cuando sea necesario para tener en cuenta los progresos técnicos y científicos.

Artículo 48

1. Los Estados miembros adoptarán todas las disposiciones adecuadas, para que el titular de la autorización de fabricación disponga de forma permanente y continua, al menos de una persona cualificada que responda a las condiciones previstas en el artículo 49, responsable en particular de la ejecución de las obligaciones especificadas en el artículo 51.

2. En el caso en que respondiese personalmente a las condiciones previstas en el artículo 49, el titular de la autorización podrá asumir por sí mismo la responsabilidad mencionada en el apartado 1.

Artículo 49

1. Los Estados miembros velarán para que la persona cualificada mencionada en el artículo 48 responda a las condiciones mínimas de cualificación previstas en los apartados 2 y 3.

2. La persona cualificada deberá estar en posesión de un diploma, certificado u otro título que sancione un ciclo de formación universitaria —o un ciclo de formación reconocido como equivalente por el Estado miembro interesado— que tenga una duración mínima de cuatro años de enseñanza teórica y práctica en una de las especialidades científicas siguientes: farmacia, medicina, veterinaria, química, química y tecnología farmacéuticas, biología.

No obstante, la duración mínima del ciclo de formación universitaria podrá ser de tres años y medio cuando dicho ciclo esté seguido por un período de formación teórica y práctica de una duración mínima de un año, y que incluya un período de prácticas de al menos seis meses en una farmacia abierta al público, y sancionado por un examen de nivel universitario.

Cuando coexistan en un Estado miembro dos ciclos de formación universitaria o reconocidos como equivalentes por dicho Estado, uno de los cuales tenga una duración de cuatro años y el otro de tres años, el diploma, certificado u otro título que sancione el ciclo de formación universitaria —o reconocido como equivalente— de tres años se considerará que cumple los requisitos de duración previstos en el segundo párrafo siempre que los diplomas, certificados u otros títulos que sancionen los dos ciclos de formación sean reconocidos como equivalentes por dicho Estado.

El ciclo de formación contendrá una enseñanza teórica y práctica que puede versar al menos sobre las asignaturas básicas siguientes:

- física experimental,
- química general e inorgánica,

- química orgánica,
- química analítica,
- química farmacéutica, incluyendo el análisis de medicamentos,
- bioquímica general y aplicada (médica),
- fisiología,
- microbiología,
- farmacología,
- tecnología farmacéutica,
- toxicología,
- farmacognosia (asignatura médica) (estudio de la composición y efectos de las sustancias activas naturales de origen vegetal o animal).

La enseñanza de estas asignaturas deberá ser dosificada de manera que permita al interesado asumir las obligaciones especificadas en el artículo 51.

En la medida en que algunos diplomas, certificados u otros títulos enumerados en el primer párrafo no respeten los criterios establecidos en el presente apartado, la autoridad competente del Estado miembro se asegurará de que el interesado haya dado prueba de conocimientos satisfactorios en el ámbito de las asignaturas en cuestión.

3. La persona cualificada deberá haber ejercido, durante al menos dos años y en una o varias empresas que hayan obtenido una autorización de fabricación, de actividades de análisis cualitativo de medicamentos, de análisis cuantitativo de sustancias activas, así como de pruebas y verificaciones necesarias para asegurar la calidad de los medicamentos.

La duración de la experiencia práctica podrá disminuirse en un año cuando el ciclo de formación universitaria tenga una duración de al menos cinco años, y en un año y medio cuando dicho ciclo de formación tenga una duración mínima de seis años.

Artículo 50

1. Toda persona que ejerza en un Estado miembro las actividades de la persona contemplada en el artículo 48 en el momento de la puesta en aplicación de la Directiva 75/319/CEE en dicho Estado, sin ajustarse a las disposiciones del artículo 49, estará cualificada para continuar ejerciendo tales actividades en dicho Estado.

2. El titular de un diploma, certificado u otro título, que sancione un ciclo de formación universitaria u otro ciclo reconocido como equivalente por el Estado miembro interesado en una disciplina científica que le habilite para el ejercicio de las actividades de la persona contemplada en el artículo 48, con arreglo a la legislación de dicho Estado, podrá cuando haya comenzado su formación antes del 21 de mayo de 1975 considerarse cualificado para asumir en este Estado las tareas propias de la persona a que se refiere el artículo 48, a condición de haber ejercido previamente y antes del 21 de mayo de

1985, durante al menos dos años y, en una o varias empresas que hubieran obtenido una autorización de fabricación, actividades de control de producción y/o actividades de análisis cuantitativo y cualitativo de las sustancias activas, así como pruebas y verificaciones necesarias para asegurar la calidad de los medicamentos bajo la autoridad directa de una persona contemplada en el artículo 48.

Cuando el interesado haya adquirido la experiencia práctica a que se refiere el párrafo primero antes del 21 de mayo de 1965, se le exigirá un año suplementario de experiencia práctica que responda a las condiciones del párrafo primero y que haya sido efectuada inmediatamente antes del ejercicio de estas actividades.

Artículo 51

1. Los Estados miembros adoptarán todas las disposiciones adecuadas para que la persona cualificada contemplada en artículo 48, sin perjuicio de sus relaciones con el titular de la autorización de fabricación, tenga la responsabilidad, en el marco de los procedimientos mencionados en el artículo 52, de procurar que:

- a) en el caso de medicamentos fabricados en el Estado miembro interesado, cada lote de medicamentos haya sido fabricado y controlado con arreglo a la legislación en vigor en dicho Estado miembro y en la observancia de las exigencias requeridas para la autorización de comercialización;
- b) en el caso de los medicamentos procedentes de terceros países, cada lote de fabricación importado haya sido objeto, en el Estado miembro importador, de un análisis cualitativo completo, un análisis cuantitativo de al menos todas las sustancias activas y de todas las demás pruebas o verificaciones necesarias para asegurar la calidad de medicamentos en la observancia de las exigencias requeridas para la autorización de comercialización.

Los lotes de medicamentos así controlados en un Estado miembro quedarán exceptuados de los citados controles cuando sean comercializados en otro Estado miembro, acompañados de las actas de control firmadas por la persona cualificada.

2. En el caso de medicamentos importados de terceros países, si la Comunidad hubiere adoptado con el país exportador disposiciones adecuadas que garanticen que el fabricante del medicamento aplica prácticas correctas de fabricación por lo menos equivalentes a las establecidas por la Comunidad y que se han efectuado en el país exportador los controles mencionados en la letra b) del párrafo primero del apartado 1, la persona encargada de efectuar los controles podrá ser dispensada de realizarlos.

3. En todos los casos, y en particular cuando los medicamentos sean expuestos a la venta, la persona cualificada deberá certificar que cada lote de fabricación responde a las disposiciones del presente artículo, en un registro o documento equivalente previsto a este respecto; dicho registro o documento equivalente deberá tenerse al día a medida que se vayan efectuando las operaciones, y ponerse a disposición de los agentes

de la autoridad competente durante un período que respete las disposiciones del Estado miembro interesado y en todo caso durante un período de cinco años como mínimo.

Artículo 52

Los Estados miembros garantizarán la observancia de las obligaciones de la persona cualificada a que se refiere el artículo 48, mediante medidas administrativas apropiadas o mediante el establecimiento de una disciplina profesional.

Los Estados miembros podrán proceder a la suspensión temporal de dicha persona a partir del momento de la incoación de un procedimiento administrativo o disciplinario seguido contra ella por incumplimiento de sus obligaciones.

Artículo 53

Las disposiciones del presente título se aplicarán igualmente a los medicamentos homeopáticos.

TÍTULO V

ETIQUETADO Y PROSPECTO

Artículo 54

El embalaje exterior o, a falta de éste, el acondicionamiento primario de todo medicamento deberá llevar las indicaciones siguientes:

- a) la denominación del medicamento, seguida de la denominación común cuando el medicamento no contenga más que una única sustancia activa y su denominación sea un nombre arbitrario; en caso de existir varias presentaciones y/o varias dosificaciones del mismo medicamento, en la denominación del medicamento deberá figurar la forma farmacéutica y/o la dosificación (en caso necesario, lactantes, niños, adultos);
- b) la composición cualitativa y cuantitativa en sustancias activas por unidad de toma o, según la forma de administración para un volumen o peso determinado, utilizando las denominaciones comunes;
- c) la forma farmacéutica y contenido en peso, volumen o unidades de toma;
- d) la lista de los excipientes que tengan acción o efecto conocidos y que estén previstos en las directrices publicadas con arreglo al artículo 65. No obstante, deberán indicarse todos los excipientes cuando se trate de un producto inyectable, de una preparación tópica o de un colirio;
- e) la forma de administración y, si fuere necesario, la vía de administración;
- f) una advertencia especial que indique que el medicamento debe mantenerse fuera del alcance de los niños;

- g) una advertencia especial, cuando el medicamento la requiera;
- h) la fecha de caducidad expresada claramente (mes/año);
- i) las precauciones particulares de conservación, en su caso;
- j) las precauciones especiales de eliminación de los medicamentos no utilizados o de los residuos derivados de estos medicamentos, en su caso;
- k) el nombre y dirección del titular de la autorización de comercialización;
- l) el número de autorización de comercialización;
- m) el número del lote de fabricación;
- n) para los medicamentos de automedicación, la indicación de uso.

Artículo 55

1. Los acondicionamientos primarios distintos de los que se mencionan en los apartados 2 y 3 deberán llevar las indicaciones previstas en los artículos 54 y 62.

2. Los acondicionamientos primarios que se presenten en forma de blister, cuando estén contenidos en un embalaje exterior con arreglo a lo dispuesto en los artículos 54 y 62, deberán llevar, como mínimo, las indicaciones siguientes:

- la denominación del medicamento tal como se contempla en la letra a) del artículo 54,
- el nombre del titular de la autorización de comercialización,
- la fecha de caducidad,
- el número del lote de fabricación.

3. Los pequeños acondicionamientos primarios en los que sea imposible mencionar las informaciones previstas en los artículos 54 y 62 deberán llevar, como mínimo, las indicaciones siguientes:

- la denominación del medicamento y, si fuere necesario, dosis, vía de administración,
- la forma de administración,
- la fecha de caducidad,
- el número del lote de fabricación,
- el contenido en peso, en volumen o en unidades.

Artículo 56

Las indicaciones previstas en los artículos 54, 55 y 62 deberán ser fácilmente legibles, claramente comprensibles e indelebles.

Artículo 57

No obstante lo dispuesto en el artículo 60, los Estados miembros podrán exigir la utilización de determinadas modalidades de etiquetado del medicamento que permitan indicar:

- la identificación del precio del medicamento,
- la identificación de las condiciones de reembolso por los organismos de seguridad social,
- la identificación del régimen jurídico con arreglo al cual el medicamento sea dispensado al paciente, de conformidad con título VI,
- la identificación y autenticidad.

Artículo 58

La inclusión de un prospecto en el envase de todo medicamento será obligatorio salvo si toda la información exigida en los artículos 59 y 62 figura directamente en el embalaje exterior o en el acondicionamiento primario.

Artículo 59

1. El prospecto se elaborará de conformidad con el resumen de las características del producto, y deberá incluir los siguientes datos, en este orden:

- a) para la identificación del medicamento:
- la denominación del medicamento, seguida de la denominación común cuando el medicamento no contenga más que una sola sustancia activa y su denominación sea un nombre arbitrario; cuando para un medicamento existan varias presentaciones farmacéuticas y/o dosificaciones, la presentación farmacéutica y/o la dosificación (en caso necesario, lactantes, niños, adultos) deberán figurar en la denominación del medicamento;
 - la composición cualitativa completa (en sustancias activas y excipientes), así como la composición cuantitativa en sustancias activas, utilizando las denominaciones comunes, para cada presentación del medicamento;
 - la forma farmacéutica y el contenido en peso, en volumen, o en unidad de toma, para cada presentación del medicamento;
 - la categoría farmacoterapéutica, o el tipo de actividad, en términos fácilmente comprensibles para el usuario;
 - el nombre y la dirección del titular de la autorización de comercialización y del fabricante;

b) las indicaciones terapéuticas;

c) enumeración de las informaciones necesarias previas a la toma del medicamento:

- contraindicaciones;
- precauciones de empleo adecuadas;
- interacciones medicamentosas y otras interacciones (por ejemplo: alcohol, tabaco, alimentos) que puedan afectar a la acción del medicamento;
- advertencias especiales.

Esta enumeración deberá:

- tener en cuenta la situación particular de ciertas categorías de usuarios (niños, mujeres embarazadas o durante la lactancia, ancianos, personas con ciertas patologías específicas);
- mencionar, en su caso, los posibles efectos del tratamiento sobre la capacidad para conducir un vehículo o manipular determinadas máquinas;
- incluir una lista de excipientes cuyo conocimiento sea importante para una utilización eficaz y sin riesgos del medicamento y que esté establecida por las directrices publicadas con arreglo a lo dispuesto en el artículo 65;

d) las instrucciones necesarias y habituales para una buena utilización, en particular:

- la posología;
- la forma y, si fuere necesario, vía de administración;
- la frecuencia de administración, precisando, si fuere necesario, el momento en que deba o pueda administrarse el medicamento;

y, en su caso, según la naturaleza del producto:

- la duración del tratamiento, cuando tenga que ser limitada;
- las medidas que deban tomarse en caso de sobredosis (por ejemplo: síntomas, tratamiento de urgencia);
- la actitud que deba tomarse en caso de que se haya omitido la administración de una o varias dosis;
- la indicación, si es necesario, del riesgo de síndrome de abstinencia;

e) descripción de reacciones adversas que puedan observarse durante el uso normal del medicamento, y, en su caso, medidas que deban adoptarse; el usuario será invitado expresamente a comunicar a su médico o a su farmacéu-

tico cualquier reacción no querida que no estuviere descrita en el prospecto;

- f) referencia a la fecha de caducidad que figure en el envase, con:
- una advertencia para no sobrepasar esta fecha;
 - si procediere, las precauciones especiales de conservación;
 - en su caso, una advertencia con respecto a ciertos signos visibles de deterioro;
- g) la fecha de la última revisión del prospecto.

2. No obstante lo dispuesto en la letra b) del apartado 1, la autoridad competente podrá decidir que ciertas indicaciones terapéuticas no figuren en el prospecto, cuando la difusión de esta información pueda implicar graves inconvenientes para el paciente.

Artículo 60

Los Estados miembros no podrán prohibir ni impedir la comercialización de medicamentos en su territorio por motivos relacionados con el etiquetado o el prospecto si éstos se ajustan a las disposiciones del presente título.

Artículo 61

1. Al solicitar la autorización para la comercialización, se presentará a las autoridades competentes en materia de autorización de comercialización, una o varias muestras o maquetas del embalaje exterior y del acondicionamiento primario, así como el proyecto de prospecto.

2. La autoridad competente no se opondrá a la comercialización del medicamento si el etiquetado o el prospecto cumplen lo dispuesto en el presente título, y son conformes con la información que figura en el resumen de las características del producto.

3. Cualquier proyecto de modificación de un elemento relativo al etiquetado o al prospecto regulado por el presente título que no esté relacionada con el resumen de las características del producto, será presentado a las autoridades competentes en materia de autorización de comercialización. Si las autoridades competentes no se pronuncian contra el proyecto de modificación en el plazo de 90 días a partir de la fecha de presentación de la solicitud, el solicitante podrá proceder a la realización de las modificaciones.

4. La circunstancia de que las autoridades competentes no se hayan opuesto a la comercialización del medicamento en aplicación del apartado 2 o a una modificación del etiquetado o del prospecto en aplicación del apartado 3, no afectará a la responsabilidad de Derecho común del fabricante ni, en su caso, del titular de la autorización de comercialización.

Artículo 62

El embalaje exterior y el prospecto pueden llevar signos o dibujos tendentes a explicar determinadas informaciones contempladas en los artículos 54 y 59 así como otras informaciones compatibles con el resumen de las características del producto, útiles para la educación sanitaria, con exclusión de cualquier elemento que pueda tener carácter publicitario.

Artículo 63

1. Las indicaciones previstas en los artículos 54, 59 y 62 para el etiquetado deberán redactarse en la lengua o lenguas oficiales del Estado miembro de comercialización.

La disposición del párrafo primero no será obstáculo para que dichas indicaciones estén redactadas en varias lenguas, siempre que en todas las lenguas utilizadas figuren las mismas indicaciones.

2. El prospecto deberá estar redactado en términos claros y comprensibles para los usuarios, en la lengua o lenguas oficiales del Estado miembro de comercialización y de manera que resulte fácilmente legible.

La disposición del párrafo primero no será obstáculo para que el prospecto esté redactado en varias lenguas, siempre que en todas las lenguas utilizadas figure la misma información.

3. Cuando el destino del medicamento no sea el suministro al paciente con fines de automedicación, las autoridades competentes podrán dispensar de la obligación de hacer figurar determinadas indicaciones en las etiquetas y en los prospectos de medicamentos específicos y de redactar el prospecto en la lengua o lenguas oficiales del Estado miembro de comercialización.

Artículo 64

En caso de incumplimiento de lo dispuesto en el presente título, las autoridades competentes de los Estados miembros, si sus requerimientos al interesado no dan resultado, podrán proceder a la suspensión de la autorización de comercialización, hasta que el etiquetado y el prospecto del medicamento de que se trate se ajusten a las disposiciones del presente título.

Artículo 65

De ser necesario, la Comisión publicará directrices especialmente sobre:

- la formulación de ciertas advertencias especiales para determinadas categorías de medicamentos;
- las necesidades particulares de información relativas a la automedicación;
- la legibilidad de las indicaciones que figuren en el etiquetado y en el prospecto;

- los métodos de identificación y de autenticación de los medicamentos;
- la lista de los excipientes que deberán figurar en el etiquetado de los medicamentos, así como la forma en que deben indicarse dichos excipientes.

Dichas directrices adoptarán la forma de una Directiva, con arreglo al procedimiento previsto en el apartado 2 del artículo 121.

Artículo 66

1. El embalaje exterior y el envase de los medicamentos que contengan radionucleidos estarán etiquetados con arreglo a las disposiciones para el transporte seguro de materiales radiactivos establecidas por el Organismo Internacional de la Energía Atómica. Además, el etiquetado se ajustará a las siguientes disposiciones previstas en los apartados 2 y 3.

2. El etiquetado del blindaje de protección incluirá las informaciones mencionadas en el artículo 54. Además, el etiquetado del blindaje de protección explicará completamente los códigos utilizados en el vial e indicará, en su caso, para un tiempo y fecha dados, la cantidad de radiactividad por dosis o por vial y el número de cápsulas o, si se trata de líquidos, el número de mililitros contenidos en el envase.

3. El vial irá etiquetado con la siguiente información:

- el nombre o código del medicamento, con inclusión del nombre o símbolo químico del radionucleido,
- la indicación del lote y fecha de caducidad,
- el símbolo internacional de radiactividad,
- el nombre del fabricante,
- la cantidad de radiactividad según se indica en el apartado 2.

Artículo 67

La autoridad competente verificará que se adjunte un prospecto informativo detallado en el envase de los radiofármacos, generadores de radionucleidos, equipos reactivos de radionucleidos o precursores de radionucleidos. El texto de dicho prospecto se redactará de acuerdo con lo dispuesto en el artículo 59. Además, el prospecto incluirá todas las precauciones que deban tomar el usuario y el paciente durante la preparación y administración del medicamento, así como las precauciones especiales que deban adoptarse para la eliminación del envase y de su contenido no utilizado.

Artículo 68

Sin perjuicio de las disposiciones del artículo 69, los medicamentos homeopáticos deberán estar etiquetados de conformidad con las disposiciones del presente título e identificarse mediante la mención de su naturaleza homeopática, en caracteres claros y legibles.

Artículo 69

1. En el etiquetado y, en su caso, en el prospecto de los medicamentos contemplados en el apartado 1 del artículo 14, además de la indicación «medicamento homeopático» bien visible, constarán única y obligatoriamente los siguientes datos:

- la denominación científica de la cepa o cepas, seguida del grado de dilución, empleando los símbolos de la farmacopea utilizada de conformidad con el punto 5 del artículo 1;
- el nombre y dirección del titular de la autorización de comercialización y, en su caso, del fabricante;
- el modo de administración y, si fuere necesario, la vía de administración;
- la fecha de caducidad en forma clara (mes y año);
- la fórmula galénica;
- el contenido del modelo de venta;
- las precauciones específicas de conservación, cuando proceda;
- advertencias especiales si el medicamento así lo exige;
- el número de lote de fabricación;
- el número de registro;
- medicamento homeopático «sin indicaciones terapéuticas aprobadas»;
- una advertencia que aconseje al utilizador que consulte a un médico si los síntomas persisten durante la utilización del medicamento.

2. No obstante lo dispuesto en el apartado 1, los Estados miembros podrán exigir la utilización de determinadas modalidades de etiquetado que permitan la indicación:

- del precio del medicamento;
- de las condiciones de reembolso por los organismos de la seguridad social.

TÍTULO VI

CLASIFICACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS

Artículo 70

1. Al autorizar la comercialización de un medicamento, las autoridades competentes especificarán la clasificación del mismo como:

- medicamento sujeto a receta médica,
- medicamento no sujeto a receta médica.

Con tal fin aplicarán los criterios enumerados en el apartado 1 del artículo 71.

2. Las autoridades competentes podrán establecer subcategorías, en lo que se refiere a los medicamentos que sólo pueden dispensarse con receta médica. En tal caso, se referirán a la clasificación siguiente:

- a) medicamentos con receta médica renovable o no renovable,
- b) medicamentos sujetos a receta médica especial,
- c) medicamentos con receta médica restringida, reservados a determinados medios especializados.

Artículo 71

1. Los medicamentos estarán sujetos a receta médica cuando:

- puedan presentar un peligro, directa o indirectamente, incluso en condiciones normales de uso, si se utilizan sin control médico, o
- se utilicen frecuentemente, y de forma muy considerable, en condiciones anormales de utilización, y ello pueda suponer, directa o indirectamente, un peligro para la salud, o
- contengan sustancias o preparados a base de dichas sustancias, cuya actividad y/o reacciones adversas sea necesario estudiar más detalladamente, o
- se administren por vía parenteral, salvo casos excepcionales, por prescripción médica.

2. Cuando los Estados miembros establezcan la subcategoría de los medicamentos sujetos a receta médica especial, tendrán en cuenta los siguientes elementos:

- que el medicamento contenga, en una dosis no exenta, una sustancia clasificada como estupefaciente o psicotrópico con arreglo a los convenios internacionales como el Convenio de las Naciones Unidas de 1961 y 1971, o
- que el medicamento pueda ser objeto, en caso de utilización anormal, de riesgo considerable de abuso medicamentoso, pueda provocar tóxicodependencia o ser desviado para usos ilegales, o
- que el medicamento contenga una sustancia que, por su novedad o propiedades, pudiera considerarse como perteneciente al grupo contemplado en el segundo guión, como medida de precaución.

3. Cuando los Estados miembros establezcan la subcategoría de los medicamentos sujetos a receta médica restringida, tendrán en cuenta los siguientes elementos:

- que el medicamento, a causa de sus características farmacológicas o por su novedad, o por motivos de salud pública, se reserve para tratamientos que sólo pueden seguirse en medio hospitalario,
- que el medicamento se utilice en el tratamiento de enfermedades que deban ser diagnosticadas en medio hospitalario, o en establecimientos que dispongan de medios de diagnóstico adecuados, aunque la administración y seguimiento pueda realizarse fuera del hospital, o
- que el medicamento esté destinado a pacientes ambulatorios, pero cuya utilización pueda producir reacciones adversas muy graves, lo cual requiere, si es preciso, una receta médica extendida por un especialista y una vigilancia especial durante el tratamiento.

4. Las autoridades competentes podrán establecer excepciones a la aplicación de los apartados 1, 2 y 3 teniendo en cuenta:

- a) la dosis máxima única o la dosis máxima diaria, la dosificación, la forma farmacéutica, determinados envases y/o
- b) otras condiciones de utilización que dichas autoridades hayan determinado.

5. Cuando una autoridad competente no clasifique un medicamento en una de las subcategorías indicadas en el apartado 2 del artículo 70, deberá, no obstante, tener en cuenta los criterios contemplados en los apartados 2 y 3 del presente artículo para determinar si se debe clasificar un medicamento en la categoría de los medicamentos que sólo pueden dispensarse con receta médica.

Artículo 72

Los medicamentos no sujetos a receta médica serán los que no respondan a los criterios expuestos en el artículo 71.

Artículo 73

Las autoridades competentes establecerán la lista de los medicamentos que en su territorio sólo puedan dispensarse con receta médica, con indicación, si fuere necesario, de la categoría de clasificación. Actualizarán dicha lista cada año.

Artículo 74

Con ocasión de la renovación quinquenal de la autorización de comercialización, o cuando se pongan en conocimiento de las autoridades competentes nuevos elementos científicos, dichas autoridades reexaminarán y, en su caso, modificarán la clasificación de un medicamento, aplicando los criterios establecidos en el artículo 71.

Artículo 75

Cada año, los Estados miembros comunicarán a la Comisión y a los demás Estados miembros las modificaciones que hayan introducido en la lista citada en el artículo 73.

TÍTULO VII

DISTRIBUCIÓN AL POR MAYOR DE MEDICAMENTOS*Artículo 76*

Sin perjuicio de lo dispuesto en el artículo 6, los Estados miembros adoptarán todas las medidas adecuadas para que en su territorio sólo se distribuyan medicamentos cubiertos por una autorización de comercialización concedida con arreglo al Derecho comunitario.

Artículo 77

1. Los Estados miembros adoptarán todas las disposiciones adecuadas para que la distribución al por mayor de medicamentos esté sujeta a la posesión de una autorización para ejercer la actividad de mayorista de medicamentos en la que se especifique el lugar para el que es válida.

2. Cuando las personas autorizadas o facultadas para dispensar medicamentos al público puedan asimismo, con arreglo a su legislación nacional, ejercer una actividad al por mayor, dichas personas estarán sometidas a la autorización establecida en el apartado 1.

3. La posesión de una autorización de fabricación implica la de distribuir al por mayor los medicamentos a que se refiere dicha autorización. La posesión de una autorización para ejercer la actividad de mayorista de medicamentos no dispensará de la obligación de poseer la autorización de fabricación y respetar las condiciones establecidas a este respecto, ni siquiera cuando la actividad de fabricación o de importación se ejerza de forma accesoria.

4. Cuando lo solicite la Comisión o un Estado miembro, los Estados miembros estarán obligados a suministrar toda la información pertinente relativa a las autorizaciones individuales que hayan concedido en virtud del apartado 1.

5. El control de las personas autorizadas para ejercer la actividad de mayoristas de medicamentos y la inspección de los locales de que dispongan, serán efectuados bajo la responsabilidad del Estado miembro que haya concedido la autorización.

6. El Estado miembro que haya concedido la autorización contemplada en el apartado 1 suspenderá o retirará dicha autorización si dejaran de cumplirse las condiciones de autorización. Informará inmediatamente de ello a los demás Estados miembros y a la Comisión.

7. Si un Estado miembro estimare que no se respetan o han dejado de respetarse las condiciones de autorización en lo relativo al titular de una autorización concedida por otro Estado miembro en virtud del apartado 1, informará inmediatamente

de ello a la Comisión y al otro Estado miembro interesado. Éste adoptará todas las medidas necesarias y comunicará a la Comisión y al primer Estado miembro las decisiones adoptadas y los motivos de éstas.

Artículo 78

Los Estados miembros velarán para que la duración del procedimiento para el estudio de la solicitud de la autorización de distribución no exceda de 90 días a partir de la fecha de recepción de la solicitud por la autoridad competente del Estado miembro de que se trate.

En su caso, la autoridad competente podrá exigir al solicitante que proporcione todas las informaciones necesarias relativas a las condiciones de autorización. Cuando la autoridad competente haga uso de esa facultad, el plazo que establece el primer párrafo quedará en suspenso hasta que se hayan proporcionado los datos complementarios requeridos.

Artículo 79

Para obtener la autorización de distribución, el solicitante deberá cumplir al menos los requisitos siguientes:

- a) disponer de locales, instalaciones y equipos adaptados y suficientes, de forma que queden garantizadas la buena conservación y buena distribución de los medicamentos;
- b) disponer de personal y en particular de una persona designada como responsable, cualificada en las condiciones establecidas por la legislación del Estado miembro de que se trate;
- c) comprometerse a cumplir las obligaciones que le correspondan en virtud del artículo 80.

Artículo 80

El titular de una autorización de distribución estará obligado a cumplir al menos los requisitos siguientes:

- a) facilitar en cualquier momento a los agentes encargados de su inspección el acceso a los locales, instalaciones y equipos a que se refiere la letra a) del artículo 79;
- b) obtener sus suministros de medicamentos solamente de las personas que posean la autorización de distribución o que estén dispensadas de dicha autorización en virtud del apartado 3 del artículo 77;
- c) proporcionar medicamentos sólo a personas que posean la autorización de distribución o que estén autorizadas o facultadas en el Estado miembro de que se trate para dispensar medicamentos al público;

- d) disponer de un plan de emergencia que garantice la aplicación efectiva de cualquier retirada del mercado ordenada por las autoridades competentes o iniciada en cooperación con el fabricante del medicamento de que se trate o el titular de la autorización de comercialización para dicho medicamento;
- e) conservar una documentación, en forma de facturas de compras y ventas, en forma informatizada o de cualquier otra forma, que incluya al menos los datos siguientes de toda transacción de entrada y de salida:
- fecha,
 - denominación del medicamento,
 - cantidad recibida o suministrada,
 - nombre y dirección del proveedor o del destinatario, según proceda;
- f) tener a disposición de las autoridades competentes, con fines de inspección, durante un período de cinco años, la documentación contemplada en la letra e);
- g) respetar los principios y directrices de las prácticas correctas de distribución establecidas en el artículo 84.

Artículo 81

En lo que respecta al suministro de medicamentos a los farmacéuticos y personas autorizadas o facultadas para dispensar medicamentos al público, los Estados miembros no impondrán al titular de una autorización de distribución, concedida por otro Estado miembro, ninguna obligación, en especial de servicio público, más estricta que las que impongan a las personas a las que ellos mismos hayan autorizado para ejercer una actividad equivalente.

Además, es conveniente que estas obligaciones estén justificadas, de conformidad con el Tratado, por razones de protección de la salud pública y proporcionada al objetivo relativo a dicha protección.

Artículo 82

Para cualquier suministro de medicamentos a una persona autorizada o facultada para dispensar medicamentos al público en el Estado miembro de que se trate, el mayorista autorizado deberá adjuntar todo documento que permita conocer:

- la fecha,
- la denominación y la forma farmacéutica del medicamento,
- la cantidad suministrada,
- el nombre y la dirección del proveedor y del destinatario.

Los Estados miembros adoptarán las medidas adecuadas para

garantizar que las personas autorizadas o facultadas para dispensar medicamentos al público faciliten las informaciones que permitan conocer la vía de distribución de cada medicamento.

Artículo 83

Las disposiciones del presente título se entienden sin perjuicio de los requisitos más estrictos que los Estados miembros exijan para la distribución al por mayor de:

- las sustancias narcóticas o psicotrópicas en su territorio;
- los medicamentos derivados de la sangre;
- los medicamentos inmunológicos;
- los medicamentos radiofármacos.

Artículo 84

La Comisión publicará líneas directrices sobre las prácticas correctas de distribución. Consultará a este respecto al Comité de especialidades farmacéuticas y al Comité farmacéutico establecido por la Decisión 75/320/CEE del Consejo ⁽¹⁾.

Artículo 85

Las disposiciones del presente título serán aplicables a los medicamentos homeopáticos, con excepción de los contemplados en el apartado 1 del artículo 14.

TÍTULO VIII

PUBLICIDAD

Artículo 86

1. A efectos del presente título, se entenderá por «publicidad de medicamentos» toda forma de oferta informativa, de prospección o de incitación destinada a promover la prescripción, la dispensación, la venta o el consumo de medicamentos; comprenderá en particular:

- la publicidad de medicamentos destinada al público;
- la publicidad de medicamentos destinada a personas facultadas para prescribirlos o dispensarlos;
- la visita de los visitantes médicos a personas facultadas para prescribir o dispensar medicamentos;
- el suministro de muestras;

⁽¹⁾ DO L 187 de 9.6.1975, p. 23.

- la incitación a prescribir o dispensar medicamentos mediante concesión, oferta o promesa de ventajas, pecuniarias o en especie, excepto cuando su valor intrínseco resulte mínimo;
 - el patrocinio de reuniones promocionales a las que asistan personas facultadas para prescribir o dispensar medicamentos;
 - el patrocinio de congresos científicos en los que participen personas facultadas para prescribir o dispensar medicamentos y, en particular, el hecho de correr a cargo con los gastos de desplazamiento y estancia con motivo de dichos congresos.
2. El presente título no contempla:
- el etiquetado y el prospecto, sujetos a las disposiciones del Título V;
 - la correspondencia, acompañada, en su caso, de cualquier documento no publicitario, necesaria para responder a una pregunta concreta sobre un medicamento en particular;
 - las informaciones concretas y los documentos de referencia relativos, por ejemplo, al cambio de envase, a las advertencias relativas a reacciones adversas en el marco de la farmacovigilancia, a los catálogos de ventas y a las listas de precios siempre que no figure ninguna información sobre el medicamento;
 - la información relativa a la salud humana o a enfermedades de las personas, siempre que no se haga referencia alguna, ni siquiera indirecta, a un medicamento.

Artículo 87

1. Los Estados miembros prohibirán toda publicidad de un medicamento para el que no se haya otorgado una autorización de comercialización de conformidad con el Derecho comunitario.
2. Todos los elementos de la publicidad de un medicamento deberán ajustarse a las informaciones que figuren en el resumen de las características del producto.
3. La publicidad referente a un medicamento:
 - deberá favorecer la utilización racional del mismo, presentándolo de forma objetiva y sin exagerar sus propiedades;
 - no podrá ser engañosa.

Artículo 88

1. Los Estados miembros prohibirán la publicidad destinada al público de los medicamentos:
 - que sólo pueden dispensarse por prescripción facultativa, con arreglo al Título VI;

- que contengan sustancias psicotrópicas o estupefacientes, con arreglo a lo definido en los convenios internacionales, como el Convenio de las Naciones Unidas de 1961 y 1971;
- que no puedan ser objeto de publicidad destinada al público de acuerdo con lo dispuesto en el párrafo segundo del apartado 2.

2. Podrán ser objeto de publicidad destinada al público los medicamentos, que por su composición y objetivo, estén destinados y concebidos para su utilización sin la intervención de un médico que realice el diagnóstico, la prescripción o el seguimiento del tratamiento, en caso necesario tras consultar con el farmacéutico.

Los Estados miembros prohibirán la mención, en la publicidad destinada al público, de indicaciones terapéuticas tales como:

- la tuberculosis,
- las enfermedades de transmisión sexual,
- otras enfermedades infecciosas graves,
- el cáncer y otras enfermedades tumorales,
- el insomnio crónico,
- la diabetes y otras enfermedades del metabolismo.

3. Los Estados miembros podrán prohibir en su territorio la publicidad destinada al público de los medicamentos reembolsables.

4. La prohibición establecida en el apartado 1 no será aplicable a las campañas de vacunación realizadas por la industria y aprobadas por las autoridades competentes de los Estados miembros.

5. La prohibición establecida en el apartado 1 se aplicará sin perjuicio de lo dispuesto en el artículo 14 de la Directiva 89/552/CEE.

6. Los Estados miembros prohibirán la distribución directa de medicamentos al público cuando ésta se realice con fines de promoción por parte de la industria; no obstante, los Estados miembros podrán autorizar esta distribución en casos excepcionales y con otros fines.

Artículo 89

1. Sin perjuicio de lo dispuesto en el artículo 88, cualquier tipo de publicidad de un medicamento que vaya destinada al público deberá:

- a) realizarse de manera tal que resulte evidente el carácter publicitario del mensaje y quede claramente especificado que el producto es un medicamento;
- b) incluir como mínimo:
 - la denominación del medicamento, así como la denominación común cuando el medicamento contenga una única sustancia activa,

- las informaciones indispensables para la utilización correcta del medicamento,
- una invitación expresa y claramente visible a leer detenidamente las instrucciones que figurarán en el prospecto o en el embalaje externo, según el caso.

2. No obstante lo dispuesto en el apartado 1, los Estados miembros podrán disponer que la publicidad de un medicamento destinada al público incluya solamente la denominación del mismo, cuando su único objetivo sea el de recordar dicha denominación.

Artículo 90

La publicidad de un medicamento destinada al público no podrá incluir ningún elemento que:

- a) atribuya a la consulta médica o a la intervención quirúrgica un carácter superfluo, especialmente ofreciendo un diagnóstico o aconsejando un tratamiento por correspondencia;
- b) sugiera que el efecto del medicamento está asegurado, que carece de reacciones adversas o que es superior o igual al de otro tratamiento u otro medicamento;
- c) sugiera que el usuario puede mejorar su salud mediante la utilización del medicamento;
- d) sugiera que la salud del usuario puede verse afectada en caso de no utilización del medicamento; esta prohibición no se aplicará a las campañas de vacunación contempladas en el apartado 4 del artículo 88;
- e) se dirija, exclusiva o principalmente, a niños;
- f) se refiera a una recomendación que hayan formulado científicos, profesionales de la salud o personas que, aunque no sean científicos ni profesionales de la salud, puedan, debido a su notoriedad, incitar al consumo de medicamentos;
- g) equipare el medicamento a un producto alimenticio, a un producto cosmético o a cualquier otro producto de consumo;
- h) sugiera que la seguridad o la eficacia del medicamento se debe a que se trata de una sustancia natural;
- i) pueda inducir, mediante una descripción o representación detallada de la anamnesis, a un falso autodiagnóstico;
- j) se refiera de forma abusiva, alarmante o engañosa a testimonios de curación;

- k) utilice de forma abusiva, alarmante o engañosa, representaciones visuales de las alteraciones del cuerpo humano producidas por enfermedades o lesiones, o de la acción de un medicamento en el cuerpo humano o en partes del mismo;
- l) mencione que el medicamento ha recibido una autorización de comercialización.

Artículo 91

1. Toda publicidad de un medicamento destinada a personas facultadas para prescribirlo o dispensarlo deberá incluir:

- las informaciones esenciales compatibles con el resumen de las características del producto,
- la clasificación del medicamento en materia de dispensación.

Los Estados miembros podrán exigir además que la publicidad incluya el precio de venta o una tarifa indicativa de las distintas presentaciones y las condiciones de reembolso por parte de los organismos de seguridad social.

2. Los Estados miembros podrán establecer que la publicidad de un medicamento destinada a personas facultadas para prescribirlo o dispensarlo pueda, sin perjuicio de lo dispuesto en el apartado 1, incluir solamente la denominación del medicamento, cuando su único objetivo sea el de recordar dicha denominación.

Artículo 92

1. Toda documentación relativa a un medicamento que se comunique en el marco de su promoción ante las personas facultadas para prescribirlo o dispensarlo, deberá incluir al menos las informaciones contempladas en el apartado 1 del artículo 91 y precisar la fecha en la que dicha documentación se haya elaborado o revisado por última vez.

2. Todas las informaciones contenidas en la documentación contemplada en el apartado 1 deberán ser exactas, actuales, comprobables y lo suficientemente completas como para permitir que el destinatario se haga una idea propia del valor terapéutico del medicamento.

3. Las citas, cuadros y otras ilustraciones que se extraigan de revistas médicas o de obras científicas y que se utilicen en la documentación contemplada en el apartado 1 deberán reproducirse fielmente, precisando con exactitud su fuente.

Artículo 93

1. Los visitantes médicos deberán ser formados de manera adecuada por la empresa que les emplee y poseer conocimientos científicos suficientes para dar indicaciones precisas y lo más completas posible sobre los medicamentos que presenten.

2. En cada visita, los visitadores médicos deberán proporcionar a la persona visitada o tener a su disposición, para cada medicamento que presenten, el resumen de las características del producto, complementado, si lo permite la legislación del Estado miembro, con las informaciones sobre el precio y las condiciones de reembolso citadas en el apartado 1 del artículo 91.

3. Los visitadores médicos deberán notificar al servicio científico citado en el apartado 1 del artículo 98 todas las informaciones relativas a la utilización de los medicamentos de cuya promoción se ocupen, indicando especialmente las reacciones adversas que las personas visitadas les comuniquen.

Artículo 94

1. Queda prohibido otorgar, ofrecer o prometer a las personas facultadas para prescribir o dispensar medicamentos y en el marco de la promoción de los mismos frente a dichas personas, primas, ventajas pecuniarias o ventajas en especie, con excepción de aquellas que tengan un valor insignificante y que sean irrelevantes para la práctica de la medicina o la farmacia.

2. La hospitalidad ofrecida en el marco de manifestaciones de promoción de los medicamentos deberá ser siempre moderada en su nivel y subordinada al objetivo principal de la reunión; no podrá ser extensible a personas que no sean profesionales de la salud.

3. Las personas facultadas para prescribir o dispensar medicamentos no podrán solicitar o aceptar ninguno de los incentivos prohibidos en virtud del apartado 1 o contrarios a lo dispuesto en el apartado 2.

4. Las medidas o las prácticas comerciales existentes en los Estados miembros en materia de precios, de márgenes y de descuentos no se verán afectadas por los apartados 1, 2 y 3.

Artículo 95

Las disposiciones del apartado 1 del artículo 94 no supondrán un obstáculo para la hospitalidad ofrecida, directa o indirectamente, en el marco de manifestaciones de carácter exclusivamente profesional y científico; dicha hospitalidad deberá ser siempre moderada en su nivel y subordinada al objetivo principal de la reunión; no podrá ser extensible a personas que no sean profesionales de la salud.

Artículo 96

1. En casos excepcionales podrán ofrecerse muestras gratuitas exclusivamente a las personas facultadas para prescribir, y se hará en las condiciones siguientes:

- a) un número limitado de muestras para cada medicamento por año y persona facultada para la prescripción;
- b) cada suministro de muestras deberá responder a una petición formulada por escrito, fechada y firmada, que proceda del prescriptor;

- c) los que suministren las muestras deberán mantener un sistema adecuado de control y de responsabilidad;
- d) las muestras deberán ser idénticas a la presentación más pequeña del medicamento comercializado;
- e) cada muestra deberá llevar la mención «Muestra médica gratuita — Prohibida su venta», o cualquier otra indicación de significado análogo;
- f) cada muestra deberá ir acompañada de un ejemplar del resumen de las características del producto;
- g) no podrá suministrarse muestra alguna de medicamentos que contengan sustancias psicotrópicas o estupefacientes, con arreglo a lo definido en los convenios internacionales, como el Convenio de las Naciones Unidas de 1961 y 1971.

2. Los Estados miembros podrán imponer mayores restricciones a la distribución de muestras de determinados medicamentos.

Artículo 97

1. Los Estados miembros velarán por la existencia de medios adecuados y eficaces que permitan controlar la publicidad de los medicamentos. Estos medios, que podrán basarse en un sistema de control previo, deberán incluir en cualquier caso disposiciones con arreglo a las cuales las personas u organizaciones que tengan, según la legislación nacional, un interés legítimo en la prohibición de una publicidad incompatible con el presente título puedan interponer una acción judicial contra esta publicidad, o plantear el caso de dicha publicidad ante un órgano administrativo competente para decidir sobre las reclamaciones o para iniciar las correspondientes diligencias judiciales.

2. En el marco de las disposiciones jurídicas a que se refiere el apartado 1, los Estados miembros conferirán a los tribunales o a los órganos administrativos competencias que les faculten, en el caso de que éstos estimen que dichas medidas son necesarias habida cuenta de todos los intereses en juego y, en particular, del interés general:

— a ordenar el cese de una publicidad engañosa o a emprender las acciones pertinentes con vistas a ordenar el cese de dicha publicidad,

o

— a prohibir tal publicidad o a emprender las acciones pertinentes con vistas a ordenar la prohibición de la publicidad engañosa cuando ésta no haya sido todavía dada a conocer al público, pero sea inminente su publicación,

incluso en ausencia de prueba de una pérdida o de un perjuicio real, o de una intención o negligencia por parte del anunciante.

3. Los Estados miembros dispondrán además que las medidas a que se refiere el apartado 2 puedan ser adoptadas en el marco de un procedimiento acelerado bien con efecto provisional, o con efecto definitivo.

Corresponderá a cada Estado miembro determinar cuál de estas dos opciones será la que se adopte.

4. Los Estados miembros podrán otorgar a los tribunales o a los órganos administrativos competencias que les faculten, con vistas a eliminar los efectos persistentes de una publicidad engañosa cuyo cese haya sido ordenado por una decisión definitiva:

- para exigir la publicación de dicha decisión total o parcialmente y en la forma que juzguen adecuada,
- para exigir, además, la publicación de un comunicado rectificativo.

5. Los apartados 1 a 4 no excluyen el control voluntario de la publicidad de medicamentos por parte de organismos de autorregulación y el recurso a tales organismos, si ante los mismos pueden seguirse procedimientos, con independencia de los procedimientos judiciales o administrativos contemplados en el apartado 1.

Artículo 98

1. El titular de la autorización de comercialización del producto deberá crear dentro de su empresa un servicio científico encargado de la información relativa a los medicamentos que ponga en el mercado.

2. El responsable de la comercialización:

- mantendrá a disposición de las autoridades u órganos encargados del control de la publicidad de los productos farmacéuticos, o bien les remitirá un ejemplar de toda publicidad emitida por su empresa, junto con una ficha en la que se indiquen los destinatarios, el modo de difusión y la fecha de la primera difusión;
- se asegurará de que la publicidad farmacéutica que realice su empresa se ajuste a las prescripciones del presente título;
- verificará que los visitantes médicos empleados por su empresa reciben la formación adecuada y respetan las obligaciones que les incumben en virtud de los apartados 2 y 3 del artículo 93;
- proporcionará a las autoridades u órganos encargados del control de la publicidad farmacéutica la información y la ayuda que éstos requieran en el ejercicio de sus competencias;
- velará para que las decisiones adoptadas por las autoridades u órganos encargados del control de la publicidad farmacéutica se respeten inmediata e íntegramente.

Artículo 99

Los Estados miembros adoptarán las medidas necesarias para garantizar la total aplicación de todas las disposiciones del pre-

sente título y, en especial, determinarán las sanciones que se deberán imponer en caso de infracción de las disposiciones adoptadas en virtud del presente título.

Artículo 100

La publicidad de los medicamentos homeopáticos contemplados en el apartado 2 del artículo 13 y en el apartado 1 del artículo 14 se atendrá a las disposiciones del presente título, salvo el apartado 1 del artículo 87.

No obstante, en la publicidad de dichos medicamentos sólo podrá utilizarse la información contemplada en el apartado 1 del artículo 69.

Además, cada Estado miembro podrá prohibir en su territorio toda publicidad de los medicamentos homeopáticos contemplados en el apartado 2 del artículo 13 y en el apartado 1 del artículo 14.

TÍTULO IX

FARMACOVIGILANCIA

Artículo 101

Los Estados miembros adoptarán todas las medidas apropiadas para fomentar que los médicos y demás profesionales de los servicios sanitarios informen a la autoridad competente sobre cualquier presunta reacción adversa.

Los Estados miembros podrán obligar a los médicos y otros profesionales sanitarios a cumplir requisitos específicos por lo que respecta a la notificación de presuntas reacciones adversas graves o inesperadas, especialmente cuando la notificación constituya una condición para la concesión de una autorización de comercialización.

Artículo 102

Para asegurar la adopción de decisiones normativas adecuadas con respecto a los medicamentos autorizados en la Comunidad, teniendo en cuenta la información obtenida sobre reacciones adversas a los medicamentos en condiciones normales de empleo, los Estados miembros establecerán un sistema de farmacovigilancia para reunir información útil para la supervisión de medicamentos, y en particular acerca de las reacciones adversas a los medicamentos en los seres humanos, y para efectuar la evaluación científica de esa información.

Dicha información deberá estar relacionada con los datos relativos al consumo de los medicamentos.

Este sistema tendrá igualmente en cuenta cualquier información relativa al uso indebido y al abuso de los medicamentos que pueda repercutir sobre la evaluación de sus beneficios y riesgos.

Artículo 103

El titular de la autorización de comercialización tendrá a su disposición, de manera permanente y continua, a una persona que posea las cualificaciones apropiadas, responsable en materia de farmacovigilancia.

Esta persona cualificada estará encargada de:

- a) establecer y mantener un sistema para recopilar y tratar, con el fin de que sea accesible al menos en un lugar preciso, la información sobre todas las presuntas reacciones adversas comunicadas al personal de la empresa y a los visitantes médicos;
- b) preparar y presentar a las autoridades competentes los informes a que se refiere el artículo 104, en la forma exigida por dichas autoridades, de conformidad con las orientaciones a que se refiere el apartado 1 del artículo 106;
- c) asegurar que se dé una respuesta rápida y completa a toda solicitud de información complementaria de las autoridades competentes, necesaria para la evaluación de los beneficios y riesgos de un medicamento, incluida la información relativa al volumen de ventas o de prescripciones del medicamento de que se trate;
- d) facilitar a las autoridades competentes cualquier otra información de interés para la evaluación de los beneficios y riesgos asociados a un medicamento, en particular la información relativa a estudios de seguridad posteriores a la autorización.

Artículo 104

1. El titular de la autorización de comercialización estará obligado a conservar informes detallados de todas las presuntas reacciones adversas que se produzcan en el interior de la Comunidad o en un tercer país.

2. El titular de la autorización de comercialización estará obligado a registrar y a notificar inmediatamente a la autoridad competente del Estado miembro en cuyo territorio se haya producido el incidente, y a más tardar dentro de los 15 días naturales siguientes a la recepción de la información, todas las presuntas reacciones adversas graves que le hayan sido comunicadas por profesionales sanitarios.

3. El titular de la autorización de comercialización estará obligado a registrar y a notificar inmediatamente a la autoridad competente del Estado miembro en cuyo territorio se haya producido el incidente, y a más tardar dentro de los 15 días naturales siguientes a la recepción de la información, cualquier otra presunta reacción adversa grave que responda a los criterios de notificación con arreglo a las orientaciones a que se refiere el apartado 1 del artículo 106 de la que pueda presumirse razonablemente que tenga conocimiento.

4. El titular de la autorización de comercialización garantizará que todas las presuntas reacciones adversas graves inesperadas que se produzcan en el territorio de un tercer país, de las que tengan conocimiento a través de un profesional de los servicios sanitarios, sean notificadas inmediatamente de conformidad con las orientaciones a que se refiere el apartado 1 del artículo 106, de manera que estén a disposición de la Agencia y de las autoridades competentes de los Estados miembros en los que está autorizado el medicamento, y a más tardar dentro de los 15 días naturales siguientes a la recepción de la información.

5. En el caso de los medicamentos que entren dentro del ámbito de aplicación de la Directiva 87/22/CEE, o que se

hayan beneficiado de los procedimientos de reconocimiento mutuo previstos en los artículos 17 y 18 de la presente Directiva, o en el apartado 4 del artículo 28 de la presente Directiva, o que hayan sido objeto de los procedimientos previstos en los artículos 32, 33 y 34 de la presente Directiva, el titular de la autorización de comercialización deberá garantizar además que todas las presuntas reacciones adversas graves producidas en la Comunidad se notifiquen en un formato y con una periodicidad acordados con el Estado miembro de referencia, o con una autoridad competente que actúe como Estado miembro de referencia, de manera que sean accesibles al Estado miembro de referencia.

6. Salvo que se hayan establecido otros requisitos como condición al conceder la autorización de comercialización, o con posterioridad, con arreglo a las orientaciones a que se refiere el apartado 1 del artículo 106, las notificaciones de todas las reacciones adversas deberán presentarse a la autoridad competente en forma de informe periódico de actualizado en materia de seguridad, bien inmediatamente cuando ésta lo solicite o bien a intervalos regulares con la siguiente periodicidad: semestralmente durante los dos primeros años siguientes a la autorización, anualmente durante los dos años siguientes y una vez en el momento de producirse la primera renovación. A partir de ese momento, los informes periódicos actualizados en materia de seguridad se presentarán a intervalos de cinco años, junto con la solicitud de renovación de la autorización. Los informes periódicos actualizados en materia de seguridad deberán incluir una evaluación científica de los beneficios y riesgos asociados al medicamento.

7. Tras la concesión de una autorización de comercialización, su titular podrá solicitar la modificación de la periodicidad contemplada en el presente artículo con arreglo al procedimiento establecido por el Reglamento (CE) nº 541/95 de la Comisión ⁽¹⁾.

Artículo 105

1. La Agencia, en colaboración con los Estados miembros y la Comisión, establecerá una red de proceso de datos a fin de facilitar el intercambio de información sobre farmacovigilancia relativa a los medicamentos comercializados en la Comunidad, y que permita que todas las autoridades competentes compartan la información al mismo tiempo.

2. Haciendo uso de la red prevista en el apartado 1, los Estados miembros velarán por que las notificaciones sobre presuntas reacciones adversas graves que se hayan producido en su territorio sean transmitidas a la Agencia y a los demás Estados miembros inmediatamente, y a más tardar dentro de los 15 días naturales siguientes a su notificación.

3. Los Estados miembros velarán por que se pongan inmediatamente a disposición del titular de la autorización de comercialización, y a más tardar dentro de los 15 días naturales siguientes a su notificación, las notificaciones sobre las presuntas reacciones adversas graves que se hayan producido en su territorio.

⁽¹⁾ DO L 55 de 11.3.1995, p. 7. Reglamento modificado por el Reglamento (CE) nº 1146/98 (DO L 159 de 3.6.1998, p. 31).

Artículo 106

1. A fin de facilitar el intercambio de información acerca de la farmacovigilancia en la Comunidad, la Comisión elaborará, previa consulta a la Agencia, a los Estados miembros y a las partes interesadas, orientaciones sobre recopilación, verificación y presentación de informes sobre reacciones adversas, incluyendo los requisitos técnicos en materia de intercambio electrónico de información sobre farmacovigilancia de conformidad con las disposiciones acordadas internacionalmente y publicarán una referencia a una terminología médica internacionalmente aceptada.

Dichas orientaciones se publicarán en el volumen 9 de las Normas sobre medicamentos de la Comunidad Europea y tendrán en cuenta los trabajos de armonización internacional llevados a cabo en el ámbito de la farmacovigilancia.

2. A efectos de la interpretación de las definiciones previstas en los puntos 11 a 16 del artículo 1 y de los principios contenidos en el presente título, el titular de la autorización de comercialización y las autoridades competentes se remitirán a las orientaciones contempladas en el apartado 1.

Artículo 107

1. Si, como resultado de la evaluación de los datos sobre farmacovigilancia, un Estado miembro considera que una autorización previa a la comercialización debe suspenderse, retirarse o modificarse de conformidad con las orientaciones a que se refiere el apartado 1 del artículo 106, informará inmediatamente de ello a la Agencia, a los demás Estados miembros y al titular de la autorización de comercialización.

2. En casos de urgencia, el Estado miembro de que se trate podrá suspender la autorización de comercialización de un medicamento, siempre que informe de ello a la Agencia, a la Comisión y a los demás Estados miembros, a más tardar el primer día hábil siguiente.

Artículo 108

Cualquier modificación que resulte necesaria para actualizar las disposiciones de los artículos 101 a 107 para tomar en consideración el progreso científico y técnico se adoptará de conformidad con el procedimiento establecido en el apartado 2 del artículo 121.

TÍTULO X

**DISPOSICIONES PARTICULARES RELATIVAS A LOS
MEDICAMENTOS DERIVADOS DE LA SANGRE
Y DEL PLASMA HUMANOS**

Artículo 109

1. En lo que concierne a la utilización de sangre o plasma humanos en tanto que materias primas para la fabricación de medicamentos, los Estados miembros adoptarán las medidas necesarias para evitar la transmisión de enfermedades infecciosas. En la medida en que esto esté cubierto por las modificaciones previstas en el apartado 1 del artículo 121, además de la aplicación de las monografías de la Farmacopea europea concerniente a la sangre y plasma, estas medidas comprenderán

las recomendadas por el Consejo de Europa y la Organización Mundial de la Salud en lo que respecta particularmente a la selección y comprobación de los donantes de sangre y plasma.

2. Los Estados miembros tomarán todas las medidas útiles para que los donantes y los centros de extracción de la sangre y del plasma humanos sean siempre claramente identificables.

3. Además deberán asegurarse todas las garantías de seguridad mencionadas en los apartados 1 y 2 para la importación de sangre y plasma humanos proveniente de terceros países.

Artículo 110

Los Estados miembros adoptarán todas las medidas necesarias para promover el autoabastecimiento de la Comunidad de sangre o plasma humanos. A este respecto, deben estimularse las donaciones de sangre o de plasma voluntarias y no remuneradas y adoptarán todas las medidas necesarias para el desarrollo de la producción y de la utilización de medicamentos derivados de sangre o plasma humanos procedentes de donaciones voluntarias y no remuneradas. Comunicarán las medidas adoptadas a la Comisión.

TÍTULO XI

VIGILANCIA Y SANCIONES

Artículo 111

1. La autoridad competente del Estado miembro en cuestión se cerciorará, mediante inspecciones reiteradas, de que se cumplan las prescripciones legales relativas a los medicamentos.

Estas inspecciones serán efectuadas por agentes de la autoridad competente que deberán estar facultados para:

- proceder a inspeccionar los establecimientos fabriles y comerciales, así como los laboratorios encargados, por el titular de la autorización de fabricación, de efectuar controles en virtud del artículo 20;
- tomar muestras;
- informarse de todos los documentos relacionados con el objeto de las inspecciones, sin perjuicio de las disposiciones en vigor en los Estados miembros a 21 de mayo de 1975, que limitan esta facultad en lo relativo a la descripción del modo de preparación.

2. Los Estados miembros se encargarán de que los procedimientos de fabricación seguidos para fabricar productos farmacéuticos inmunológicos estén validados adecuadamente y garanticen de forma continuada la conformidad de los lotes.

3. Al término de cada una de las inspecciones mencionadas en el apartado 1, los agentes de las autoridades competentes harán un informe sobre el cumplimiento, por parte del fabri-

cante, de los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación que establece el artículo 47. El contenido de dicho informe será comunicado al fabricante objeto de la inspección.

Artículo 112

Los Estados miembros adoptarán todas las disposiciones adecuadas para que el titular de la autorización de comercialización y, en su caso, el titular de la autorización de fabricación, justifiquen la realización de los controles llevados a cabo sobre el medicamento y/o sobre los componentes y productos intermedios de la fabricación, según los métodos tenidos en cuenta para la autorización de comercialización mencionados en la letra h) del apartado 3 del artículo 8.

Artículo 113

A efectos de la aplicación del artículo 112, los Estados miembros podrán exigir que los fabricantes de medicamentos inmunológicos o medicamentos derivados de sangre o plasma humanos sometan a la autoridad competente copia de todos los informes de control firmados por la persona cualificada con arreglo al artículo 51.

Artículo 114

1. Cuando lo considere necesario para el interés de la salud pública, un Estado miembro podrá exigir que el titular de la autorización de comercialización:

- de vacunas vivas,
- de medicamentos inmunológicos utilizados para la inmunización primaria de niños o de otros grupos de riesgo,
- de medicamentos inmunológicos utilizados en programas de inmunización de salud pública,
- o de medicamentos inmunológicos nuevos o fabricados con técnicas nuevas o modificadas, o que presenten un carácter de novedad para un fabricante determinado, y ello durante un período transitorio fijado normalmente en la autorización de comercialización,

someta al control de un laboratorio estatal o un laboratorio destinado a dicho efecto muestras de cada lote del producto a granel y/o medicamento, antes de su comercialización, a menos que, en el caso de un lote fabricado en otro Estado miembro, la autoridad competente de dicho Estado miembro haya examinado ya el lote en cuestión y lo haya declarado conforme con las especificaciones aprobadas. Los Estados miembros velarán porque dicho examen se concluya en los 60 días a partir de la recepción de las muestras.

2. Cuando, por razones de salud pública, la legislación de un Estado miembro lo prevea, las autoridades competentes podrán exigir al titular de la autorización de comercialización de medicamentos derivados de sangre o plasma humanos la presentación ante las autoridades competentes de muestras de cada uno de los lotes del producto a granel y/o acabado para

su examen por un laboratorio estatal o un laboratorio designado a tal fin antes de su puesta en circulación a no ser que las autoridades competentes de otro Estado miembro hayan examinado previamente el lote correspondiente y hayan declarado que cumple las especificaciones aprobadas. Los Estados miembros se encargarán de que dicho examen se realice en el plazo de sesenta días a partir de la recepción de las muestras.

Artículo 115

Los Estados miembros se encargarán de que los procedimientos de fabricación seguidos para elaborar un medicamento derivado de sangre o plasma humanos estén validados adecuadamente, proporcionen homogeneidad entre lotes y garanticen, en la medida en que lo permita el estado de la técnica, la ausencia de contaminación vírica específica. Para ello, el fabricante deberá comunicar a las autoridades competentes el método que utiliza para reducir o eliminar los virus patógenos que puedan transmitirse por los medicamentos derivados de sangre o plasma humanos. Las autoridades competentes podrán enviar muestras del producto a granel y/o medicamento para su estudio en un laboratorio estatal o en un laboratorio designado a este efecto, bien durante el examen de la solicitud con arreglo al artículo 19 o bien después de haber concedido la autorización de comercialización.

Artículo 116

Las autoridades competentes de los Estados miembros suspenderán o retirarán la autorización de comercialización cuando el medicamento resulte ser nocivo en las condiciones normales de empleo, cuando carezca de efectos terapéuticos o finalmente cuando no posea la composición cualitativa y cuantitativa declarada. El medicamento carece de efectos terapéuticos cuando se pruebe que mediante él no se pueden obtener resultados terapéuticos.

La autorización será igualmente suspendida o retirada cuando se reconociera que las informaciones que figuren en el expediente en virtud del artículo 8, del apartado 1 del artículo 10 y del artículo 11 sean erróneas o no hayan sido modificadas de conformidad con el artículo 23, o cuando los controles contemplados en el artículo 112 no hayan sido efectuados.

Artículo 117

1. Sin perjuicio de las medidas previstas en el artículo 116, los Estados miembros adoptarán todas las disposiciones adecuadas para que la dispensación del medicamento sea prohibida y dicho medicamento sea retirado del mercado cuando:

- a) resulte que el medicamento sea nocivo en las condiciones normales de empleo,
 - o
- b) falte el efecto terapéutico del medicamento,
 - o
- c) el medicamento no tenga la composición cualitativa y cuantitativa declarada,
 - o

d) no hayan sido efectuados los controles sobre el medicamento producto acabado y/o sobre los componentes y productos intermedios de la fabricación, o cuando cualquier otra exigencia u obligación relativa al otorgamiento de la autorización de fabricación no fuera observada.

2. La autoridad competente podrá limitar la prohibición de dispensación y la retirada del mercado a los únicos lotes de fabricación que fueran objeto de discusión.

Artículo 118

1. La autoridad competente suspenderá o retirará la autorización de fabricación para una categoría de preparados o para el conjunto de éstos cuando una de las exigencias previstas en el artículo 41 no fuera observada.

2. La autoridad competente, además de las medidas previstas en el artículo 117, podrá suspender la fabricación o importación de medicamentos procedentes de terceros países, o bien suspender o retirar la autorización de fabricación, para una categoría de preparados o para el conjunto de éstos en caso de incumplimiento de los artículos 42, 46, 51 y 112.

Artículo 119

Las disposiciones del presente título se aplicarán a los medicamentos homeopáticos, sin perjuicio de lo dispuesto en el apartado 3 del artículo 14.

TÍTULO XII

COMITÉ PERMANENTE

Artículo 120

Las modificaciones que sean necesarias para adaptar el Anexo I al progreso científico y técnico se adoptarán con arreglo al procedimiento previsto en el apartado 2 del artículo 121.

Artículo 121

1. La Comisión estará asistida por un Comité permanente de medicamentos para uso humano para la adaptación al progreso técnico de las directivas dirigidas a la supresión de los obstáculos técnicos en los intercambios en el sector de los medicamentos (denominado en lo sucesivo «Comité permanente»).

2. En los casos en que se haga referencia al presente apartado, serán de aplicación los artículos 5 y 7 de la Decisión 1999/468/CE, observando lo dispuesto en su artículo 8.

El plazo contemplado en el apartado 6 del artículo 5 de la Decisión 1999/468/CE queda fijado en tres meses.

3. El Comité permanente aprobará su reglamento interno.

TÍTULO XIII

DISPOSICIONES GENERALES

Artículo 122

Los Estados miembros adoptarán todas las disposiciones adecuadas para que las autoridades competentes interesadas se comuniquen mutuamente las informaciones que procedan para garantizar la observancia de las exigencias requeridas para la autorización de fabricación o para la autorización de comercialización.

Tras una solicitud razonada, los Estados miembros comunicarán inmediatamente a las autoridades competentes de otro Estado miembro los informes contemplados en el apartado 3 del artículo 111. Si a la vista de los informes, el Estado miembro destinatario de los informes considera que no puede aceptar las conclusiones adoptadas por las autoridades competentes del Estado miembro en el que se ha elaborado el informe, lo comunicará a las autoridades competentes correspondientes exponiendo sus motivos y podrá solicitar información suplementaria. Los Estados miembros en cuestión se esforzarán por llegar a un acuerdo. Si fuese necesario, en caso de divergencias graves, la Comisión será informada por uno de los Estados miembros implicados.

Artículo 123

1. Cada Estado miembro adoptará todas las disposiciones adecuadas para que sean inmediatamente puestas en conocimiento de la Agencia las decisiones de autorización, de comercialización, de denegación o retirada de autorización de comercialización, de anulación de la decisión de denegación o retirada de autorización de comercialización, de prohibición de venta, de retirada del mercado, así como los motivos que las justifiquen.

2. El titular de la autorización de comercialización deberá notificar inmediatamente a los Estados miembros afectados cualquier acción que emprendiere para suspender la comercialización o retirar el medicamento del mercado, indicando las razones de esta acción, cuando ésta se refiera a la eficacia del medicamento o a la protección de la salud pública. Los Estados miembros velarán por que esta información se ponga en conocimiento de la Agencia.

3. Los Estados miembros tomarán las medidas necesarias para que se comunique sin demora a la Organización Mundial de la Salud una adecuada información relativa a las acciones emprendidas de conformidad con los apartados 1 y 2 que pudieren afectar a la protección de la salud pública en países terceros, remitiendo una copia de ello a la Agencia.

4. La Comisión publicará cada año una lista de los medicamentos prohibidos en la Comunidad.

Artículo 124

Los Estados miembros se comunicarán mutuamente toda la información necesaria para garantizar la calidad e inocuidad de los medicamentos homeopáticos fabricados y comercializados en la Comunidad y, en especial, la información mencionada en los artículos 122 y 123.

Artículo 125

Toda decisión de las autoridades competentes de los Estados miembros contemplada en la presente Directiva deberá justificarse de forma precisa.

Se notificará al interesado indicándole los recursos establecidos por la legislación vigente, así como el plazo en el que el recurso pueda presentarse.

Los Estados miembros publicarán en sus respectivos Diarios Oficiales las autorizaciones de comercialización y las decisiones de revocación.

Artículo 126

La autorización de comercialización sólo podrá denegarse, suspenderse o retirarse por alguna de las causas que se enumeran en la presente Directiva.

Toda decisión de suspensión de fabricación o de importación de medicamentos procedentes de terceros países, así como de prohibición de venta y de retirada de un medicamento del mercado, sólo podrá tomarse por las razones enumeradas en los artículos 117 y 118.

Artículo 127

1. A solicitud de un fabricante, de un exportador o de las autoridades de un país tercero importador, los Estados miembros certificarán que un fabricante de medicamentos está en posesión de la autorización de fabricación. Al expedir estos certificados los Estados miembros respetarán las condiciones siguientes:

- a) Tendrán en cuenta las disposiciones administrativas vigentes de la Organización Mundial de la Salud.

- b) Adjuntarán a los medicamentos destinados a la exportación, ya autorizados en su territorio, el resumen de las características del producto, en la forma aprobada de conformidad con el artículo 21.

2. Cuando el fabricante no esté en posesión de una autorización de comercialización en el país de origen, presentará a las autoridades competentes para establecer el certificado contemplado en el apartado 1 una declaración en la que se expliquen las razones por las que no dispone de dicha autorización.

TÍTULO XIV

DISPOSICIONES FINALES

Artículo 128

Quedan derogadas las Directivas 65/65/CEE, 75/318/CEE, 75/319/CEE, 89/342/CEE, 89/343/CEE, 89/381/CEE, 92/25/CEE, 92/26/CEE, 92/27/CEE, 92/28/CEE y 92/73/CEE, tal y como han sido modificadas por las Directivas que figuran en la parte A del Anexo II, sin perjuicio de las obligaciones de los Estados miembros en cuanto a los plazos de transposición que figuran en la parte B del Anexo II.

Las referencias hechas a las directivas derogadas se entenderán hechas a la presente Directiva, con arreglo al cuadro de correspondencias que figura en el Anexo III.

Artículo 129

La presente Directiva entrará en vigor el vigésimo día siguiente al de su publicación en el *Diario Oficial de las Comunidades Europeas*.

Artículo 130

Los destinatarios de la presente Directiva son los Estados miembros.

Hecho en Bruselas, el 6 de noviembre de 2001.

Por el Parlamento Europeo

La Presidenta

N. FONTAINE

Por el Consejo

El Presidente

D. REYNERS

ANEXO I

NORMAS Y PROTOCOLOS ANALÍTICOS, TÓXICO-FARMACOLÓGICOS Y CLÍNICOS EN MATERIA DE ENSAYOS DE MEDICAMENTOS

INTRODUCCIÓN

Los datos y documentos que acompañen a las solicitudes de autorización de comercialización de conformidad con el artículo 8 y el apartado 1 del artículo 10 se presentarán en cuatro partes, respetando los requisitos que se exponen en el presente Anexo y teniendo en cuenta las directrices publicadas por la Comisión en el volumen 2 *Nota explicativa para los solicitantes de autorizaciones de comercialización de medicamentos de uso humano en los Estados miembros de la Comunidad Europea de las Normas sobre medicamentos de uso humano de la Comunidad Europea*.

Al confeccionar el expediente para la solicitud de autorización de comercialización, los solicitantes deberán tener en cuenta las directrices comunitarias sobre la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos, publicadas por la Comisión en el volumen 3 de las *Normas sobre medicamentos de uso humano de la Comunidad Europea* y en sus suplementos, *Directrices sobre la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos de uso humano*.

En la solicitud deberá incluirse toda la información útil para la evaluación del medicamento, tanto si resulta favorable al producto como si no. En particular, se proporcionarán todos los datos pertinentes sobre toda prueba o ensayo, farmacológico o clínico, incompleto o abandonado en relación con el medicamento. Por otra parte, a fin de hacer un seguimiento de la evaluación de riesgos y beneficios después de haberse concedido la autorización de comercialización, deberán enviarse a las autoridades competentes todas las modificaciones que se hayan producido en los datos del expediente, toda nueva información que no figure en la solicitud original y todos los informes de farmacovigilancia.

El presente Anexo contiene secciones de carácter general, cuyas disposiciones se aplican a todas las categorías de medicamentos, a las que se añaden secciones que definen disposiciones especiales adicionales aplicables a los radiofármacos y a los medicamentos biológicos, como los medicamentos inmunológicos y los medicamentos derivados de la sangre y el plasma humanos. Las disposiciones especiales adicionales para medicamentos biológicos se aplicarán también a los medicamentos obtenidos mediante los procedimientos mencionados en la parte A y en el primer guión de la parte B del Anexo del Reglamento (CEE) n° 2309/93 del Consejo.

Los Estados miembros velarán también por que todas las experiencias sobre animales se lleven a cabo de conformidad con la Directiva 86/609/CEE del Consejo, de 24 de noviembre de 1986, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros respecto a la protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos ⁽¹⁾.

PRIMERA PARTE

RESUMEN DEL EXPEDIENTE**A. Datos administrativos**

El medicamento objeto de la solicitud deberá identificarse por su nombre y el nombre de la sustancia o sustancias activas junto con la forma farmacéutica, el modo de administración, la dosificación y la presentación final, incluido el envase.

Se hará constar el nombre y domicilio del solicitante, junto con el nombre y domicilio de los fabricantes y los locales implicados en las distintas fases de la producción (incluido el fabricante del producto terminado y el fabricante o los fabricantes de la sustancia o sustancias activas) así como, cuando proceda, el nombre y domicilio del importador.

El solicitante comunicará el número de volúmenes de documentación que envía en apoyo de la solicitud e indicará, en su caso, las muestras que adjunta.

Se adjuntarán a los datos administrativos copias de la autorización de fabricación como se exige en el artículo 40, la lista de los países en los que se haya concedido la autorización, copias de todos los resúmenes de las características del producto de acuerdo con el artículo 11, aprobados por los Estados miembros, y la lista de los países donde se haya presentado la solicitud.

B. Resumen de las características del producto

El solicitante propondrá un resumen de las características del producto de conformidad con el artículo 11.

⁽¹⁾ DO L 358 de 18.12.1986, p. 1.

Además, el solicitante deberá proporcionar muestras o maquetas del envase, las etiquetas y los prospectos del medicamento de que se trate.

C. Informes de expertos

De conformidad con el apartado 2 del artículo 12, las partes farmacológicas, farmacotoxicológica y clínica del expediente completo deberán contener cada una un informe del experto.

El informe del experto consistirá en una evaluación crítica de la calidad del producto y de los estudios realizados en animales y seres humanos, y deberá poner de manifiesto todos los datos pertinentes para la evaluación. Deberá estar redactado de modo que el lector pueda comprender las propiedades, calidad, especificaciones propuestas y métodos de control, seguridad, eficacia, ventajas e inconvenientes del producto.

Todos los datos importantes se resumirán en un apéndice al informe del experto, incluyendo, siempre que sea posible, tablas y gráficos. El informe del experto y los resúmenes contendrán referencias cruzadas precisas a la información que figura en la documentación principal.

Cada informe de experto será elaborado por una persona con la debida formación y experiencia. El experto lo firmará y fechará; se adjuntará al informe una breve reseña sobre la titulación, formación y experiencia profesional del experto. Se hará constar la relación profesional que guarda el experto con el solicitante.

SEGUNDA PARTE

PRUEBAS QUÍMICAS, FARMACÉUTICAS Y BIOLÓGICAS DE LOS MEDICAMENTOS

Todos los procedimientos analíticos estarán en consonancia con los avances científicos más recientes, y se tratará de procedimientos validados; se proporcionarán los resultados de los estudios de validación.

Todos los procedimientos analíticos deberán describirse de forma detallada, con objeto de que puedan reproducirse en las pruebas de control que se efectúen a solicitud de las autoridades competentes; deberá asimismo describirse con el necesario detalle todo aparato o equipo especial que pueda utilizarse, acompañando la descripción, cuando sea posible, con esquemas. La fórmula de los reactivos 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.

A. Composición cualitativa y cuantitativa de los componentes

Los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización según lo dispuesto en la letra c) del apartado 3 del artículo 8 se presentarán con arreglo a las siguientes disposiciones.

1. Composición cualitativa

1.1. Se entenderá por «composición cualitativa» de todos los componentes del medicamento, la designación o descripción:

- de la sustancia o sustancias activas,
- del componente o componentes del excipiente, cualquiera que sea su naturaleza o la cantidad utilizada, incluyendo los colorantes, conservantes, adyuvantes, estabilizadores, espesantes, emulsionantes, correctores del sabor, aromatizantes, etc.,
- de los componentes de la cobertura exterior de los medicamentos (cápsulas, cápsulas de gelatina, supositorios, etc.) que vayan a ser ingeridos o administrados al paciente de otra forma.

Estas indicaciones deberán complementarse con toda información útil sobre el envase y, en su caso, la manera de abrirlo o cerrarlo, y deberán también describirse detalladamente los dispositivos que se emplearán para utilizar o administrar el medicamento y que se suministrarán junto con él.

1.2. Cuando se trate de equipos reactivos que deban ser marcados radiactivamente tras el suministro por el fabricante, se considerará que la sustancia activa es aquella parte de la formulación cuyo propósito es transportar o unirse al radionúclido. Se harán constar los pormenores de la fuente de radionúclidos. Además, se indicará cualquier compuesto esencial para el marcaje radiactivo.

En un generador, tanto los radionúclidos padre como hijo se considerarán sustancias activas.

2. Sin perjuicio de lo dispuesto en la letra c) del apartado 3 del artículo 8, se entenderá por «terminología usual» que debe ser empleada para la designación de los componentes del medicamento:
- cuando se trate de productos que figuren en la Farmacopea europea o, en su defecto, en la farmacopea nacional de cada Estado miembro, la denominación principal recogida en el encabezamiento de la correspondiente monografía con referencia a la farmacopea de que se trate;
 - para los restantes productos, la denominación común internacional recomendada por la Organización Mundial de la Salud, que podrá ir acompañada de otra denominación común o, en su defecto, de la denominación científica exacta; los productos que carezcan de denominación común internacional o de denominación científica exacta se designarán mediante referencia a su origen y al modo de obtención, completándose estos datos con cualquier otra observación de utilidad, si ello fuere necesario;
 - para las materias colorantes, la designación por el indicativo «E» atribuido mediante la Directiva 78/25/CEE del Consejo, de 12 de diciembre de 1977, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros referentes a las materias que pueden añadirse a los medicamentos para su coloración ⁽¹⁾.

3. Composición cuantitativa

- 3.1. Para proporcionar la «composición cuantitativa» de todas las sustancias activas del medicamento, 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 sustancia activa.

Las unidades de actividad biológica se emplearán en las sustancias que no pueden definirse en términos químicos. Cuando la Organización Mundial de la Salud haya definido una unidad de actividad biológica, es ésta la que deberá usarse. 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.

Siempre que sea posible, se indicará la actividad biológica por unidad de masa.

Se expresará también, como información adicional:

- en el caso de inyectables, la masa o las unidades de actividad biológica de cada sustancia activa contenida en el recipiente unitario, teniendo en cuenta, si es necesario, el volumen utilizable del producto tras la reconstitución;
 - en los medicamentos que se administren en forma de gotas, la masa o las unidades de actividad biológica de cada sustancia activa contenida en el número de gotas correspondientes a un miligramo o a un gramo de preparación;
 - cuando se trate de jarabes, emulsiones, granulados o cualquier otra presentación farmacéutica que se administre en dosis, la masa o las unidades de actividad biológica de cada sustancia activa por dosis.
- 3.2. Las sustancias activas presentes en forma de compuestos o derivados se designarán cuantitativamente por su masa total y, si fuera necesario o procedente, por la masa de la fracción o fracciones activas de la molécula.
- 3.3. Si se trata de medicamentos que contienen una sustancia activa en relación con la cual se curse por primera vez, en cualquier Estado miembro, una solicitud de autorización de comercialización, la composición cuantitativa de una sustancia activa que sea una sal o un hidrato se expresará sistemáticamente en términos de masa de la fracción o fracciones activas en la molécula. En todos los medicamentos autorizados subsiguientemente en los Estados miembros se indicará la composición cuantitativa del mismo modo para la misma sustancia activa.
- 3.4. La composición cuantitativa de los alérgenos se expresarán en unidades de actividad biológica, salvo cuando se trate de alérgenos bien definidos, en cuyo caso la concentración podrá expresarse en masa/unidad de volumen.
- 3.5. El requisito de expresar el contenido en sustancias activas en términos de masa de las fracciones activas, como se ha indicado en el punto 3.3, no es obligatorio para los radiofármacos. Cuando se trate de radionúclidos, la radiactividad se expresará en bequerelios, fijando la fecha y, si fuera necesario, la hora, haciendo referencia al huso horario. Deberá indicarse el tipo de radiación.

4. Desarrollo farmacéutico

- 4.1. Se explicará la elección de la composición, los componentes y el recipiente, así como la función prevista de los excipientes en el producto acabado. Esta explicación se justificará con datos científicos relativos al desarrollo galénico. Deberá indicarse la sobredosificación en la fabricación y se dará una justificación de ello.

⁽¹⁾ DO L 11 de 14.1.1978, p. 18. Directiva cuya última modificación la constituye el Acta de adhesión de 1985.

- 4.2. En el caso de radiofármacos, deberá incluirse una reseña sobre la pureza química o radioquímica y su relación con la biodistribución.

B. Descripción del método de fabricación

1. La descripción del método de fabricación que, conforme a lo establecido en la letra d) del apartado 3 del artículo 8, deberá acompañar a la solicitud de autorización se redactará de forma que ofrezca una idea clara del carácter de las operaciones efectuadas.

Con este fin, dicha descripción deberá incluir, como mínimo:

- una referencia a las diferentes fases del proceso de fabricación, que permita apreciar si los procedimientos utilizados para producir la presentación farmacéutica han podido provocar una alteración de los componentes;
 - en caso de fabricación en serie, información completa sobre las garantías de homogeneidad del producto acabado;
 - la fórmula real de fabricación, con indicación cuantitativa de todas las sustancias que se hayan utilizado, pudiéndose no obstante indicar las cantidades del excipiente de forma aproximada, en la medida en que la presentación farmacéutica lo exija; se hará mención de las sustancias que desaparezcan en el transcurso del proceso de fabricación; deberá indicarse y justificarse toda sobredosificación en la fabricación;
 - la indicación de aquellas fases del proceso de fabricación en las que se hayan efectuado tomas de muestras con objeto de llevar a cabo análisis de control, cuando de otros datos que aparezcan en los documentos adjuntos a la solicitud de autorización se desprenda que dichos análisis son necesarios para el control de calidad del producto acabado;
 - estudios experimentales de validación del procedimiento de fabricación cuando éste sea poco habitual o sea de importancia decisiva para el producto;
 - en el caso de medicamentos estériles, los pormenores de los procedimientos asépticos o los procesos de esterilización que se empleen.
2. En el caso de los equipos reactivos radiofarmacéuticos (kits), en la descripción del método de fabricación deberán figurar también datos sobre la fabricación del equipo y sobre el tratamiento final recomendado para producir el medicamento radiactivo.

En el caso de los radionúclidos, se comentarán las reacciones nucleares que intervengan.

C. Control de los materiales de partida

1. A los efectos de la presente sección, se entenderá por «materiales de partida» todos los componentes del medicamento y, si fuera necesario, del envase, tal y como se establece en el punto 1 de la sección A.

En el caso de:

- una sustancia activa que no esté descrita en la Farmacopea europea ni en la farmacopea de un Estado miembro, o de
- una sustancia activa descrita en la Farmacopea europea o en la farmacopea de un Estado miembro, si se prepara siguiendo un método que pueda dejar impurezas no mencionadas en la monografía de la farmacopea, y cuya calidad no pueda ser controlada convenientemente por esta monografía,

que haya sido fabricada por una persona distinta del solicitante, este último podrá disponer que el fabricante de dicha sustancia proporcione directamente a las autoridades competentes la descripción detallada del método de fabricación, del control de calidad durante la fabricación y de la validación del proceso. En este caso, sin embargo, el fabricante deberá proporcionar al solicitante todos los datos que puedan resultar necesarios para que este último pueda asumir la responsabilidad del medicamento. El fabricante deberá comprometerse por escrito frente al solicitante a garantizar la homogeneidad de los lotes y a no modificar el proceso de fabricación o las especificaciones sin haberle informado. Se deberán presentar a las autoridades competentes los datos y documentos en apoyo de esta solicitud de modificación.

En los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización en aplicación de las letras h) e i) del apartado 3 del artículo 8 y del apartado 1 del artículo 10 deberán figurar principalmente los resultados de las pruebas, incluidos los análisis de lotes, en particular en el caso de las sustancias activas, relacionados con el control de calidad de todos los componentes utilizados. Los datos y documentos se presentarán con arreglo a las prescripciones siguientes.

1.1. Materiales de partida inscritos en las farmacopeas

Las monografías de la Farmacopea europea serán aplicables a todos los productos que figuren en ella.

Para los restantes productos, los Estados miembros podrán exigir la observancia de su farmacopea nacional en relación con los productos que se fabriquen en su territorio.

A efectos del cumplimiento de lo dispuesto en la letra h) del apartado 3 del artículo 8, será suficiente la conformidad de los componentes respecto a las prescripciones de la Farmacopea europea o de la farmacopea de cada Estado miembro. En estos casos, la descripción de los métodos de análisis podrá sustituirse por una referencia detallada a la farmacopea de que se trate.

Sin embargo, cuando un material de partida incluido en la Farmacopea europea o en la de algún Estado miembro haya sido preparado siguiendo un método que pudiera dejar impurezas que no se controlen en la monografía de la farmacopea de que se trate, deberán señalarse dichas impurezas, con indicación de su límite máximo admisible, y deberá proponerse un método de prueba apropiado.

En todos los casos, los colorantes deberán reunir los requisitos que se establecen en la Directiva 78/25/CEE.

Las pruebas sistemáticas que se realicen en cada lote de materiales de partida deberán ser declaradas en la solicitud de autorización de comercialización. Si se utilizan otras pruebas además de las mencionadas en la farmacopea, deberá probarse que las materias primas responden a las exigencias de calidad de dicha farmacopea.

En aquellos casos en que las especificaciones de la monografía de la Farmacopea europea o de la farmacopea nacional de un Estado miembro no sean suficientes para garantizar la calidad del producto, las autoridades competentes podrán exigir especificaciones más apropiadas al titular de la autorización de comercialización del medicamento.

Las autoridades competentes informarán de ello a las autoridades responsables de la farmacopea de que se trate. El titular de la autorización de la comercialización del medicamento suministrará a las autoridades responsables de dicha farmacopea los pormenores acerca de la pretendida insuficiencia y de las especificaciones adicionales que se hayan aportado.

Cuando un material de partida no esté descrito en la Farmacopea europea ni en la farmacopea de un Estado miembro, es admisible que se siga la farmacopea de un tercer país; en estos casos, el solicitante presentará una copia de la monografía, acompañada, cuando sea necesario, de la validación de los procedimientos analíticos contenidos en la monografía y, en su caso, de una traducción.

1.2. Materiales de partida no inscritos en una farmacopea

Los componentes que no figuren en ninguna farmacopea serán objeto de una monografía que haga referencia a cada uno de los puntos siguientes:

- a) la denominación de la sustancia, que cumplirá los requisitos del punto 2 de la sección A, 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, si ha lugar; estas explicaciones deberán ir acompañadas de una descripción adecuada del método de síntesis. Cuando las sustancias no puedan definirse más que por su método de fabricación, éste 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 técnicas completas que se siguen para la obtención del producto, y en forma de pruebas que deban efectuarse rutinariamente;
- d) los controles de pureza se describirán en función del conjunto de impurezas previsibles, especialmente de las que puedan producir efectos nocivos y, de ser necesario, de aquellas que, teniendo en cuenta la asociación de medicamentos que sean objeto de la solicitud, puedan influir negativamente en la estabilidad del medicamento o perturbar los resultados analíticos;
- e) en lo que atañe a los productos complejos de origen vegetal o animal o humano, deberá distinguirse el caso en que acciones farmacológicas múltiples exijan un control químico, físico o biológico de los principales componentes y aquel otro caso de productos que contengan uno o varios grupos de principios de actividad análoga para los que pueda admitirse un método global de dosificación;
- f) cuando se utilicen materias de origen animal o humano, se describirán las medidas para asegurar la ausencia de agentes potencialmente patógenos;
- g) por lo que respecta a los radionúclidos, se indicará la naturaleza del radionúclido, la identidad del isótopo, las impurezas probables, el portador, el uso y la actividad específica;
- h) cualquier precaución especial que deba tomarse para la conservación del material de partida y, de ser necesario, el periodo máximo de conservación antes de un nuevo análisis.

1.3. Caracteres fisicoquímicos que pueden modificar la biodisponibilidad

Las informaciones que figuran a continuación, referentes a las sustancias activas inscritas o no en las farmacopeas, deberán proporcionarse, en tanto que elementos de la descripción general de las sustancias activas, cuando condicionen la biodisponibilidad del medicamento:

- forma cristalina y coeficientes de solubilidad,
- dimensión de las partículas, en su caso tras pulverización,
- estado de hidratación,
- coeficiente de separación aceite/agua ⁽¹⁾.

Los tres primeros guiones no se aplicarán a las sustancias que se utilicen únicamente en solución.

2. Los requisitos del presente punto se aplicarán a los medicamentos biológicos, tales como los medicamentos inmunológicos o medicamentos derivados de la sangre o el plasma humanos.

A efectos del presente punto, se entenderá por material de partida toda sustancia empleada en la fabricación del medicamento, incluidos los componentes del medicamento y, cuando sea necesario, de su envase, como se indica en el punto 1 de la sección A *supra*, al igual que los materiales básicos tales como microorganismos, tejidos de origen vegetal o animal, células o fluidos (incluida la sangre) de origen humano o animal así como diseños celulares biotecnológicos. Se describirá y documentará el origen y la historia de los materiales de partida.

La descripción del material de partida comprenderá la estrategia de producción, los procedimientos de purificación o inactivación, junto con su validación, y todos los procedimientos de control durante el proceso cuya finalidad sea asegurar la calidad, seguridad y homogeneidad de los lotes del producto acabado.

2.1. Cuando se usen bancos de células, deberá demostrarse que las características de las células se han mantenido inalteradas en los pasos empleados para la producción y posteriormente.

2.2. Los materiales de siembra, los bancos de células, las mezclas de suero o plasma sin elaborar y demás materias de origen biológico así como, siempre que sea posible, los materiales básicos de las que se hayan obtenido, deberán someterse a pruebas para comprobar que están libres de agentes adventicios.

Cuando sea inevitable la presencia de agentes adventicios potencialmente patogénicos, solamente se utilizará el material correspondiente si el tratamiento posterior garantiza su eliminación o inactivación, extremo que deberá demostrarse.

2.3. Siempre que sea posible, la producción de vacunas deberá basarse en un sistema de lotes de siembra y de bancos de células establecidos; para los sueros, se emplearán lotes definidos de materiales de partida.

En el caso de vacunas bacterianas y víricas, las características del agente infeccioso deberán demostrarse en los materiales de siembra. Además, para las vacunas vivas, si no es suficiente la prueba de la estabilidad de las características de atenuación del material de siembra, deberán demostrarse, en la fase de producción, las características de atenuación del o de los agentes infecciosos.

2.4. En el caso de alérgenos, se describirán las especificaciones y los métodos de control de las materias básicas de la forma más detallada posible. La descripción deberá incluir datos referentes a la recogida, el tratamiento previo y la conservación.

2.5. Cuando se trate de medicamentos derivados de la sangre y del plasma humano, deberán describirse y documentarse el origen y los criterios de recogida, transporte y conservación de los materiales básicos.

Deberán emplearse mezclas definidas de materiales básicos.

3. En el caso de radiofármacos, las materias irradiadas se incluyen entre los materiales de partida.

D. Medidas específicas relativas a la prevención de la transmisión de las encefalopatías espongiiformes animales

El solicitante debe demostrar que el medicamento ha sido fabricado de acuerdo con la nota explicativa sobre cómo minimizar los riesgos de transmisión de los agentes de encefalopatía espongiiforme animal a través de los medicamentos y sus actualizaciones, publicadas por la Comisión en el volumen 3 de su publicación *Normas sobre medicamentos de la Comunidad Europea*.

⁽¹⁾ Las autoridades competentes podrán solicitar también los valores pK/pH si estiman que esta información es indispensable.

E. Pruebas de control efectuadas en una fase intermedia del proceso de fabricación

1. Entre los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización en cumplimiento de lo dispuesto en las letras h) e i) del apartado 3 del artículo 8 y el apartado 1 del artículo 10 deberán incluirse aquellos que se refieran a los controles que hayan podido efectuarse sobre productos que se hallen en una fase intermedia del proceso de fabricación con objeto de garantizar la permanencia de las características tecnológicas y la regularidad del proceso de fabricación.

Tales pruebas serán indispensables para comprobar la adecuación del medicamento a la fórmula en los casos excepcionales en que el solicitante proponga, para probar el producto final, un método analítico que no incluya la determinación de la totalidad de las sustancias activas (o de aquellos componentes del excipiente sometidos a las mismas exigencias que las sustancias activas).

Lo anterior será igualmente aplicable cuando el control de calidad del producto final dependa de las pruebas que se efectúen durante la fabricación, especialmente en el caso de que el medicamento se defina principalmente por su proceso de preparación.

2. Cuando se trate de medicamentos biológicos tales como los medicamentos inmunológicos y medicamentos derivados de la sangre y el plasma humanos, los procedimientos y los criterios de admisibilidad publicados como recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (*Normas para los productos biológicos*) servirán de directrices para todos los controles de las fases de producción que no estén especificados en la *Farmacopea europea* o, en su defecto, en la farmacopea nacional de un Estado miembro.

En el caso de vacunas inactivadas o detoxificadas, la eficacia de la inactivación o de detoxificación se verificará durante cada ciclo de producción, a menos que este control dependa de una prueba para la que se dispone de pocos animales susceptibles. En esta situación, la prueba se llevará a cabo hasta que se hayan establecido la coherencia de la producción y la correlación con controles adecuados efectuados durante el proceso y se hayan compensado posteriormente mediante los controles apropiados durante el proceso.

3. En el caso de alérgenos modificados o absorbidos, estos se caracterizarán cualitativa y cuantitativamente en una fase intermedia, lo más tarde posible dentro del proceso de fabricación.

F. Pruebas de control del producto final

1. A efectos de control del producto acabado, se entenderá por lote de un medicamento acabado 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 y esterilización o, en el caso de un proceso de producción continuo, el conjunto de unidades fabricadas en un lapso de tiempo determinado.

En la solicitud de autorización de comercialización figurará una lista de las pruebas que se realicen de forma sistemática sobre cada lote de productos acabados. Se hará constar la frecuencia de las pruebas que no se lleven a cabo de forma sistemática. Se indicarán los límites de entrega.

Entre los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización en cumplimiento de lo dispuesto en las letras h) e i) del apartado 3 del artículo 8 y el apartado 1 del artículo 10 de la presente, deberán incluirse especialmente aquellos que se refieren a los controles efectuados en el producto acabado en el momento de la entrega. Dichos controles se presentarán con arreglo a las siguientes prescripciones.

Las disposiciones de las monografías sobre las formas farmacéuticas, los sueros inmunes, las vacunas y los preparados radiofarmacéuticos de la *Farmacopea europea* o, en su defecto, la farmacopea de un Estado miembro, se aplicarán a todos los productos definidos en ellas. Para todos los controles de medicamentos biológicos, tales como medicamentos inmunológicos o medicamentos derivados de la sangre o el plasma humanos que no estén especificados en la *Farmacopea europea* o, en su defecto, en la farmacopea de un Estado miembro, servirán como directrices los procedimientos y los criterios de admisibilidad publicados como recomendaciones en los requisitos de la Organización Mundial de la Salud (Requisitos para sustancias biológicas) sobre sustancias biológicas.

Si se emplean métodos de prueba y límites distintos de los mencionados en las monografías de la *Farmacopea europea* o, en su defecto, la farmacopea nacional de un Estado miembro, deberá aportarse la demostración de que, en caso de someterlo a pruebas conforme a estas monografías, el producto acabado cumpliría los requisitos de dicha farmacopea para la forma farmacéutica de que se trate.

1.1. Caracteres generales del producto acabado

Determinados controles de las características generales de un producto figurarán siempre entre las pruebas del mismo. Estas pruebas de control se referirán, siempre que sea procedente, a la determinación de las masas medias y las desviaciones máximas, las pruebas farmacotécnicas, físicas o microbiológicas, los caracteres organolépticos, las características físicas, como la densidad, el pH, el índice de refracción, etc. El solicitante deberá definir las normas y los límites de tolerancia de cada uno de estos caracteres, haciendo referencia a cada caso particular.

Las condiciones de las pruebas, el aparato o equipo utilizado y las normas se describirán con precisión cuando no figuren en la Farmacopea europea o en la farmacopea nacional de los Estados miembros o cuando los métodos previstos por las citadas farmacopeas no sean aplicables.

Además, las fórmulas farmacéuticas sólidas que deban ser administradas por vía oral serán sometidas a estudios *in vitro* de la liberación y la velocidad de disolución de la sustancia o sustancias activas; dichos estudios se efectuarán igualmente en caso de administración por otra vía si las autoridades competentes del Estado miembro en cuestión lo estiman necesario.

1.2. Identificación y dosificación de la sustancia o sustancias activas

La identificación y la dosificación de la sustancia o sustancias activas se efectuarán bien sobre una muestra media representativa del lote de fabricación, bien sobre un determinado número de unidades analizadas aisladamente.

Salvo debida justificación, la desviación máxima tolerable del contenido de sustancia activa en el producto acabado no podrá ser superior a $\pm 5\%$ en el momento de fabricación.

Basándose en las pruebas de estabilidad, el fabricante deberá proponer y justificar límites de tolerancia máximos aceptables del contenido de principio activo en el producto acabado, válidos hasta la fecha de caducidad propuesta para el producto.

En ciertos casos excepcionales de mezclas particularmente complejas, en las que la determinación de las sustancias activas, muy numerosas o presentes sólo en pequeñas proporciones, requiera investigaciones igualmente complejas y difícilmente aplicables a cada lote de fabricación, podrá omitirse la determinación de una o varias sustancias activas en el producto acabado, con la condición expresa de que estas determinaciones se efectúen en fases intermedias del proceso de fabricación. Esta excepción no podrá extenderse a la caracterización de dichas sustancias. Esta técnica simplificada deberá completarse con un método de evaluación cuantitativa que permita a las autoridades competentes comprobar la adecuación a la fórmula del medicamento, después de que éste haya sido comercializado.

Si los métodos fisicoquímicos no bastan para proporcionar suficiente información sobre la calidad del producto, será obligatoria una prueba biológica *in vitro* o *in vivo*. Siempre que sea posible, en esta prueba deberán emplearse materiales de referencia y un análisis estadístico que permita calcular los límites de confianza. Cuando estas pruebas no puedan realizarse sobre el producto acabado, será admisible que se lleven a cabo en una fase intermedia, en un momento lo más avanzado posible del proceso de fabricación.

Cuando de los datos suministrados conforme a lo dispuesto en la sección B se desprenda que en la fabricación del medicamento se utiliza una sobredosis importante de una sustancia activa, la descripción de los métodos de control del producto acabado deberá incluir, en su caso, el estudio químico y, si fuera necesario, el estudio toxicofarmacológico de la alteración sufrida por esta sustancia, con caracterización, dosificación o ambas cosas, si ha lugar, de los productos de degradación.

1.3. Identificación y dosificación de los componentes del excipiente

En la medida de lo necesario, el componente o componentes del excipiente serán objeto, como mínimo, de pruebas de identificación.

La técnica presentada para la identificación de los colorantes deberá permitir verificar que figuran en la relación anexa a la Directiva 78/25/CEE.

Serán sometidos obligatoriamente a una prueba límite superior e inferior los agentes conservantes, y a una prueba límite superior cualquier otro componente del excipiente que pueda ejercer una actividad desfavorable en las funciones orgánicas; el excipiente será sometido obligatoriamente a una prueba límite superior e inferior si pudiera actuar sobre la biodisponibilidad de una sustancia activa, a menos que la biodisponibilidad esté garantizada por otras pruebas apropiadas.

1.4. Pruebas de seguridad

1. Independientemente de las pruebas toxicofarmacológicas presentadas con la solicitud de autorización de comercialización, deberán figurar en el expediente analítico los pormenores de las pruebas de seguridad, por ejemplo, de esterilidad, endotoxinas bacterianas, pirógenos y tolerancia local en animales, en todos aquellos casos en que dichas pruebas deban efectuarse periódicamente para comprobar la calidad del producto.
2. Para todos los controles de medicamentos biológicos, tales como medicamentos inmunológicos o medicamentos derivados de la sangre o el plasma humanos, que no estén especificados en la Farmacopea europea o, en su defecto, en la farmacopea de un Estado miembro, servirán como directrices los procedimientos y los criterios de admisibilidad publicados como recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (Requisitos para sustancias biológicas).

3. En el caso de radiofármacos, se describirá la pureza radionucleídica, la pureza radioquímica y la actividad específica. Para el contenido de radiactividad, la desviación del valor indicado en la etiqueta no deberá ser superior a $\pm 10\%$.

Para los generadores se requiere información detallada sobre las pruebas de radionúclidos padre e hijo. En el caso de eluidos del generador deben realizarse pruebas de radionúclidos padres y de los demás componentes del generador.

En el caso de equipos reactivos (kits), las especificaciones del producto acabado incluirán pruebas de la eficacia de los productos tras el marcado radiactivo. Deberán efectuarse controles apropiados de pureza radioquímica y radionucleídica del producto marcado radiactivamente. Se identificarán y probarán todos los materiales esenciales para el marcado radiactivo.

G. Pruebas de estabilidad

1. Los datos y documentos que deberán adjuntarse a la solicitud de autorización en virtud de las letras g) y h) del apartado 3 del artículo 8 se presentarán con arreglo a las indicaciones siguientes.

Deberán describirse las investigaciones que hayan permitido determinar el período de validez, las condiciones recomendadas para la conservación y las especificaciones al final del período de validez que propone el solicitante.

Cuando un producto acabado pueda dar lugar a productos de degradación, el solicitante deberá señalarlos, indicando los métodos de caracterización y los procedimientos analíticos.

Las conclusiones deberán incluir los resultados de los análisis, justificando el período de validez propuesto en las condiciones de conservación que se recomiendan, así como las especificaciones del producto acabado al final de su período de validez en dichas condiciones recomendadas de conservación.

Deberá indicarse el nivel máximo aceptable de los productos de degradación al final del plazo de validez.

Se presentará un estudio sobre la interacción del producto y del recipiente en los casos en que dicha interacción sea posible, especialmente cuando se trate de preparados inyectables o de aerosoles para uso interno.

2. Cuando, en el caso de medicamentos biológicos, tales como medicamentos inmunológicos y medicamentos derivados de la sangre y el plasma humanos, no puedan realizarse pruebas de estabilidad sobre el producto acabado, será admisible efectuar, en una fase intermedia de la producción, lo más avanzada posible dentro del proceso de fabricación, pruebas indicadoras de la estabilidad. Además, debe haber una evaluación de la estabilidad del producto acabado, utilizando otras pruebas secundarias.
3. Si se trata de radiofármacos, la información sobre la estabilidad se indicará para los generadores de radionúclidos, los equipos de radionúclidos reactivos (kits) y los productos marcados radiactivamente. Deberá documentarse la estabilidad durante el uso de los radiofármacos en viales multidosis.

TERCERA PARTE

PRUEBAS TOXICOLÓGICAS Y FARMACOLÓGICAS

I. Introducción

1. Los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización conforme a lo dispuesto en la letra i) del apartado 3 del artículo 8 se presentarán con arreglo a las siguientes indicaciones.

Los Estados miembros velarán por que las pruebas de seguridad se realicen de conformidad con los principios de las buenas prácticas de laboratorio que establecen las Directivas 87/18/CEE ⁽¹⁾ y 88/320/CEE ⁽²⁾ del Consejo.

Las pruebas toxicológicas y farmacológicas deberán poner de manifiesto:

- a) la toxicidad potencial del producto y los efectos peligrosos o no deseables que pudieran producirse en seres humanos en las condiciones de uso propuestas, valorándose estos efectos en función del proceso patológico de que se trate;

⁽¹⁾ DO L 15 de 17.1.1987, p. 29.

⁽²⁾ DO L 145 de 11.6.1988, p. 35. Directiva modificada por la Directiva 90/18/CEE de la Comisión (DO L 11 de 13.1.1990, p. 37).

- b) sus propiedades farmacológicas, en relación a la posología y la actividad farmacológica con el uso indicado en seres humanos. Todos los resultados deberán ser fiables y de aplicación general. En la medida en que sea conveniente, se utilizarán procedimientos matemáticos y estadísticos para la elaboración de los métodos experimentales y la valoración de los resultados.

Además, será necesario informar a los clínicos sobre el potencial terapéutico del producto.

2. Cuando se trate de medicamentos de uso tópico, deberá estudiarse la resorción, teniendo también en cuenta la posible aplicación del producto sobre piel lesionada y la absorción a través de otras superficies pertinentes. Sólo si se comprueba que la absorción sistémica en estas condiciones es despreciable podrán omitirse las pruebas de toxicidad por administración reiterada por vía general y de toxicidad fetal, así como el estudio de la función reproductora.

Sin embargo, si las pruebas clínicas demuestran la existencia de resorción, deberán practicarse pruebas de toxicidad en animales incluyendo, cuando sea necesario, pruebas de toxicidad fetal.

En todos los casos, las pruebas de tolerancia local después de una administración reiterada deberán realizarse con especial cuidado e incluir exámenes histológicos. Deberán también investigarse las posibilidades de sensibilización, así como el posible poder cancerígeno en los casos a los que se refiere la sección E del capítulo II de la presente parte.

3. En el caso de medicamentos biológicos tales como medicamentos inmunológicos y medicamentos derivados de la sangre o el plasma humanos, puede ser necesario adaptar los requisitos de la presente parte para algunos productos determinados; por esta razón, el solicitante deberá justificar el programa de las pruebas.

Al fijar el programa de las pruebas, deberán tenerse en cuenta los siguientes puntos:

- todas las pruebas que requieran la administración reiterada del producto se diseñarán de modo que tengan en consideración la posible inducción de anticuerpos e interferencia por parte de éstos;
 - deberá preverse un estudio de la función reproductora, de la toxicidad embrionaria, fetal y perinatal, del potencial mutágeno así como del potencial carcinógeno. Cuando los efectos sean atribuibles a componentes distintos de la sustancia o sustancias activas, el estudio podrá sustituirse por la validación de la eliminación de aquéllos.
4. En el caso de radiofármacos, se estima que la toxicidad puede ir asociada a la dosis de radiación. En diagnóstico, esto es consecuencia del uso de radiofármacos; en terapia, es la propiedad deseada. Por tanto, la evaluación de la seguridad y eficacia de los radiofármacos tendrá en cuenta los requisitos de los medicamentos y los aspectos de la dosimetría de la radiación. Deberá documentarse la exposición a las radiaciones de órganos y tejidos. Las estimaciones de las dosis de radiación absorbida se calcularán con arreglo a un sistema especificado, reconocido internacionalmente mediante una determinada vía de administración.
5. Se deberá investigar la toxicología y la farmacocinética de un excipiente que se utilice por primera vez en el ámbito farmacéutico.
6. Cuando se dé la posibilidad de una degradación significativa durante el almacenamiento del medicamento, deberá tomarse en consideración la toxicología de los productos de la degradación.

II. REALIZACIÓN DE LAS PRUEBAS

A. Toxicidad

1. Toxicidad por dosis única

Una prueba de toxicidad aguda es un estudio cualitativo y cuantitativo de los fenómenos tóxicos que pueden derivarse de una administración única de la sustancia o sustancias activas contenidas en las proporciones y en el estado fisicoquímico en que están presentes en el producto en su presentación efectiva.

La prueba de toxicidad aguda deberá efectuarse con dos o más especies de mamíferos de cepa conocida, excepto cuando se pueda justificar la utilización de una sola especie. Normalmente, deberán utilizarse al menos dos vías de administración, una idéntica o similar a la prevista para su uso en el hombre y otra que garantice la exposición sistémica a la sustancia.

Dicho estudio deberá abarcar a los signos observados, incluyendo las reacciones locales. El período de observación de los animales de experimentación será determinado por el experto de manera que sea suficiente para demostrar el daño o la recuperación de los tejidos o los órganos; dicho período será generalmente de catorce días y no inferior a siete días, pero sin exponer a los animales a sufrimientos prolongados. Deberá realizarse la autopsia de los

animales que mueran durante el período de observación, así como de los animales supervivientes al final del período. Deberá preverse el examen histopatológico de todos los órganos que muestren modificaciones macroscópicas en la autopsia. Se procurará obtener la máxima información a partir de los animales utilizados en el estudio.

Los ensayos de toxicidad por administración única deberán efectuarse de manera que se pongan de manifiesto los signos de toxicidad aguda y que se determinen las condiciones de la muerte en la medida de lo posible. Deberá efectuarse la evaluación cuantitativa de la dosis letal aproximada en las especies adecuadas y deberán obtenerse informaciones sobre la relación dosis-efecto; sin embargo, no se exigirá un alto nivel de precisión.

Estos estudios podrán dar indicaciones sobre los efectos probables de una sobredosis aguda en el hombre y serán útiles para el diseño de los estudios de toxicidad por administración repetida en las especies animales adecuadas.

En caso de asociación de sustancias activas, el estudio deberá efectuarse de forma que se compruebe si hay o no aumento de la toxicidad o aparición de efectos tóxicos nuevos.

2. *Toxicidad por administración continuada (toxicidad «subaguda» y «crónica»)*

Las pruebas de toxicidad por administración continuada tendrán por objeto revelar las alteraciones funcionales y/o anatomo-patológicas subsiguientes a la administración repetida de la sustancia activa o de la asociación de sustancias activas y establecer las condiciones de aparición de dichas alteraciones en función de la posología.

De forma general, será conveniente realizar dos pruebas: una a corto plazo, de una duración de dos a cuatro semanas, y otra a largo plazo, cuya duración dependerá de las condiciones de aplicación clínica. Esta última prueba tendrá por objeto establecer los límites de inocuidad experimental del producto examinado y su duración habitual será de tres a seis meses.

Para los medicamentos que en el uso clínico se administren en dosis únicas, se realizará una sola prueba con una duración de dos a cuatro semanas.

Sin embargo, si, teniendo en cuenta la duración previsible de empleo en el hombre, el investigador responsable juzga conveniente llevar a cabo experimentos de duración superior o inferior a las anteriormente indicadas, deberá justificar debidamente dicha conveniencia.

El investigador deberá además justificar las dosis que elija.

Las pruebas de toxicidad por administración reiterada deberán realizarse con dos especies de mamíferos, una de las cuales no deberá pertenecer al orden de los roedores, y la elección de la vía o vías de administración deberá hacerse teniendo en cuenta las previstas en el uso terapéutico y las posibilidades de absorción sistémica. Deberá indicarse claramente la forma y frecuencia de administración.

Conendrá elegir la dosis máxima de manera que con ella se hagan aparecer los efectos nocivos, ya que de este modo las dosis menores permitirán fijar el margen de tolerancia del producto en el animal.

Siempre que sea posible, y en todos los casos en que las pruebas se efectúen con pequeños roedores, las condiciones de la prueba y los controles que se realicen deberán adaptarse a la importancia del problema planteado y permitir la estimación de los márgenes de fiabilidad.

La valoración de los efectos tóxicos se basará en la observación del comportamiento, del crecimiento, de la fórmula sanguínea y de las pruebas funcionales, en especial de aquellas relativas a los órganos excretorios, así como en los informes de la autopsia y en los correspondientes exámenes histológicos. La elección y amplitud de cada grupo de pruebas dependerá de la especie animal utilizada y del estado de los conocimientos científicos.

Cuando se trate de nuevas combinaciones de sustancias conocidas que hayan sido estudiadas con arreglo a las disposiciones de la presente Directiva, las pruebas crónicas a largo plazo podrán, si el investigador lo justifica, modificarse de forma adecuada, excepto en el caso en que las pruebas de toxicidad aguda y subaguda hayan revelado fenómenos de potenciación o nuevos efectos tóxicos.

B. Estudio de la función reproductora

Si los resultados de otros experimentos efectuados manifiestan elementos que hagan suponer la existencia de efectos nocivos para la prole o alteraciones de la fertilidad masculina o femenina, deberá controlarse de manera adecuada la función reproductora.

C. Toxicidad embrionaria, fetal y perinatal

Este estudio consistirá en el examen de los fenómenos tóxicos y, especialmente, los efectos teratógenos observados en el producto de la concepción cuando el medicamento analizado haya sido administrado a la hembra en el curso de la gestación.

Aunque estas pruebas no tienen hasta el presente más que un valor de predicción limitado en lo que toca a la extrapolación de los resultados a la especie humana, se cree que permitirán obtener información importante cuando los resultados muestren efectos tales como resorción y otras anomalías.

La no realización de estas pruebas, bien sea porque se trate de medicamentos que normalmente no usan las mujeres en edad fértil, o por cualquier otra razón, deberá justificarse de forma adecuada.

Los estudios de toxicidad embrionaria y fetal se realizarán normalmente con dos especies de mamíferos, una de las cuales deberá no ser un roedor. Los estudios peri y posnatales se llevarán a cabo con al menos una especie. Cuando se sepa que el metabolismo de un medicamento en una determinada especie es similar al del hombre, es deseable incluir esa especie. También es deseable que una de las especies sea la misma que la de los estudios de toxicidad por administración continuada.

Los detalles del experimento (número de animales, cantidades administradas, momento de administración y criterios para la valoración de los resultados) dependerán del estado de los conocimientos científicos en el momento en que se presente la solicitud y del nivel de significación estadística que deban alcanzar los resultados.

D. Potencial mutágeno

El estudio del potencial mutágeno tendrá por objeto revelar los cambios ocasionados por una sustancia en el material genético de individuos o de células que tengan por efecto hacer diferentes a los sucesores, de manera permanente y hereditaria, de sus predecesores. Dicho estudio será obligatorio para cualquier sustancia nueva.

El número y los tipos de resultados, así como los criterios de evaluación, se determinarán teniendo en cuenta el estado de los conocimientos científicos en el momento de presentarse la solicitud.

E. Potencial cancerígeno

Se exigirá habitualmente efectuar pruebas dirigidas a revelar efectos cancerígenos:

- a) en los productos que presenten una estrecha analogía química con compuestos reconocidos como cancerígenos o cocancerígenos;
- b) en los productos que, durante el estudio toxicológico a largo plazo, hayan provocado manifestaciones sospechosas;
- c) en los productos que hayan dado resultados sospechosos en las pruebas del poder mutágeno o en otras pruebas a corto plazo de cancerogénesis.

Tales pruebas podrán exigirse igualmente para aquellas sustancias que entren en la composición de medicamentos que puedan ser administrados regularmente a lo largo de un período prolongado de la vida del paciente.

Las modalidades de las pruebas se determinarán teniendo en cuenta el estado de los conocimientos científicos en el momento de presentarse la solicitud.

F. Farmacodinámica

Se entiende por farmacodinámica el estudio de las variaciones provocadas por el medicamento en las funciones de los sistemas fisiológicos, tanto si son normales como si son modificadas experimentalmente.

Este estudio deberá efectuarse siguiendo dos planteamientos distintos.

En primer lugar, se describirán de manera adecuada las acciones en que se basan las aplicaciones terapéuticas recomendadas, expresando los resultados de forma cuantitativa (curvas dosis-efecto, tiempo-efecto u otras) y, en la medida de lo posible, comparándolos con los de un producto cuya actividad se conozca. En el caso de que se presente un producto que posea un coeficiente terapéutico superior, deberá demostrarse la diferencia con ayuda de límites de confianza.

Por otra parte, el investigador suministrará una caracterización farmacológica general del producto con especial referencia a la posibilidad de reacciones adversas. En general, deberán examinarse las principales funciones de los sistemas fisiológicos, y este examen deberá ser tanto más profundo cuanto más se aproximen las dosis que puedan provocar reacciones adversas a aquellos que determinan las acciones principales para las que se prescribe el producto.

Las técnicas experimentales, a no ser que sean las que se utilicen habitualmente, se describirán de forma tal que permitan su reproducción, debiendo el investigador demostrar su validez. Los resultados de la prueba deberán expresarse claramente y deberá hacerse referencia a su significación estadística cuando ello sea importante para la prueba.

Deberá investigarse igualmente, salvo justificación apropiada, toda modificación cuantitativa de los efectos que resulten de una administración reiterada del medicamento.

Las pruebas de combinaciones de sustancias activas podrán justificarse bien por necesidades farmacológicas, bien por indicaciones clínicas.

En el primer caso, el estudio farmacodinámico deberá poner en evidencia aquellas interacciones que hagan recomendable la combinación para el uso clínico.

En el segundo caso, cuando la experimentación clínica tenga por fin justificar científicamente la combinación de sustancias, se exige que el investigador compruebe si los efectos esperados de la combinación pueden demostrarse en animales y que investigue, como mínimo, la importancia de reacciones adversas.

En caso de que una combinación incluya una nueva sustancia activa, esta última deberá haber sido objeto de un minucioso estudio previo.

G. **Farmacocinética**

Se entiende por farmacocinética el conjunto de procesos que sufre el producto en el organismo. La farmacocinética comprende el estudio de la absorción, la distribución, la biotransformación y la excreción de la sustancia.

El estudio de estas distintas fases se puede llevar a cabo con métodos físicos, químicos o biológicos, y por la observación de la actividad farmacodinámica real del producto.

Los datos referentes a la distribución y eliminación (es decir, la biotransformación y la excreción) serán necesarios en todos los casos en que dichos datos resulten indispensables para determinar las dosis administrables a seres humanos, así como en los productos quimioterapéuticos (antibióticos, etc.) y en las sustancias cuyo uso se base en efectos no farmacodinámicos (por ejemplo, numerosos agentes de diagnóstico, etc.).

Para las sustancias farmacológicamente activas, es necesario el estudio farmacocinético.

Cuando se trate de nuevas combinaciones de sustancias conocidas que hayan sido estudiadas con arreglo a las disposiciones de la presente Directiva, no será necesario exigir las investigaciones farmacocinéticas cuando las pruebas toxicológicas y la experimentación clínica justifiquen su omisión.

H. **Tolerancia local**

El objetivo de los estudios de tolerancia local es determinar si los medicamentos (tanto las sustancias activas como los excipientes) se toleran en los lugares del cuerpo que pueden entrar en contacto con el medicamento como consecuencia de su administración durante el uso clínico. El procedimiento de prueba debe ser tal que todo efecto mecánico de la administración, o las acciones puramente fisicoquímicas del producto, puedan distinguirse de los efectos toxicológicos o farmacodinámicos.

I. **Uso médico suficientemente comprobado**

A efectos de demostrar, con arreglo al inciso ii) de la letra a) del apartado 1 del artículo 10, que los componentes de un medicamento tienen un uso suficientemente comprobado, con un nivel aceptable de seguridad, se utilizarán las siguientes reglas específicas:

- a) Los factores que se deberán tener en cuenta para demostrar que el uso médico de los componentes de un medicamento está suficientemente comprobado serán: el tiempo durante el cual se haya utilizado una sustancia, los aspectos cuantitativos y el grado de interés científico del uso de dicha sustancia (reflejado en la literatura científica publicada) y la coherencia de las evaluaciones científicas. Por tanto, pueden ser necesarios periodos de tiempo diferentes a fin de establecer el uso médico suficientemente comprobado de las diferentes sustancias. En todo caso, el período de tiempo necesario para establecer que un componente de un medicamento tiene un uso médico suficientemente comprobado no podrá ser inferior a diez años, contados a partir de la primera aplicación sistemática y documentada de esa sustancia utilizada como medicamento en el interior de la Comunidad.

- b) La documentación presentada por el solicitante deberá abarcar todos los aspectos de la evaluación de la seguridad e incluir o hacer referencia a un estudio bibliográfico pertinente, que tenga en cuenta los estudios previos y posteriores a la comercialización y la literatura científica publicada relativa a la experimentación en forma de estudios epidemiológicos y, en particular, de estudios epidemiológicos comparativos. Deberán comunicarse todos los documentos existentes, tanto favorables como desfavorables.
- c) Se prestará atención particular a los datos que falten y se justificará por que puede afirmarse la existencia de un nivel aceptable de seguridad, pese a la ausencia de determinados estudios.
- d) El informe de los expertos deberá explicar la pertinencia de todos los datos presentados relativos a un producto diferente de aquél que será comercializado. Se deberá apreciar si el producto examinado puede considerarse similar al producto al que se concederá la autorización de comercialización a pesar de las diferencias existentes.
- e) La experiencia posterior a la comercialización de otros productos que contengan los mismos componentes revestirá particular importancia y los solicitantes deberán insistir especialmente en este aspecto.

CUARTA PARTE

DOCUMENTACIÓN CLÍNICA

Los datos y documentos que deberán adjuntarse a la solicitud de autorización, según lo dispuesto en la letra i) del apartado 3 del artículo 8 y en el apartado 1 del artículo 10, se presentarán de conformidad con lo dispuesto a continuación.

Por ensayo clínico se entenderá todo estudio sistemático de medicamentos en sujetos humanos, en voluntarios sanos o enfermos, cuyo fin sea descubrir o verificar los efectos y/o determinar cualquier reacción adversa a los productos que se investigan, y/o estudiar su absorción, distribución, metabolismo y excreción para determinar la eficacia y seguridad de los medicamentos.

La valoración de la solicitud de autorización de comercialización se basará en los ensayos clínicos, incluidos los ensayos farmacológicos clínicos, destinados a determinar la eficacia y la seguridad del producto en sus condiciones normales de uso, tomando en consideración sus indicaciones terapéuticas en seres humanos. Las ventajas terapéuticas deberán superar los riesgos potenciales.

A. Requisitos generales

Los datos clínicos que se suministren en cumplimiento de lo dispuesto en la letra i) del apartado 3 del artículo 8 y en el apartado 1 del artículo 10 deberán permitir formarse una opinión suficientemente fundada y científicamente válida acerca de si la especialidad responde a los criterios previstos para la concesión de la autorización de comercialización. Por este motivo, es preceptivo que se comuniquen los resultados de todos los ensayos clínicos que se hayan realizado, tanto favorables como desfavorables.

Los ensayos clínicos deberán ir siempre precedidos de las necesarias pruebas farmacológicas y toxicológicas en animales, efectuadas con arreglo a lo dispuesto en la tercera parte del presente Anexo. El investigador deberá conocer las conclusiones de los exámenes farmacológico y toxicológico y, por tanto, el solicitante deberá proporcionarle, como mínimo, el manual de investigador, que consistirá en toda la información pertinente conocida antes del inicio de un ensayo clínico, e incluirá datos químicos, farmacéuticos y biológicos, datos toxicológicos, farmacocinéticos y farmacodinámicos en animales así como los resultados de ensayos clínicos anteriores, con datos útiles que justifiquen la naturaleza, la escala y la duración del ensayo propuesto; a petición del investigador se deberán suministrar los informes farmacológicos y toxicológicos completos. Cuando se trate de materias de origen humano o animal, se emplearán todos los medios disponibles antes del inicio del ensayo para garantizar que no se transmiten agentes infecciosos.

B. Realización de los ensayos

1. Buenas prácticas clínicas

- 1.1. Todas las fases de la investigación clínica, incluidos los estudios de biodisponibilidad y de bioequivalencia, se diseñarán y llevarán a cabo siguiendo las buenas prácticas clínicas, y los informes se elaborarán según estos mismos principios.
- 1.2. Todos los ensayos clínicos deberán realizarse de conformidad con los principios éticos establecidos en la actual revisión de la Declaración de Helsinki. En principio, deberá obtenerse y documentarse el consentimiento informado de cada uno de los sujetos del ensayo, consentimiento que éstos deberán dar voluntariamente.

El promotor o el investigador remitirá el protocolo del ensayo (incluido el diseño estadístico), los procedimientos de aplicación y la documentación al comité de ética pertinente para que éste emita su dictamen. Los ensayos no deberán iniciarse hasta que no se haya recibido por escrito el dictamen de este comité.

- 1.3. La organización, realización, recopilación de datos, documentación y verificación de los ensayos clínicos se regirá por procedimientos normalizados de trabajo, previamente establecidos.
- 1.4. En el caso de radiofármacos, los ensayos clínicos se llevarán a cabo bajo la responsabilidad de un doctor en medicina autorizado a utilizar radionúclidos para fines médicos.

2. *Archivo*

El titular de la autorización de comercialización del medicamento se ocupará de que se archiven los documentos.

- a) El investigador se ocupará de que los códigos de identificación del paciente se conserven durante al menos quince años después de concluido o interrumpido el ensayo.
- b) Los expedientes de los pacientes y los demás datos originales deberán conservarse durante el máximo plazo que permita el hospital, la institución o la consulta privada.
- c) El promotor o propietario de los datos conservará toda la restante documentación relativa al ensayo durante el período de validez del medicamento. Estos documentos incluirán:
 - el protocolo, incluidos la justificación, los objetivos, el diseño estadístico y la metodología del ensayo, con las condiciones en las que se efectúe y gestione, así como los pormenores del medicamento de investigación, el medicamento usado como referencia y/o el placebo que se empleen;
 - los procedimientos normalizados de trabajo;
 - todos los informes escritos sobre el protocolo y los procedimientos;
 - el manual del investigador;
 - el cuaderno de recogida de datos de cada sujeto;
 - el informe final;
 - el (los) certificado(s) de auditoría, cuando se disponga de él (ellos).
- d) El promotor o el propietario subsiguiente conservará el informe final hasta pasados cinco años tras haberse agotado el plazo de validez del medicamento.

Deberá documentarse todo cambio que se produzca en la posesión de los datos.

Todos los datos y documentos deberán ponerse a disposición de las autoridades competentes, si éstas así lo solicitan.

C. **Presentación de los resultados**

1. Los datos sobre cada ensayo clínico deberán estar suficientemente detallados para permitir un juicio objetivo, y contendrán, en particular:
 - el protocolo, incluyendo la justificación, los objetivos, el diseño estadístico y la metodología del ensayo, con las condiciones en las que se efectúa y gestiona así como los pormenores del medicamento objeto de estudio que se emplee;
 - el (los) certificado(s) de auditoría, cuando se disponga de él (ellos);
 - la lista de investigadores; cada investigador deberá indicar su nombre, domicilio, cargo, titulación y obligaciones clínicas, hacer constar dónde se llevó a cabo el ensayo y reunir la información relativa a cada uno de los pacientes, incluyendo los impresos para el historial de cada sujeto;
 - el informe final, firmado por el investigador y para ensayos multicéntricos por todos los investigadores o por el investigador responsable de la coordinación.
2. Los anteriores datos sobre los ensayos clínicos se remitirán a las autoridades competentes. No obstante, el solicitante podrá omitir parte de esta información con el consentimiento de dichas autoridades. A petición de éstas, deberá enviar sin demora la documentación completa.

3. Se resumirán las observaciones clínicas de cada ensayo, indicando:
 - a) el número de los pacientes tratados, distribuidos por sexo;
 - b) la selección y la distribución por edad de los grupos de pacientes en los grupos experimental y control;
 - c) el número de pacientes que hayan sido retirados prematuramente de los ensayos, así como los motivos para ello;
 - d) en caso de que se hayan llevado a cabo ensayos controlados según lo dispuesto anteriormente, si el grupo control:
 - no ha sido sometido a ninguna terapia,
 - ha recibido un placebo,
 - ha recibido otro medicamento de efecto conocido,
 - ha recibido un tratamiento no medicamentoso;
 - e) la frecuencia de las reacciones adversas observadas;
 - f) todas las precisiones sobre los sujetos que presenten una especial sensibilidad (ancianos, niños, mujeres embarazadas o en período de menstruación) o cuyo estado fisiológico o patológico exija una especial consideración;
 - g) parámetros o criterios para evaluar la eficacia, así como los resultados referentes a estos parámetros;
 - h) una evaluación estadística de los resultados, en la medida en que se requiera por el diseño de los ensayos y las variables implicadas.
4. El investigador deberá pronunciarse, en sus conclusiones de la experimentación, sobre la seguridad del producto en las condiciones normales de utilización, su tolerancia y su eficacia, aportando todas las precisiones que resulten útiles sobre las indicaciones y contraindicaciones, la posología y la duración media del tratamiento, así como, en caso necesario, las precauciones particulares de uso y los signos clínicos de sobredosificación. Cuando informe sobre los resultados de un estudio multicéntrico, el investigador principal deberá expresar, en sus conclusiones, su opinión sobre la seguridad y eficacia del medicamento que es objeto del estudio en nombre de todos los centros.
5. Además, el investigador deberá en todo caso señalar sus observaciones sobre:
 - a) los posibles fenómenos de habituación, de adicción o de abstinencia;
 - b) las interacciones observadas con otros medicamentos que se administren simultáneamente;
 - c) los criterios con arreglo a los cuales se excluyó a determinados pacientes del ensayo;
 - d) toda muerte que se haya producido durante el ensayo o durante el período de seguimiento.
6. Los datos relativos a una nueva asociación de sustancias medicamentosas deberán ser idénticos a los que se exigen en el caso de medicamentos nuevos, y deberán justificar la seguridad y la eficacia terapéutica de la combinación.
7. Será obligatorio justificar la ausencia parcial o total de datos. Si se producen resultados imprevistos a lo largo de los ensayos, deberán realizarse y documentarse ensayos preclínicos, toxicológicos y farmacológicos adicionales.

Si el medicamento está destinado a ser administrado de forma prolongada, habrá que suministrar datos sobre toda modificación de la acción farmacológica tras una administración reiterada, así como sobre la determinación de una dosificación a largo plazo.

D. **Farmacología clínica**

1. *Farmacodinámica*

Deberá demostrarse la acción farmacodinámica correlacionada con la eficacia, incluyendo:

- la relación dosis-respuesta y su curso temporal,
- la justificación de la posología y las condiciones de administración,
- cuando sea posible, el modo de acción.

Se describirá la acción farmacodinámica no relacionada con la eficacia.

La demostración de efectos farmacodinámicos en seres humanos no bastará por sí misma para establecer conclusiones en cuanto a un posible efecto terapéutico.

2. *Farmacocinética*

Se describirán las siguientes características farmacocinéticas:

- absorción (velocidad y magnitud),
- distribución,
- metabolismo,
- excreción.

Deberán describirse los aspectos significativos desde el punto de vista clínico, incluyendo la implicación de los datos cinéticos para el régimen de dosificación, especialmente para los pacientes de riesgo, y las diferencias entre el hombre y las especies animales utilizadas en los estudios preclínicos.

3. *Interacciones*

Cuando el medicamento vaya a administrarse, de forma habitual, simultáneamente con otros medicamentos, deberán proporcionarse datos sobre los ensayos que se hayan efectuado de administración conjunta, para descubrir posibles modificaciones de la acción farmacológica.

Si existen interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas entre la sustancia y otros medicamentos o sustancias tales como el alcohol, la cafeína, el tabaco o la nicotina, cuya ingestión simultánea resulta probable, o si dichas interacciones resultan verosímiles, éstas deberán describirse y comentarse, especialmente desde el punto de vista de la importancia clínica y de la relación con la declaración de las interacciones médicas en el resumen de las características del producto que debe presentarse con arreglo al punto 5.6 del artículo 11.

E. **Biodisponibilidad/bioequivalencia**

Deberá realizarse una evaluación de la biodisponibilidad siempre que sea necesario, por ejemplo cuando la dosis terapéutica sea cercana a la dosis tóxica o cuando las pruebas anteriores hayan revelado anomalías que puedan estar relacionadas con propiedades farmacodinámicas, como la absorción variable.

Además, deberá evaluarse la biodisponibilidad cuando sea necesario para demostrar la bioequivalencia de los medicamentos a los que se refiere la letra a) del apartado 1 del artículo 10.

F. **Eficacia y seguridad clínicas**

1. En general, los ensayos clínicos se efectuarán bajo la forma de ensayos clínicos controlados, aleatorizados siempre que sea posible; cualquier otro diseño deberá justificarse. El tratamiento asignado al grupo control variará según los casos y dependerá también de consideraciones éticas. En este sentido, en ocasiones puede resultar más conveniente comparar la eficacia de un nuevo medicamento con el efecto de un medicamento conocido, cuyo valor terapéutico esté bien establecido, y no con el efecto de un placebo.

En la medida de lo posible, y muy especialmente cuando el parámetro de evaluación es de apreciación subjetiva, se tomarán medidas para evitar un sesgo, incluyendo métodos de aleatorización y métodos ciegos (de doble ciego).

2. El protocolo del ensayo deberá incluir una descripción pormenorizada de los métodos estadísticos a los que se recurra, del número de pacientes y las razones por las que se incluyen (con el cálculo del valor estadístico del ensayo), el nivel de significación que se use y una descripción de la unidad estadística. Deben documentarse las medidas que se adopten para evitar el sesgo, en particular los métodos de aleatorización. La inclusión de un gran número de pacientes a lo largo de un ensayo no deberá considerarse en ningún caso como sustituto válido de un ensayo controlado bien ejecutado.
3. No podrán aceptarse como pruebas válidas las declaraciones clínicas sobre la eficacia o la seguridad de un medicamento en condiciones normales de uso que no se hayan comprobado científicamente.

4. El valor de los datos relativos a la eficacia y a la seguridad del medicamento en condiciones normales de utilización aumentará considerablemente si dichos datos proceden de varios investigadores competentes que trabajan de forma independiente.
5. Para las vacunas y sueros, el estado inmunológico y la edad de la población incluida en el ensayo y la epidemiología local tienen una importancia decisiva; deberán controlarse a lo largo del ensayo y describirse con todo detalle.

En el caso de vacunas vivas atenuadas, los ensayos clínicos se diseñarán de modo que revelen la posibilidad de transmisión del agente inmunizante de un sujeto vacunado a otro no vacunado. Cuando sea posible la transmisión, deberá estudiarse la estabilidad genotípica y fenotípica del agente inmunizante.

Los estudios de control para vacunas y alérgenos incluirán pruebas inmunológicas adecuadas y, en su caso, la determinación de anticuerpos.

6. En el informe de experto, deberá comentarse la pertinencia de los distintos ensayos para la determinación de la seguridad y la validez de los métodos de evaluación.
7. Se señalarán uno por uno y se comentarán todos los acontecimientos adversos, incluidas los valores de laboratorio anormales y, en particular:
 - de manera global,
 - y en función de la naturaleza, gravedad y causalidad de los efectos.
8. Será preceptiva una evaluación crítica de la seguridad relativa, teniendo en cuenta las reacciones adversas, en relación con los siguientes aspectos:
 - la enfermedad que es objeto del tratamiento,
 - otros enfoques terapéuticos,
 - características particulares en subgrupos de pacientes,
 - datos preclínicos de toxicología y farmacología.
9. Deberán darse recomendaciones en cuanto a las condiciones de uso, con el fin de reducir la incidencia de reacciones adversas.

G. Documentación para las solicitudes de autorización en circunstancias excepcionales

Cuando, en relación con determinadas indicaciones terapéuticas, el solicitante pueda demostrar que no está en condiciones de suministrar datos completos sobre la eficacia y seguridad en las condiciones normales de uso del producto, porque:

- los casos para los que están indicados los productos en cuestión se presentan tan raramente que el solicitante no puede razonablemente estar obligado a proporcionar los informes completos;
- el estado de desarrollo de la ciencia no permite proporcionar los informes completos;
- principios de deontología médica comúnmente admitidos prohíben recoger esta información,

la autorización de comercialización podrá concederse con las siguientes reservas:

- a) el solicitante concluirá, dentro de un plazo especificado por la autoridad competente, un programa de estudios determinado cuyos resultados constituirán la base de una nueva evaluación de la relación beneficio/riesgo;
- b) la especialidad de que se trate sólo se expedirá con receta médica y, en caso necesario, sólo se autorizará su administración si se efectúa bajo estricto control médico, de ser posible en un centro hospitalario y, cuando se trate de un radiofármaco, por parte de una persona autorizada;
- c) el prospecto y cualquier otra información médica indicarán al médico que, en relación con determinados aspectos, no existen aún datos fiables sobre el medicamento en cuestión.

H. Experiencia posterior a la comercialización

1. Si el medicamento ya está autorizado en otros países, deberá proporcionarse información sobre reacciones adversas al medicamento en cuestión y a medicamentos que contengan las mismas sustancias activas, a ser posible en relación con la tasa de utilización. Se incluirá información procedente de estudios a escala mundial referentes a la seguridad del medicamento.

En este sentido, se entiende por reacción adversa una reacción perjudicial y no deseada que se produce a dosis que se emplean normalmente en el hombre a efectos de profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad o para modificar la función fisiológica.

2. En el caso de vacunas ya autorizadas en otros países, habrá que presentar información sobre la vigilancia de sujetos vacunados para evaluar la prevalencia de la enfermedad en cuestión en comparación con sujetos no vacunados, siempre que se disponga de dicha información.
3. Cuando se trate de alérgenos, se describirá la respuesta en los períodos de exposición incrementada al antígeno.

I. Uso médico suficientemente comprobado

A efectos de demostrar, con arreglo al inciso ii) de la letra a) del apartado 1 del artículo 10, que los componentes de un medicamento tienen un uso suficientemente comprobado, con una eficacia reconocida, se utilizarán las siguientes reglas específicas:

- a) Los factores que se deberán tener en cuenta para demostrar que el uso médico de los componentes de un medicamento está suficientemente comprobado serán: el tiempo durante el cual se haya utilizado una sustancia, los aspectos cuantitativos y el grado de interés científico del uso de dicha sustancia (reflejado en la literatura científica publicada) y la coherencia de las evaluaciones científicas. Por tanto, pueden ser necesarios períodos de tiempo diferentes a fin de establecer el uso médico suficientemente comprobado de las diferentes sustancias. En todo caso, el período de tiempo necesario para establecer que un componente de un medicamento tiene un uso médico suficientemente comprobado no podrá ser inferior a diez años, contados a partir de la primera aplicación sistemática y documentada de esa sustancia utilizada como medicamento en el interior de la Comunidad.
- b) La documentación presentada por el solicitante deberá abarcar todos los aspectos de la eficacia e incluir o hacer referencia a un estudio bibliográfico pertinente, que tenga en cuenta los estudios previos y posteriores a la comercialización y la literatura científica publicada relativa a la experimentación en forma de estudios epidemiológicos y, en particular, de estudios epidemiológicos comparativos. Deberán comunicarse todos los documentos existentes, tanto favorables como desfavorables.
- c) Se prestará atención particular a los datos que falten y se justificará por que puede defenderse la eficacia del producto, pese a la ausencia de determinados estudios.
- d) El informe de los expertos deberá explicar la pertinencia de todos los datos presentados relativos a un producto diferente de aquél que será comercializado. Se deberá apreciar si el producto examinado puede considerarse similar al producto al que se concederá la autorización de comercialización a pesar de las diferencias existentes.
- e) La experiencia posterior a la comercialización de otros productos que contengan los mismos componentes revestirá particular importancia y los solicitantes deberán insistir especialmente en este aspecto.

ANEXO II

PARTE A

**Directivas derogadas, con sus modificaciones sucesivas
(contempladas en el artículo 128)**

Directiva 65/65/CEE del Consejo (DO 22 de 9.2.1965, p. 369/65)

Directiva 66/454/CEE del Consejo (DO 144 de 5.8.1966, p. 2658/66)

Directiva 75/319/CEE del Consejo (DO L 147 de 9.6.1975, p. 13)

Directiva 83/570/CEE del Consejo (DO L 332 de 28.11.1983, p. 1)

Directiva 87/21/CEE del Consejo (DO L 15 de 17.1.1987, p. 36)

Directiva 89/341/CEE del Consejo (DO L 142 de 25.5.1989, p. 11)

Directiva 92/27/CEE del Consejo (DO L 113 de 30.4.1992, p. 8)

Directiva 93/39/CEE del Consejo (DO L 214 de 24.8.1993, p. 22)

Directiva 75/318/CEE del Consejo (DO L 147 de 9.6.1975, p. 1)

Directiva 83/570/CEE del Consejo

Directiva 87/19/CEE del Consejo (DO L 15 de 17.1.1987, p. 31)

Directiva 89/341/CEE del Consejo

Directiva 91/507/CEE de la Comisión (DO L 270 de 26.9.1991, p. 32)

Directiva 93/39/CEE del Consejo

Directiva 1999/82/CE de la Comisión (DO L 243 de 15.9.1999, p. 7)

Directiva 1999/83/CE de la Comisión (DO L 243 de 15.9.1999, p. 9)

Directiva 75/319/CEE del Consejo

Directiva 78/420/CEE del Consejo (DO L 123 de 11.5.1978, p. 26)

Directiva 83/570/CEE del Consejo

Directiva 89/341/CEE del Consejo

Directiva 92/27/CEE del Consejo

Directiva 93/39/CEE del Consejo

Directiva 2000/38/CE de la Comisión (DO L 139 de 10.6.2000, p. 28)

Directiva 89/342/CEE del Consejo (DO L 142 de 25.5.1989, p. 14)

Directiva 89/343/CEE del Consejo (DO L 142 de 25.5.1989, p. 16)

Directiva 89/381/CEE del Consejo (DO L 181 de 28.6.1989, p. 44)

Directiva 92/25/CEE del Consejo (DO L 113 de 30.4.1992, p. 1)

Directiva 92/26/CEE del Consejo (DO L 113 de 30.4.1992, p. 5)

Directiva 92/27/CEE del Consejo

Directiva 92/28/CEE del Consejo (DO L 113 de 30.4.1992, p. 13)

Directiva 92/73/CEE del Consejo (DO L 297 de 13.10.1992, p. 8)

PARTE B

**Lista de plazos de transposición al Derecho nacional
(contemplados en el artículo 128)**

Directiva	Fecha límite de transposición
Directiva 65/65/CEE	31 de diciembre de 1966
Directiva 66/454/CEE	—
Directiva 75/318/CEE	21 de noviembre de 1976
Directiva 75/319/CEE	21 de noviembre de 1976
Directiva 78/420/CEE	—
Directiva 83/570/CEE	31 de octubre de 1985
Directiva 87/19/CEE	1 de julio de 1987
Directiva 87/21/CEE	1 de julio de 1987
	1 de enero de 1992 ⁽¹⁾
Directiva 89/341/CEE	1 de enero de 1992
Directiva 89/342/CEE	1 de enero de 1992
Directiva 89/343/CEE	1 de enero de 1992
Directiva 89/381/CEE	1 de enero de 1992
Directiva 91/507/CEE	1 de enero de 1992 ⁽²⁾
	1 de enero de 1995 ⁽³⁾
Directiva 92/25/CEE	1 de enero de 1993
Directiva 92/26/CEE	1 de enero de 1993
Directiva 92/27/CEE	1 de enero de 1993
Directiva 92/28/CEE	1 de enero de 1993
Directiva 92/73/CEE	31 de diciembre de 1993
Directiva 93/39/CEE	1 de enero de 1995 ⁽⁴⁾
	1 de enero de 1998 ⁽⁵⁾
Directiva 1999/82/CE	1 de enero de 2000
Directiva 1999/83/CE	1 de marzo de 2000
Directiva 2000/38/CE	5 de diciembre de 2001

⁽¹⁾ Fecha límite de transposición aplicable a Grecia, España y Portugal.

⁽²⁾ Exceptuando el punto 3.3 de la sección A de la segunda parte del Anexo.

⁽³⁾ Fecha límite de transposición aplicable al punto 3.3 de la sección A de la segunda parte del Anexo.

⁽⁴⁾ Exceptuando lo que se refiere al punto 6 del artículo 1.

⁽⁵⁾ Fecha límite de transposición aplicable al punto 7 del artículo 1.

ANEXO III

CUADRO DE CORRESPONDENCIAS

Presente Dir.	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25/CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
art. 1 puntos 1 a 3	art. 1 puntos 1 a 3										
art. 1 punto 4			Anexo	art. 1 apts. 1 y 2							
art. 1 punto 5											art. 1
art. 1 puntos 6 a 9					art. 1 apt. 2						
art. 1 punto 10						art. 1 apt. 1					
art. 1 puntos 11 a 16			art. 29 ter pár. 1								
art. 1 puntos 17 y 18							art. 1 apt. 2				
art. 1 punto 19								art. 1 apt. 2 segunda frase			
art. 1 puntos 20 a 26									art. 1 apt. 2		
art. 1 punto 27			art. 8 pár. 1								
art. 1 punto 28			art. 10 apt. 1								
art. 2	art. 2 apt. 1										
art. 3 puntos 1 y 2	art. 1 puntos 4 y 5 art. 2 apt. 3 primer guión										
art. 3 puntos 3 y 4	art. 2 apt. 3 guiones 2 y 3										
art. 3 punto 5					art. 1 apt. 1						
art. 3 punto 6						art. 1 apt. 2					
art. 4 apt. 1					art. 1 apt. 3						
art. 4 apt. 2						art. 1 apt. 3					

art. 4 apt. 3	art. 3 pár. 2										
art. 4 apt. 4	art. 6										
art. 5	art. 2 apt. 4										
art. 6 apt. 1	art. 3 pár. 1										
art. 6 apt. 2					art. 2 primera frase						
art. 7					art. 2 segunda frase						
art. 8 apts. 1 y 2	art. 4 párs. 1 y 2										
art. 8 apt. 3 letras a) a e)	art. 4 pár. 3 puntos 1 a 5	art. 1 pár. 1									
art. 8 apt. 3 letras f) a i)	art. 4 pár. 3 puntos 6 a 8.1										
art. 8 apt. 3 letras j) a l)	art. 4 pár. 3 puntos 9 a 11										
art. 9					art. 3						
art. 10 apt. 1	art. 4 pár. 3 puntos 8.2										
art. 10 apt. 2		art. 1 pár. 2									
art. 11 puntos 1 a 5.3	art. 4bis puntos 1 a 5.3										
art. 11 punto 5.4	art. 4 bis punto 5.4			art. 3							
art. 11 puntos 5.5 a 6.4	art. 4bis puntos 5.5 a 6.4										
art. 11 punto 6.5	art. 4bis punto 6.6										
art. 11 punto 7	art. 4bis punto 6.5										
art. 11 puntos 8 y 9					art. 4						
art. 12 apt. 1			art. 1								

Presente Dir.	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25/CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
art. 12 apts. 2 y 3			art. 2								
art. 13											art. 6 apts. 1 y 2
art. 14 apts. 1 y 2											art. 7 apts. 1 y 4
art. 14 apt. 3											art. 4 pár. 2
art. 15											art. 8
art. 16											art. 9
art. 17	art. 7										
art. 18	art. 7 bis										
art. 19			art. 4								
art. 20			art. 5								
art. 21	art. 4 ter										
art. 22	art. 10 apt. 2										
art. 23	art. 9 bis										
art. 24	art. 10 apt. 1										
art. 25	art. 9										
art. 26	art. 5										
art. 27			art. 8								
art. 28 apt. 1			art. 9 apt. 3								
art. 28 apt. 2			art. 9 apt. 1								
art. 28 apt. 3			art. 9 apt. 2								
art. 28 apt. 4			art. 9 apt. 4								
art. 29			art. 10								
art. 30			art. 11								
art. 31			art. 12								
art. 32			art. 13								
art. 33			art. 14 apt. 1								
art. 34			art. 14 apts. 2 a 4								
art. 35			art. 15								

art. 36			art. 15 <i>bis</i>								
art. 37			art. 15 <i>ter</i>								
art. 38			art. 15 <i>quater</i>								
art. 39			art. 14 apt. 5								
art. 40			art. 16								
art. 41			art. 17								
art. 42			art. 18								
art. 43			art. 20 apt. 1								
art. 44			art. 20 apt. 2								
art. 45			art. 20 apt. 3								
art. 46			art. 19								
art. 47			art. 19 bis								
art. 48			art. 21								
art. 49			art. 23								
art. 50			art. 24								
art. 51 apts. 1 y 2			art. 22 apt. 1								
art. 51 apt. 3			art. 22 apt. 2								
art. 52			art. 25								
art. 53											art. 3
art. 54									art. 2 apt. 1		
art. 55									art. 3		
art. 56									art. 4 apt. 1		
art. 57									art. 5 apt. 2		
art. 58									art. 6		
art. 59									art. 7 apts. 1 y 2		
art. 60									art. 5 apts. 1 y art. 9		
art. 61									art. 10 apts. 1 a 4		
art. 62									art. 2 apt. 2 y art. 7 apt. 3		

Presente Dir.	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25/CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
art. 63 apt. 1									art. 4 apt. 2		
art. 63 apt. 2									art. 8		
art. 63 apt. 3									art. 10 apt. 5		
art. 64									art. 11 apt. 1		
art. 65									art. 12		
art. 66					art. 5						
art. 67					art. 6 apt. 1						
art. 68											art. 2 apt. 2
art. 69											art. 7 apts. 2 y 3
art. 70								art. 2			
art. 71								art. 3			
art. 72								art. 4			
art. 73								art. 5 apt. 1			
art. 74								art. 5 apt. 2			
art. 75								art. 6 apt. 2			
art. 76							art. 2				
art. 77							art. 3				
art. 78							art. 4 apt. 1				
art. 79							art. 5				
art. 80							art. 6				
art. 81							art. 7				
art. 82							art. 8				
art. 83							art. 9				
art. 84							art. 10				
art. 85											art. 9
art. 86										art. 1 apts. 3 y 4	
art. 87										art. 2	
art. 88										art. 3 apts. 1 a 6	

art. 89										art. 4	
art. 90										art. 5	
art. 91										art. 6	
art. 92										art. 7	
art. 93										art. 8	
art. 94										art. 9	
art. 95										art. 10	
art. 96										art. 11	
art. 97 apts. 1 a 4										art. 12 apts. 1 y 2	
art. 97 apt. 5										art. 12 apt. 4	
art. 98										art. 13	
art. 99										art. 14	
art. 100											art. 6 apt. 3
art. 101			art. 29 <i>sexto</i>								
art. 102			art. 29 <i>bis</i>								
art. 103			art. 29 <i>quater</i>								
art. 104			art. 29 <i>quinto</i>								
art. 105			art. 29 <i>séptimo</i>								
art. 106 apt. 1			art. 29 <i>octavo</i>								
art. 106 apt. 2			art. 29 <i>ter</i> pár. 2								
art. 107			art. 29 <i>noveno</i>								
art. 108			art. 29 <i>décimo</i>								
art. 109							art. 3 puntos 1 a 3				
art. 110							art. 3 punto 4				
art. 111 apt. 1			art. 26 párs. 1 y 2								
art. 111 apt. 2				art. 4 apt. 1							
art. 111 apt. 3			art. 26 pár. 3								

Presente Dir.	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25/CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
art. 112	art. 8		art. 27								
art. 113				art. 4 apt. 2		art. 4 apt. 2					
art. 114 apt. 1				art. 4 apt. 3							
art. 114 apt. 2						art. 4 apt. 3					
art. 115						art. 4 apt. 1					
art. 116	art. 11										
art. 117			art. 28								
art. 118			art. 29								
art. 119											art. 4 pár. 1
art. 120		art. 2 bis pár. 1									
art. 121		art. 2 ter	art. 37 bis								
art. 122			art. 30								
art. 123			art. 33								
art. 124											art. 5
art. 125	art. 12		art. 31				art. 4 apt. 2		art. 11 apt. 2	art. 12 apt. 3	
art. 126 pár. 1	art. 21										
art. 126 pár. 2			art. 32								
art. 127			art. 28 bis								
art. 128	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
art. 129	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
art. 130	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Anexo I		Anexo									
Anexo II	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Anexo III	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—