

Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente.

Ministerio de Sanidad y Consumo
«BOE» núm. 267, de 7 de noviembre de 2007
Referencia: BOE-A-2007-19249

TEXTO CONSOLIDADO

Última modificación: 17 de septiembre de 2013

La normativa actual en materia de medicamentos, ha contribuido a que en el mercado se encuentren medicamentos con probadas garantías de calidad, seguridad y eficacia. No obstante, a la luz de la experiencia adquirida, la Unión Europea ha considerado necesario adoptar nuevas medidas para favorecer el funcionamiento del mercado interior, sin olvidar en ningún momento la consecución de un elevado nivel de protección de la salud humana, para lo cual se avanza en la incorporación de criterios y procedimientos armonizados para la evaluación y autorización de medicamentos y se profundiza en medidas orientadas a la evaluación continuada de la seguridad de los mismos.

La Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios recoge estos criterios y procedimientos, siendo el instrumento por el que se transponen en gran parte las últimas disposiciones comunitarias sobre los medicamentos.

Este real decreto completa la transposición de la Directiva 2004/27/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo, por la que se modifica 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, que armoniza y recopila en un solo texto la normativa comunitaria sobre medicamentos de uso humano, y la Directiva 2004/24/CE, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo, por la que se modifica, en lo que se refiere a los medicamentos tradicionales a base de plantas, la Directiva 2001/83/CE.

La transposición de la Directiva 2004/27/CE implica la modificación, entre otras normas, del Real Decreto 767/1993, de 21 de mayo, por el que se regula la evaluación, autorización, registro y condiciones de dispensación de especialidades farmacéuticas de uso humano y otros medicamentos fabricados industrialmente, y otras disposiciones en materia de medicamentos especiales. Por ello, y dado que la modificación afecta a una gran cantidad de preceptos, se hace necesaria la elaboración de una nueva disposición que integre las normas originarias y sus posteriores modificaciones.

Los aspectos fundamentales de la Directiva 2004/27/CE objeto de transposición en este real decreto, se refieren a la necesidad de mejorar el funcionamiento de los procedimientos de autorización de medicamentos, por lo que se ha revisado el procedimiento de autorización nacional y especialmente el de reconocimiento mutuo, con el fin de reforzar la posibilidad de cooperación entre Estados miembros y, asimismo, con el mismo fin, se incorpora un nuevo procedimiento de autorización comunitario denominado descentralizado

y se establecen garantías de confidencialidad en la evaluación y transparencia y publicidad de las decisiones.

La necesidad de garantizar un adecuado seguimiento de los efectos terapéuticos y del perfil de seguridad de cada nuevo medicamento, hace que la autorización de comercialización deba renovarse cinco años después de concedida. Una vez ratificada esa autorización, el periodo de validez debe ser, normalmente, ilimitado sin perjuicio de la evaluación continuada de los riesgos a través de sistemas adecuados de farmacovigilancia y de estudios de utilización de medicamentos en condiciones reales de uso.

Por otra parte, el marco legislativo europeo prevé la posibilidad de que un medicamento autorizado no sea comercializado, estableciendo que toda autorización que no haga efectiva la comercialización del medicamento durante tres años consecutivos pierda la validez. No obstante, deben establecerse excepciones a esta norma cuando estén justificadas por razones de salud pública o interés general.

Con el fin evitar una duplicidad de normas, se decide aplicar a las modificaciones de las autorizaciones de comercialización nacionales los mismos criterios de tipificación de los procedimientos comunitarios y se adopta el Reglamento (CE) 1084/2003 de la Comisión, de 3 de junio de 2003, relativo al examen de las modificaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización de medicamentos para uso humano y medicamentos veterinarios concedidas por la autoridad competente de un Estado miembro, así como sus sucesivas actualizaciones.

Otro aspecto fundamental del medicamento es su identificación e información que ha de constar en el etiquetado y en el prospecto del mismo, como garantía de su correcto empleo, promoviendo la seguridad y la eficacia en su utilización. La Directiva 2004/27/CE, en cuanto a etiquetado y prospecto persigue definir normas comunes en la materia, dejando un amplio margen a las legislaciones nacionales, sobre todo en lo relacionado con las garantías de autenticidad y correcta identificación, para garantizar un elevado nivel de protección de los consumidores y permitir el uso correcto de los medicamentos a partir de una información completa y comprensible.

La transposición de esta directiva implica la modificación del Real Decreto 2236/1993, de 17 de diciembre, por el que se regula el etiquetado y prospecto de los medicamentos de uso humano, afectando a una gran cantidad de preceptos, por lo que se ha considerado oportuno y siguiendo el criterio comunitario de unificar la legislación en un texto, recoger esta materia con el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano.

Con el mismo criterio de unificación, se recogen en este real decreto los medicamentos especiales que contaban con su propia legislación y que quedan ahora integrados en esta misma norma. Así, se derogan, los Reales Decretos 479/1993, de 2 de abril, por el que se regulan los medicamentos radiofármacos de uso humano, 478/1993, de 2 de abril, por el que se regulan los medicamentos derivados de la sangre y plasma humano, 288/1991, de 8 de marzo, por el que se regulan los medicamentos inmunológicos de uso humano, 2208/1994, de 16 de noviembre, que regula los medicamentos homeopáticos de uso humano de fabricación industrial y el 1800/2003, de 26 de diciembre, que regula los gases medicinales, este último fue sometido al procedimiento de información en materia de normas y reglamentaciones técnicas, previsto en el Directiva 98/34/CE y cuyo contenido se ha incluido en esta disposición.

La Directiva 2004/24/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004, modifica, en lo que se refiere a los medicamentos tradicionales a base de plantas, la Directiva 2001/83/CE, armonizando las legislaciones de los Estados miembros en lo relativo a los medicamentos tradicionales a base de plantas y asegura las necesarias garantías de calidad, seguridad y eficacia de estos medicamentos, evitando las diferencias existentes que podrían repercutir sobre la protección de la salud pública.

La principal novedad consiste en establecer un procedimiento de registro simplificado para los medicamentos tradicionales a base de plantas. La peculiaridad de este procedimiento se halla en que para obtener un registro como medicamento tradicional a base de plantas, se tendrá en cuenta el amplio uso tradicional, por lo que las pruebas clínicas y preclínicas que se suelen exigir con carácter general para la inscripción de un medicamento de uso humano, no serán necesarias aunque las autoridades competentes podrían solicitar información adicional para evaluar la seguridad, si se considerara necesario.

Para la efectiva aplicación de este procedimiento se establece un periodo transitorio hasta el 30 de abril de 2011, en línea con las exigencias comunitarias. Esta adecuación a la nueva regulación supone una derogación de la legislación vigente hasta el momento, sin que por ello quede afectado negativamente el sector, puesto que las plantas tradicionalmente consideradas como medicinales cualquiera que sea su forma de presentación siempre que no tengan la consideración de medicamentos y se ofrezcan sin referencia a propiedades terapéuticas, diagnósticas o preventivas, podrán venderse libremente, quedando sometidas, en caso de reunir los criterios exigidos, a la legislación alimentaria.

Por otra parte, la Orden SCO/3461/2003, de 26 de noviembre, mediante la cual se modificó el anexo II del Real Decreto 767/1993, incorporando al ordenamiento jurídico español la Directiva 2003/63/CE de la Comisión, de 25 de junio de 2003 se deroga y su contenido se incorpora como anexo I de este real decreto. La Directiva 2003/63/CE tiene una gran importancia por establecer requisitos normalizados para el expediente de autorización de comercialización de los medicamentos en todos los Estados miembros. Esto se consiguió con la implementación del documento técnico común (DTC). Actualmente este documento armonizado constituye la base fundamental para la consiguiente implantación de instrumentos telemáticos para la tramitación automatizada de solicitudes. La utilización de herramientas informáticas de gestión es a su vez un elemento esencial para el objetivo de dar acceso público a las decisiones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, así como a la información de medicamentos rigurosa y objetiva que acompaña a cada autorización.

Con el presente real decreto queda derogada la legislación nacional sobre el procedimiento de autorización de comercialización de los medicamentos, que transponía diversas directivas comunitarias que fueron derogadas y codificadas por la Directiva 2001/83/CE.

Como anexo II se recogen los datos que deben de figurar en la ficha técnica del medicamento.

En el anexo III se incluye la información que debe incluirse en el etiquetado de los medicamentos.

En el anexo IV se establecen los símbolos, siglas y leyendas que deben aparecer en el etiquetado de los medicamentos.

El anexo V recoge los datos que debe contener como mínimo el prospecto y que se elabora de acuerdo con la ficha técnica del medicamento.

El presente real decreto se adopta en desarrollo de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, y tiene carácter de legislación de productos farmacéuticos a los efectos previstos en el artículo 149.1.16.ª de la Constitución; garantizando, en lo que concierne al tratamiento de los datos personales el respecto a la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, y su normativa de desarrollo.

Finalmente, en el proceso de elaboración de esta norma se ha consultado, entre otros, a las Comunidades Autónomas y a los sectores afectados.

En su virtud, a propuesta del Ministro de Sanidad y Consumo, con la aprobación previa de la Ministra de Administraciones Públicas, de acuerdo con el Consejo de Estado y previa deliberación del Consejo de Ministros en su reunión del día 11 de octubre de 2007,

DISPONGO:

CAPÍTULO I

Disposiciones generales

Artículo 1. *Objeto.*

Este real decreto tiene por objeto regular los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente y en particular:

- a) Los requisitos de la solicitud para la autorización de comercialización.
- b) Los procedimientos de autorización, suspensión y revocación de la autorización, así como de las modificaciones de las condiciones de autorización.

- c) La ficha técnica, el etiquetado y prospecto.
- d) Las condiciones particulares para determinadas clases de medicamentos.
- e) Las obligaciones del titular.
- f) Los procedimientos comunitarios.
- g) La inscripción en el registro de medicamentos, incluidos los medicamentos especiales regulados en el capítulo IV.

Artículo 2. Definiciones.

A los efectos de la presente disposición se entenderá por:

1. Medicamento: toda sustancia o combinación de sustancias que se presente como poseedora de propiedades para el tratamiento o prevención de enfermedades en seres humanos, o que pueda usarse, o administrarse a seres humanos con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, o de establecer un diagnóstico médico;

2. Principio activo o sustancia activa: Toda sustancia o mezcla de sustancias destinadas a la fabricación de un medicamento y que, al ser utilizadas en su producción, se convierten en un componente activo de dicho medicamento destinado a ejercer una acción farmacológica, inmunológica o metabólica con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas, o de establecer un diagnóstico.

3. Excipiente: Todo componente de un medicamento distinto del principio activo y del material de acondicionamiento.

4. Materia prima: toda sustancia -activa o inactiva- empleada en la fabricación de un medicamento, ya permanezca inalterada, se modifique o desaparezca en el transcurso del proceso.

5. Forma galénica o forma farmacéutica: la disposición a que se adaptan los principios activos y excipientes para constituir un medicamento. Se define por la combinación de la forma en la que el producto farmacéutico es presentado por el fabricante y la forma en la que es administrada.

6. Presentación: cada una de las combinaciones en las que el medicamento está dispuesto para su utilización incluyendo composición, forma farmacéutica, dosis, y formato.

7. Formato: número de unidades contenidas en el envase y/o el contenido del mismo.

8. Nombre del medicamento: identifica al medicamento y consta de la denominación del medicamento, dosis y forma farmacéutica y cuando proceda, la mención de los destinatarios: lactantes, niños o adultos.

9. Denominación común: la Denominación Oficial Española (D.O.E) atribuida a cada principio activo por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, en su defecto, la Denominación Común Internacional (D.C.I.) recomendada por la Organización Mundial de la Salud o, en su defecto, la denominación común usual.

10. Dosis del medicamento: el contenido de principio activo, expresado en cantidad por unidad de toma, por unidad de volumen o de peso en función de la presentación.

11. Ficha Técnica o resumen de las características del producto: documento autorizado por la Agencia, donde se reflejan las condiciones de uso autorizadas para el medicamento y recoge la información científica esencial para los profesionales sanitarios.

12. Acondicionamiento primario: el envase o cualquier otra forma de acondicionamiento que se encuentre en contacto directo con el medicamento.

13. Embalaje exterior: el embalaje en que se encuentre el acondicionamiento primario.

14. Etiquetado: las informaciones que constan en el embalaje exterior y en el acondicionamiento primario.

15. Prospecto: la información escrita dirigida al paciente o usuario, que acompaña al medicamento.

16. Medicamentos especiales: son aquellos medicamentos que requieren un tratamiento especial a efectos de demostrar su calidad, seguridad y eficacia.

17. Extensión de línea: la segunda y sucesivas solicitudes de autorización e inscripción en el registro de otras formas farmacéuticas, vías de administración y/o dosis de un medicamento ya autorizado, así como aquellas modificaciones que requieran la presentación de una nueva solicitud de autorización, de acuerdo con la norma europea que regula las

modificaciones de autorización de medicamentos otorgadas por la autoridad competente de un Estado miembro.

18. Medicamento hemoderivado: 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

19. Medicamento inmunológico: Es todo medicamento consistente en vacunas, toxinas, sueros y alérgenos:

a) Las vacunas, toxinas o sueros, que comprenden en particular:

1.º Los agentes utilizados para provocar una inmunidad activa como la vacuna anticolérica, el BCG, la vacuna antipoliomelítica, la vacuna antivariólica.

2.º Los agentes utilizados para diagnosticar el estado de inmunidad, en particular la tuberculina y la tuberculina PPD, las toxinas utilizadas en los test de Schick y de Dick, la brucelina.

3.º Los agentes utilizados para provocar una inmunidad pasiva, como la antitoxina diftérica, la globulina antivariólica, la globulina antilinfocítica.

b) Los productos alérgicos comprendiendo cualquier medicamento destinado a detectar o provocar una alteración adquirida y específica en la respuesta inmunológica a un agente alergizante.

20. Vacunas individualizadas: son las preparadas con agentes inmunizantes, a concentración y dilución específica en base a la correspondiente prescripción facultativa para un paciente determinado.

21. Alérgeno: todo producto destinado a identificar o provocar una modificación específica y adquirida de la respuesta inmunológica a un agente alergizante.

22. Radiofármaco: cualquier producto que, cuando esté preparado para su uso con finalidad terapéutica o diagnóstica, contenga uno o más radionucleidos (isótopos radiactivos).

23. Generador: cualquier sistema que incorpore un radionucleido (radionucleido padre) que en su desintegración origine otro radionucleido (radionucleido hijo) que se utilizará como parte integrante de un radiofármaco.

24. Equipo reactivo: cualquier preparado industrial que deba combinarse con el radionucleido para obtener el radiofármaco final.

25. Precursor: todo radionucleido producido industrialmente para el marcado radioactivo de otras sustancias antes de su administración.

26. Preparación extemporánea de un radiofármaco: es la preparación en el momento de su uso de un radiofármaco listo para su uso a partir del marcaje radioisotópico de un equipo o de muestras autólogas del propio paciente (células, proteínas), con un radionucleido precursor o un radionucleido producido por un generador de radionucleido. Esta preparación sólo podrá realizarse bajo petición mediante prescripción médica y si se cumplen las normas de correcta preparación extemporánea de radiofármacos que se publicarán posteriormente.

27. Medicamentos a base de plantas: el medicamento que contenga exclusivamente como principios activos, sustancias vegetales, preparados vegetales o combinaciones de estos.

28. Medicamento tradicional a base de plantas: el medicamento a base de plantas que cumpla las condiciones establecidas en el artículo 51.

29. Sustancias vegetales: las plantas, principalmente enteras, fragmentadas o cortadas, las partes de plantas, algas, hongos y líquenes no tratados, normalmente en forma seca pero también frescos. Determinados exudados que no han sido sometidos a un tratamiento específico se consideran también sustancias vegetales. Las sustancias vegetales se definen precisamente por la parte de la planta utilizada y la denominación botánica de acuerdo con el sistema binomial que incluye género, especie, variedad y autor.

30. Preparados vegetales: los que se obtienen sometiendo las sustancias vegetales a tratamientos como extracción, destilación, prensado, fraccionamiento, purificación, concentración o fermentación. Se incluyen las sustancias vegetales trituradas o pulverizadas, las tinturas, los extractos, los aceites esenciales, los zumos exprimidos y los exudados tratados.

31. Medicamento homeopático: El obtenido a partir de sustancias denominadas cepas homeopáticas, con arreglo a un procedimiento de fabricación homeopático descrito en la Farmacopea Europea, o en la Real Farmacopea Española o, en su defecto, en una farmacopea utilizada de forma oficial en un país de la Unión Europea. Un medicamento homeopático podrá contener varios principios activos.

32. Gases medicinales: Es el gas o mezcla de gases destinado a entrar en contacto directo con el organismo humano y que, actuando principalmente por medios farmacológicos, inmunológicos o metabólicos, se presente dotado de propiedades para prevenir, diagnosticar, tratar, aliviar o curar enfermedades o dolencias. Se consideran gases medicinales los utilizados en terapia de inhalación, anestesia, diagnóstico «in vivo» o para conservar y transportar órganos, tejidos y células destinados al transplante, siempre que estén en contacto con ellos.

Se entenderá por gases medicinales licuados, el oxígeno líquido, nitrógeno líquido y protóxido de nitrógeno líquido, así como cualquier otro que con similares características y utilización, puedan fabricarse en el futuro.

33. Titular de la autorización de comercialización: es la persona física o jurídica responsable de la comercialización del medicamento para el que ha obtenido la preceptiva autorización de comercialización. A tal efecto se creará un registro de titulares de autorizaciones de comercialización.

34. Representante del titular de la autorización de comercialización: la persona física o jurídica, normalmente conocida como representante local, designada por el titular de la autorización de comercialización para representarle en España.

35. Medicamento genérico: el medicamento que tenga la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica, y cuya bioequivalencia con el medicamento de referencia haya sido demostrada por estudios adecuados de biodisponibilidad.

Artículo 3. *Ámbito de aplicación y exclusiones.*

1. Este real decreto es de aplicación a los medicamentos de uso humano y a los medicamentos especiales de uso humano, fabricados industrialmente o en cuya fabricación intervenga un proceso industrial en lo referente a los procedimientos y requisitos para la presentación de solicitudes de autorización, la evaluación de las mismas, requisitos para la autorización de comercialización, ficha técnica, etiquetado y prospecto incluyendo condiciones de prescripción y dispensación, así como la inclusión de los medicamentos autorizados en el correspondiente registro oficial.

2. Quedan excluidos del ámbito de aplicación del presente real decreto:

a) Los medicamentos de terapia avanzada recogidos en el artículo 47 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, tal como se definen en el Reglamento (CE) n.º 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007, sobre medicamentos de terapia avanzada y por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) n.º 726/2004, preparados ocasionalmente, de acuerdo con normas de calidad específicas, y empleados en España, en una institución hospitalaria y bajo la responsabilidad profesional exclusiva de un médico colegiado, con el fin de cumplir una prescripción facultativa individual de un producto hecho a medida destinado a un solo paciente, y sean medicamentos en fase de investigación clínica o sean medicamentos que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios considere que satisfacen las garantías de calidad, seguridad, eficacia, identificación e información.

b) La sangre completa, el plasma y las células sanguíneas de origen humano.

3. La presente disposición no es de aplicación en lo referido a las solicitudes, evaluación y autorización, para los medicamentos contemplados en el anexo I del Reglamento (CE) 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, 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 de Medicamentos. No obstante, sí les será de aplicación lo previsto en el artículo 21.3 y los anexos III y IV.

Artículo 4. *Carácter de la autorización de comercialización.*

1. Ningún medicamento fabricado industrialmente podrá ser puesto en el mercado sin la previa autorización de comercialización otorgada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios o por la Comisión Europea, e inscripción en el registro de medicamentos, de acuerdo con los procedimientos establecidos para cada caso.

Toda modificación, transmisión, suspensión y revocación de la autorización de comercialización de un medicamento deberá ser notificada, o solicitada y autorizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, según proceda, debiendo constar en todos los casos en el registro de medicamentos autorizados que, a estos efectos, tendrá, del mismo modo que la inscripción, carácter constitutivo, salvo en el caso de los medicamentos autorizados por la Comisión Europea.

2. Cuando un medicamento haya obtenido una autorización de comercialización inicial, toda dosificación, forma farmacéutica, vía de administración y presentación adicionales, así como cualesquiera modificaciones y ampliaciones que se introduzcan habrán también de ser notificadas, o solicitadas y autorizadas. Todas estas autorizaciones de comercialización se considerarán pertenecientes a la misma autorización global de comercialización, en particular, a los efectos de la aplicación de los períodos de exclusividad de datos, así como para las modificaciones posteriores de la autorización que afecten a todo un conjunto de medicamentos de un mismo titular conteniendo el mismo principio activo.

CAPÍTULO II

Autorización de medicamentos

Sección 1.ª Solicitudes

Artículo 5. *Requisitos del solicitante de una autorización de comercialización.*

El solicitante de la autorización de comercialización de un medicamento ha de estar establecido en la Unión Europea. El solicitante podrá designar un representante legal con el que se entenderán las actuaciones derivadas de la tramitación de la solicitud de autorización del medicamento o de sus posteriores modificaciones. Asimismo, el solicitante podrá indicar en la solicitud el titular de la autorización de comercialización propuesto para España.

Artículo 6. *Solicitud de autorización de comercialización de medicamentos fabricados industrialmente.*

1. Las solicitudes de autorización de comercialización de medicamentos se presentarán en cualquiera de los lugares previstos en el artículo 38.4 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común, dirigidas a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Asimismo y conforme a lo previsto en el artículo 38.9 de la mencionada Ley, las solicitudes podrán presentarse por medios telemáticos.

2. El modelo de solicitud habrá de ajustarse al que en cada momento establezca la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, de acuerdo a los modelos normalizados aprobados por la Comisión Europea.

3. La documentación se presentará, al menos, en castellano. No obstante lo anterior, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá establecer que una o varias partes de la documentación científico-técnica puedan presentarse en otro idioma.

4. Las solicitudes de autorización de medicamentos habrán de ir acompañadas del documento acreditativo del pago de la tasa.

5. La solicitud, cuyo modelo podrá ser obtenido a través de la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, deberá comprender al menos los datos y documentos que a continuación se relacionan. El expediente se presentará en formato normalizado de acuerdo con lo establecido en el Anexo I de este Real Decreto:

a) nombre o razón social y domicilio o sede social del solicitante y, en su caso, del fabricante, DNI/NIE o CIF;

- b) nombre del medicamento;
- c) composición cualitativa y cuantitativa de todos los componentes del medicamento, incluyendo la de su denominación común internacional (DCI) recomendada por la Organización Mundial de la Salud, y su equivalencia con la denominación oficial española (DOE), cuando la tenga, o la mención de la denominación química pertinente en ausencia de las anteriores. En el caso de sustancias y preparados vegetales se declararán de acuerdo con lo establecido para los mismos;
- d) evaluación del riesgo que el medicamento podría representar para el medio ambiente. Este impacto se deberá estudiar y se deberán prever, caso por caso, las disposiciones particulares destinadas a limitarlo;
- e) descripción del modo de fabricación;
- f) indicaciones terapéuticas, contraindicaciones y reacciones adversas;
- g) posología, forma farmacéutica, forma y vía de administración y período o plazo de validez previsto;
- h) indicaciones sobre las medidas de precaución y de seguridad que han de adoptarse al almacenar el medicamento, al administrarlo a los pacientes y al eliminar los productos residuales, junto con la indicación de cualquier riesgo potencial que el medicamento pudiera presentar para el medio ambiente;
- i) descripción de los métodos de control utilizados por el fabricante;
- j) resultado de las pruebas:
 - 1.º Farmacéuticas (físicoquímicas, biológicas o microbiológicas).
 - 2.º Preclínicas (toxicológicas y farmacológicas).
 - 3.º Clínicas.

Los documentos e información relativos a los resultados de las pruebas farmacéuticas, preclínicas y clínicas deberán ir acompañados de resúmenes detallados e informes de expertos, que formarán parte de la correspondiente solicitud y quedarán integrados en el expediente de autorización. Estos informes han de ser elaborados y firmados por personas que posean las cualificaciones técnicas y profesionales necesarias, avaladas en un currículum que se acompañará al informe;

- k) un resumen del sistema de farmacovigilancia del solicitante, que incluya:
 - 1.º Prueba de que el solicitante dispone de los servicios de una persona cualificada responsable de la farmacovigilancia,
 - 2.º Los Estados miembros en los que reside y desempeña sus funciones dicha persona cualificada,
 - 3.º Datos de contacto de la persona cualificada,
 - 4.º Declaración firmada por el solicitante que certifique que dispone de los medios necesarios para desempeñar las funciones y asumir las responsabilidades definidas en la normativa sobre farmacovigilancia,
 - 5.º Referencia a la ubicación del archivo maestro del sistema de farmacovigilancia del medicamento;
- l) El plan de gestión de riesgos con la descripción del sistema de gestión de riesgos que el solicitante vaya a elaborar para el medicamento, junto con un resumen.

El sistema de gestión de riesgos deberá ser proporcionado a los riesgos identificados o potenciales del medicamento, y a la necesidad de datos sobre seguridad en la fase posautorización, debiendo actualizarse la información cuando proceda;
- m) una declaración del solicitante según la cual los ensayos clínicos llevados a cabo fuera de la Unión Europea cumplen los principios éticos y normas de buena práctica clínica previstos en el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos;
- n) ficha técnica o resumen de las características del producto de acuerdo con el anexo II, una maqueta del diseño y contenido del embalaje exterior y del acondicionamiento primario, así como el prospecto de acuerdo con la normativa al respecto, a efectos de garantizar la adecuada comprensión por los ciudadanos;
- ñ) documento acreditativo de que el fabricante está autorizado en su país para fabricar medicamentos;
- o) Copias de la documentación siguiente:

1.º En su caso, copia de la autorización de comercialización obtenida en otro Estado miembro o en un tercer país, junto con la ficha técnica y un resumen de los datos de seguridad, incluidos los datos contenidos en los informes periódicos actualizados en materia de seguridad, cuando se disponga de ellos, y las notificaciones de sospechas de reacciones adversas, junto con la lista de los Estados miembros en los que se esté estudiando una solicitud de autorización,

2.º La ficha técnica propuesta por el solicitante en virtud del anexo II o aprobada por las autoridades competentes del Estado miembro, y el prospecto propuesto con arreglo a los anexos IV y V o aprobado por la autoridad competente del Estado miembro,

3.º Detalles de cualquier decisión de denegación de autorización, tanto en la Unión Europea como en un tercer país, y los motivos de tal decisión.

p) Documento acreditativo de que el fabricante del medicamento ha verificado mediante auditorías el cumplimiento, por parte del fabricante del principio activo, de los principios y directrices de las normas de correcta fabricación. Este documento contendrá una referencia a la fecha de la auditoría, así como a que su resultado confirma que la fabricación se atiene a los principios y directrices de las referidas normas de correcta fabricación.

Artículo 7. *Requisitos específicos de la autorización de medicamentos genéricos.*

1. Respecto a los medicamentos genéricos definidos en el artículo 2.35, las diferentes sales, ésteres, éteres, isómeros, mezclas de isómeros, complejos o derivados de un principio activo se considerarán un mismo principio activo, a menos que tengan propiedades considerablemente diferentes en cuanto a seguridad y/o eficacia, en cuyo caso el solicitante deberá facilitar datos suplementarios para demostrar la seguridad y/o eficacia de la diversidad de sales, ésteres o derivados de un principio activo autorizado. Las diferentes formas farmacéuticas orales de liberación inmediata se considerarán una misma forma farmacéutica. El solicitante podrá estar exento de presentar los estudios de biodisponibilidad si puede demostrar que el medicamento genérico satisface los criterios pertinentes definidos en las correspondientes directrices detalladas.

2. Sin perjuicio del derecho relativo a la protección de la propiedad industrial y comercial, el solicitante no tendrá obligación de facilitar los resultados de los ensayos preclínicos y clínicos si puede demostrar que el medicamento es genérico de un medicamento de referencia que está o ha sido autorizado con arreglo a la presente disposición, desde hace ocho años como mínimo por un Estado miembro o en la Unión Europea por procedimiento centralizado. A estos efectos, se entiende por medicamento de referencia aquel autorizado en base a un expediente completo.

3. Los medicamentos genéricos de un medicamento de referencia, autorizado con arreglo a la presente disposición, no se comercializarán hasta transcurridos diez años desde la fecha de la autorización inicial del medicamento de referencia.

Este período de diez años se ampliará hasta un máximo de once años si, durante los primeros ocho años del período de diez años, el titular de la autorización de comercialización del medicamento de referencia obtiene una autorización para una o varias indicaciones terapéuticas nuevas y, durante la evaluación científica previa a su autorización, se establece que dichas indicaciones aportarán un beneficio clínico significativo en comparación con las terapias existentes.

4. Cuando el medicamento de referencia no esté autorizado en España el solicitante deberá indicar en la solicitud el nombre del Estado miembro en que esté o haya sido autorizado y la fecha de autorización. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, solicitará a la autoridad competente del otro Estado miembro una confirmación, en el plazo de un mes, de que el medicamento de referencia está o ha sido autorizado, junto con la composición completa del medicamento de referencia y, en caso necesario, cualquier otra documentación que considere pertinente.

5. Los medicamentos genéricos deberán designarse con la denominación oficial española del principio activo y, en su defecto, con la denominación común usual o científica de dicha sustancia, acompañada, en su caso, del nombre o marca del titular o fabricante; asimismo, podrán denominarse con una marca siempre que no pueda confundirse con una

denominación oficial española o una denominación común internacional ni inducir a error sobre las propiedades terapéuticas o la naturaleza del medicamento.

Los medicamentos genéricos se identificarán por llevar a continuación de su nombre las siglas EFG.

Artículo 8. *Requisitos específicos de la autorización de medicamentos con solicitud combinada con datos suplementarios.*

Cuando el medicamento no se ajuste a los requisitos de medicamento genérico del apartado 1 del artículo anterior, cuando la bioequivalencia no pueda ser demostrada por medio de estudios de biodisponibilidad o cuando haya diferencias en los principios activos, las indicaciones terapéuticas, la dosificación, la forma farmacéutica o la vía de administración con respecto a las del medicamento de referencia, deberán facilitarse los resultados de los ensayos preclínicos y/o clínicos adecuados suplementarios.

Artículo 9. *Requisitos específicos de la autorización de medicamentos biológicos similares a otro de referencia.*

1. Las solicitudes de autorización deberán incluir los resultados de los ensayos preclínicos y clínicos adecuados cuando un medicamento biológico que sea similar a un producto biológico de referencia no cumpla las condiciones de la definición de medicamentos genéricos, debido a diferencias relacionadas con las materias primas o diferencias en el proceso de fabricación del medicamento biológico y del medicamento biológico de referencia.

2. La documentación deberá ajustarse a los criterios establecidos en el documento técnico común (DTC) acordado en la Unión Europea y recogido en el Anexo I así como a lo dispuesto en las directrices detalladas específicas para cada materia.

Artículo 10. *Requisitos específicos de la autorización de medicamentos basados en principios activos suficientemente comprobados.*

1. El solicitante no tendrá obligación de facilitar los resultados de ensayos preclínicos y clínicos propios si puede demostrar que el principio activo del medicamento ha tenido un uso médico bien establecido al menos durante diez años dentro de la Unión Europea y presenta una eficacia reconocida, así como un nivel aceptable de seguridad en virtud de las condiciones previstas en el anexo I.

2. En este caso, los resultados de los ensayos se sustituirán por una documentación bibliográfico-científica que aporte evidencia científica adecuada.

3. Lo establecido en este artículo no será de aplicación a productos que deban cumplir las condiciones señaladas en los artículos 7, 8 y 9.

Artículo 11. *Solicitudes de nuevas asociaciones de principios activos autorizados.*

Las solicitudes de medicamentos que contengan asociación de principios activos presentes en la composición de medicamentos autorizados, pero que no hayan sido combinadas todavía con fines terapéuticos, deberán aportar los resultados de los ensayos preclínicos y/o clínicos relativos a la nueva asociación, sin necesidad de facilitar la documentación relativa a cada principio activo individual.

Artículo 12. *Solicitudes de autorización de medicamentos con consentimiento expreso del titular de una autorización previa o de un expediente en trámite de registro.*

1. Tras la concesión de una autorización de comercialización, el titular de la misma podrá consentir que otro solicitante haga uso de la documentación farmacéutica, preclínica y clínica que obre en el expediente de su medicamento, para el estudio de una solicitud posterior de un medicamento que tenga la misma composición cualitativa y cuantitativa en sustancias activas y la misma forma farmacéutica. Esta situación deberá certificarse por ambas partes en la documentación que acompañe a la solicitud, significando la exactitud de ambos expedientes en todos los aspectos farmacéuticos, preclínicos y clínicos, excepto en los aspectos de identificación y diseño del etiquetado del medicamento.

2. El solicitante de un expediente en trámite podrá así mismo, consentir a otro solicitante la presentación de otra solicitud basada en idéntica documentación farmacéutica, preclínica y clínica, acompañando en el segundo expediente certificación por ambas partes de esta autorización y de la exactitud de ambas documentaciones en todos los aspectos farmacéuticos, preclínicos y clínicos, excepto en los aspectos de identificación y diseño del etiquetado del medicamento.

Artículo 13. *Periodo de exclusividad para nuevas indicaciones de principios activos suficientemente conocidos.*

Cuando se autorice una nueva indicación para un principio activo suficientemente conocido, se concederá un período de un año de exclusividad de datos, no acumulativo a otros periodos de protección de datos, siempre y cuando se hayan llevado a cabo estudios clínicos y/o preclínicos significativos en relación con la nueva indicación.

Sección 2.ª Procedimiento de autorización

Artículo 14. *Objetivos del procedimiento de autorización.*

1. El procedimiento de autorización tiene por objeto comprobar que el medicamento:
 - a) Alcanza los requisitos de calidad establecidos.
 - b) Es seguro, no produciendo en condiciones normales de utilización efectos tóxicos o indeseables desproporcionados al beneficio que procura.
 - c) Es eficaz en las indicaciones terapéuticas aprobadas.
 - d) Está correctamente identificado y va acompañado de la información precisa para su utilización.
2. La evaluación de los efectos terapéuticos positivos del medicamento se apreciarán en relación con cualquier riesgo relacionado con la calidad, la seguridad y la eficacia del medicamento para la salud del paciente o la salud pública, entendido como relación beneficio-riesgo
3. Lo establecido en este artículo será asimismo de aplicación a las modificaciones que se produzcan en la autorización y seguirá siendo aplicable, en tanto el producto esté en el mercado, de acuerdo a las nuevas evidencias que con respecto a su seguridad y efectividad se vayan obteniendo.
4. En cualquier momento la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, podrá comprobar que se cumplen los requisitos del apartado 1 anterior.

Artículo 15. *Garantías de confidencialidad.*

La documentación de la solicitud de autorización y los informes de experto tendrán carácter confidencial.

Artículo 16. *Admisión a trámite y validación de la solicitud.*

1. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, en el plazo de diez días naturales desde la presentación de la solicitud, verificará que ésta reúne los requisitos previstos, y notificará al solicitante su admisión a trámite con indicación del procedimiento aplicable y la identificación del expediente, así como del plazo para la notificación de la resolución.
2. En el caso de que la solicitud no reúna los requisitos establecidos, se requerirá al solicitante que subsane las deficiencias en el plazo máximo de diez días naturales, con indicación de que si así no lo hiciera se archivará su solicitud, previa resolución que se dictará en los términos establecidos en el artículo 42 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre.
3. El plazo máximo para la notificación de la resolución del procedimiento de autorización de medicamentos será de 210 días naturales, que comenzarán a computarse a partir del día siguiente a la fecha de presentación de una solicitud válida.
4. En caso de que el medicamento objeto de la solicitud haya sido previamente autorizado en otro Estado miembro, el mismo titular no podrá presentar solicitud ante la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, ni será admitida a trámite, salvo

si la solicitud se presenta de acuerdo con el procedimiento de reconocimiento mutuo establecido en el artículo 72, o si se trata de una extensión de línea de un medicamento autorizado en España a través del procedimiento nacional.

5. En caso de que el medicamento objeto de la solicitud esté siendo evaluado en otro Estado miembro deberá ser comunicado por el solicitante a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. La Agencia informará al interesado que deberá tramitar su solicitud por procedimiento de reconocimiento mutuo o bien por procedimiento descentralizado, de acuerdo con lo establecido en los artículos 72 y 73, archivando su solicitud si procede.

Artículo 17. *Evaluación de la documentación farmacéutica, preclínica y clínica y emisión del correspondiente informe.*

1. Admitida a trámite la solicitud, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios realizará la evaluación del expediente y emitirá informe de evaluación. A tal efecto, podrá requerir documentación complementaria o aclaraciones al solicitante sobre cualquier extremo objeto de la solicitud, estableciendo un plazo de tres meses, que excepcionalmente podrá ampliarse a seis, para la presentación de dicha documentación. Cuando la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios haga uso de esta facultad, el plazo previsto en el apartado tercero del artículo anterior quedará suspendido hasta que se proporcionen los datos complementarios requeridos.

2. El informe de evaluación será motivado y contemplará los aspectos farmacéuticos, preclínicos y clínicos del medicamento.

3. En el proceso de evaluación, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá someter el medicamento, sus materias primas, productos intermedios y otros componentes a examen de sus Laboratorios Oficiales de Control; asimismo, podrá solicitar la colaboración de otro laboratorio nacional acreditado a tal efecto por la propia Agencia, a un laboratorio oficial de control comunitario o de un tercer país.

4. Como complemento de lo anterior, podrá concederse una autorización de comercialización de un medicamento sujeta adicionalmente al cumplimiento de una o varias de las condiciones siguientes:

a) Se adopten determinadas medidas para garantizar el uso seguro del medicamento que se incluyan en el sistema de gestión de riesgos;

b) Se realicen estudios de seguridad posautorización;

c) Se cumplan las obligaciones sobre el registro o la notificación de sospechas de reacciones adversas que sean más estrictas que las contempladas en la normativa vigente sobre farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.

d) Cualquier otra condición o restricción relacionada con el uso seguro y eficaz del medicamento;

e) El sistema de farmacovigilancia sea adecuado;

f) Se realicen estudios de eficacia posautorización, cuando se planteen cuestiones sobre la eficacia del medicamento que solo puedan resolverse después de la comercialización de este. La obligación de realizar tales estudios se basará en los actos delegados adoptados de conformidad con la normativa europea.

Artículo 18. *Dictamen del Comité de Evaluación de Medicamentos de Uso Humano.*

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá solicitar al Comité de Evaluación de Medicamentos de Uso Humano su dictamen sobre las solicitudes de nuevas autorizaciones de medicamentos, y solicitudes de modificaciones mayores de autorizaciones de comercialización de acuerdo con lo establecido en artículo 63, para lo cual remitirá a dicho Comité el informe de evaluación y en su caso, propuesta de la ficha técnica y el prospecto.

En todo caso, los dictámenes del Comité de Evaluación de Medicamentos de Uso Humano no tendrán carácter vinculante.

Artículo 19. *Causas y procedimiento de denegación.*

1. La solicitud de autorización de un medicamento podrá ser denegada por las siguientes razones, cuando:

- a) la relación beneficio-riesgo no sea favorable;
- b) no se justifique suficientemente la eficacia terapéutica;
- c) el medicamento no tenga la composición cualitativa y cuantitativa declarada o carezca de la calidad adecuada;
- d) los datos e informaciones contenidos en la documentación de la solicitud de autorización sean erróneos o incumplan la normativa de aplicación en la materia.

2. En caso de que el resultado de la evaluación sea desfavorable por alguna de las causas previstas en el apartado anterior, o existan diferencias sustanciales de la información del medicamento con respecto a la propuesta realizada por el solicitante, la Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios lo pondrá de manifiesto al interesado a fin de que, en un plazo de quince días, pueda efectuar las alegaciones y presentar la documentación que considere oportuna.

3. Efectuadas alegaciones por parte del solicitante, la Agencia modificará el informe de evaluación y si procede, de acuerdo con el artículo anterior, será remitido al Comité de Evaluación de Medicamentos de Uso Humano, a fin de la emisión del oportuno dictamen.

Artículo 20. *Resolución.*

1. Finalizada la instrucción del procedimiento se dictará resolución motivada que se notificará al interesado con expresión de los recursos que procedan de acuerdo con lo previsto en la normativa vigente.

2. Cuando los resultados de la evaluación sean favorables, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios emitirá resolución autorizando la comercialización, sin perjuicio de las obligaciones derivadas de las normas sobre financiación pública.

3. La resolución de autorización de un medicamento contendrá las condiciones de autorización y formarán parte de la misma los datos administrativos, la ficha técnica, el etiquetado y el prospecto.

4. En el documento de autorización deberán figurar, al menos, los siguientes datos:

- a) Nombre del medicamento.
- b) Número de registro.
- c) Grupo terapéutico.
- d) Forma farmacéutica.
- e) Vía de administración.
- f) Presentaciones autorizadas con sus respectivos Códigos Nacionales.
- g) Condiciones de conservación y caducidad.
- h) Condiciones de prescripción y dispensación.
- i) Nombre y dirección del titular de la autorización.
- j) Nombre y dirección del representante del titular de la autorización de comercialización, en su caso.
- k) Nombre y dirección del fabricante, tanto del principio activo como del medicamento en caso de que difieran.
- l) Composición cualitativa y cuantitativa completa.
- m) Estudios posautorización cuando proceda y los plazos para su cumplimiento.
- n) Frecuencia para la presentación de los informes periódicos actualizados en materia de seguridad.

Artículo 20 bis. *Requisitos posautorización.*

1. Con posterioridad a la concesión de una autorización de comercialización, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá obligar al titular de la autorización de comercialización:

- a) A que realice un estudio de seguridad posautorización en caso de existir preocupación por los riesgos del medicamento autorizado. Cuando la misma preocupación afecte a más de

un medicamento, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios previa consulta al Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano, cuando proceda, instará al titular o titulares de la autorización de comercialización de que se trate a realizar conjuntamente un estudio de seguridad posautorización;

b) A que realice un estudio de eficacia posautorización cuando el conocimiento de la enfermedad o la metodología clínica indiquen que las evaluaciones de eficacia anteriores podrían tener que revisarse de forma significativa.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios notificará la imposición de la obligación, la cual estará debidamente justificada, y en la que se especificarán los objetivos y el calendario de presentación y realización del estudio.

2. El titular de la autorización de comercialización en los 30 días naturales siguientes a la recepción de la notificación de la obligación podrá presentar sus objeciones.

3. Revisadas las objeciones presentadas por el titular de la autorización de comercialización, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios retirará o confirmará la obligación. En caso de confirmación de la obligación el titular solicitará la modificación de la autorización de comercialización para incluir la obligación como condición de la autorización y en consecuencia se actualizará el sistema de gestión de riesgos.

Artículo 21. *Inscripción en el registro de medicamentos.*

1. La autorización del medicamento se inscribirá de oficio en el Registro de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

2. Cada número de registro se referirá a una composición, una forma farmacéutica, una dosis por unidad de administración incluyendo todas las presentaciones para la venta. Cada una de las presentaciones será identificada por su correspondiente Código Nacional.

En el caso de un medicamento que deba administrarse con un dispositivo aplicador exclusivo que permita ser utilizado repetidas veces, podrá admitirse en el mismo registro una presentación con un dispositivo aplicador y otra sin él, asignando un Código Nacional a cada una de las presentaciones.

También podrán admitirse bajo el mismo número de registro otros supuestos cuando así lo determine la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

3. En el caso de los medicamentos relacionados en el Anexo del Reglamento (CE) 726/2004, la puesta en el mercado deberá ser comunicada a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios a efectos de su inclusión en el registro de medicamentos autorizados.

Artículo 21 bis. *Comunicación a la Agencia Europea.*

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios comunicará a la Agencia Europea de Medicamentos las autorizaciones de comercialización que haya concedido con las condiciones contempladas en los artículos 17.4, 20 bis y 26.

Artículo 22. *Transparencia y publicidad.*

1. Para cada medicamento que haya autorizado, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios pondrá a disposición del público sin dilación la autorización de comercialización, el prospecto, la ficha técnica y todas las condiciones establecidas con arreglo a los artículos 17.4, 20 bis y 26 junto con todos los plazos para el cumplimiento de dichas condiciones, de conformidad con lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, y previa disociación de datos de carácter personal.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios elaborará un informe de evaluación y realizará comentarios sobre el expediente en lo referente a los resultados de las pruebas farmacéuticas y preclínicas, los ensayos clínicos, el sistema de gestión de riesgos y el sistema de farmacovigilancia 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 o la eficacia del medicamento.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios pondrá a disposición del público sin dilación el informe de evaluación y los motivos del dictamen, previa supresión de

cualquier información comercial de carácter confidencial, y disociación de datos de carácter personal. Así mismo, se facilitará una justificación por separado para cada una de las indicaciones solicitadas.

El informe público de evaluación contendrá un resumen redactado de forma comprensible para el público. El resumen incluirá, en particular, una sección relativa a las condiciones de utilización del medicamento.

2. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios creará un portal web con información de los medicamentos autorizados en España. Así mismo, dicho portal enlazará con el portal web creado con arreglo al artículo 26 del Reglamento (CE) n.º 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos.

En el portal web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios estará disponible la siguiente información:

- a) Informes públicos de evaluación, junto con un resumen.
- b) Fichas técnicas y prospectos de los medicamentos autorizados.
- c) Resúmenes de los planes de gestión de riesgos de los medicamentos autorizados.
- d) Lista de los medicamentos contemplados en el artículo 23 del Reglamento (CE) n.º 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004.
- e) Información sobre los distintos medios para que los profesionales sanitarios y los pacientes puedan notificar al Sistema Español de Farmacovigilancia las sospechas de reacciones adversas a los medicamentos, incluidos los formularios web estructurados contemplados en el artículo 25 del Reglamento (CE) n.º 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004.

Artículo 23. *Responsabilidad del titular y del fabricante.*

1. El titular de la autorización de comercialización de cada medicamento será el responsable del cumplimiento de las obligaciones derivadas de la autorización y deberá contar con los medios materiales y personales necesarios para cumplir las obligaciones derivadas de la misma.

2. La autorización de un medicamento se concederá sin perjuicio de la responsabilidad civil o penal del fabricante o fabricantes y así mismo, del fabricante o fabricantes implicados en el proceso de fabricación del producto o de su materia prima, y en su caso del titular de la autorización de comercialización.

Artículo 24. *Condiciones de prescripción y dispensación de los medicamentos.*

1. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios clasificará el medicamento como:

- a) Medicamento sujeto a prescripción médica.
- b) Medicamento no sujeto a prescripción médica.

Dentro de los medicamentos, cuya dispensación requiera prescripción médica, existirán las siguientes subcategorías:

- 1.º Medicamentos sujetos a prescripción médica de dispensación renovable o no renovable.
- 2.º Medicamentos sujetos a prescripción médica especial.
- 3.º Medicamentos de prescripción médica restringida, de utilización reservada a determinados medios especializados.

2. Los medicamentos se someterán a prescripción médica especial cuando:

- a) Contengan, en dosis no exentas, una sustancia clasificada como estupefaciente o psicótropo de acuerdo a los convenios internacionales sobre la materia.
- b) Puedan ser objeto, en caso de utilización anormal, de riesgo considerable de abuso medicamentoso, puedan provocar toxicodependencia o ser desviados para usos ilegales.

c) Contengan alguna sustancia que, por su novedad o propiedades, se considere necesaria su inclusión en este grupo como medida de precaución.

3. Los medicamentos se someterán a prescripción médica restringida cuando:

a) Se trate de medicamentos que exigen particular vigilancia, supervisión y control del equipo multidisciplinar de atención a la salud, los cuales a causa de sus características farmacológicas o por su novedad, o por motivos de salud pública, se reserven para tratamientos que solo pueden utilizarse o seguirse en medio hospitalario o centros asistenciales autorizados (Medicamentos de Uso Hospitalario).

b) Se utilicen en el tratamiento de enfermedades que deban ser diagnosticadas en medio hospitalario, o en establecimientos que dispongan de medios de diagnóstico adecuados o por determinados médicos especialistas, aunque la administración y seguimiento pueda realizarse fuera del hospital (Medicamentos de Diagnóstico Hospitalario de prescripción por determinados médicos especialistas).

c) Estén destinados a pacientes ambulatorios, pero cuya utilización pueda producir reacciones adversas muy graves, lo que requerirá, en su caso, prescripción por determinados médicos especialistas y una vigilancia especial durante el tratamiento (Medicamentos de Especial Control Médico).

4. No obstante lo dispuesto en los apartados anteriores, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, podrá establecer excepciones a los mismos teniendo en cuenta lo siguiente:

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 garantice el uso adecuado del medicamento.

5. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá modificar de oficio la clasificación otorgada a un medicamento, de acuerdo con los criterios expuestos en este artículo, cuando de la reevaluación del expediente se desprendan nuevos datos que lo justifiquen.

6. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá calificar como medicamentos no sujetos a prescripción médica a aquellos que vayan destinados a procesos o condiciones que no necesiten un diagnóstico preciso y cuyos datos de evaluación toxicológica, clínica o de su utilización y vía de administración no exijan prescripción médica.

7. Cuando, con base en ensayos clínicos o estudios preclínicos significativos, la autorización de medicamento sujeto a prescripción médica se haya modificado por la de medicamento no sujeto a prescripción médica o viceversa, se concederá un periodo de un año de exclusividad de datos para los mismos desde la autorización de la modificación.

8. El Ministerio de Sanidad y Consumo establecerá las condiciones y requisitos específicos para la aplicación de cada una de estas categorías de prescripción y dispensación.

Artículo 25. *Medicamentos objeto de publicidad destinada al público.*

Podrán ser objeto de publicidad destinada al público los medicamentos que cumplan todos los requisitos que se relacionan a continuación:

a) Que no se financien con fondos públicos.

b) Que por su composición y objetivo estén concebidos y destinados para ser utilizados sin la intervención de un médico que realice el diagnóstico, la prescripción o el seguimiento del tratamiento.

c) Que no contengan en su composición sustancias psicotrópicas ni estupefacientes.

Artículo 26. *Autorizaciones sometidas a condiciones especiales.*

1. En circunstancias excepcionales, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá autorizar un medicamento basado en una solicitud cuyos datos preclínicos o clínicos estén incompletos, cuando el solicitante pueda justificar por razones objetivas y verificables que no puede suministrar datos completos sobre la eficacia y seguridad en las condiciones normales de uso del producto, por alguna de las razones siguientes:

a) los casos para los que está indicado el medicamento se presentan tan raramente que el solicitante no puede razonablemente estar obligado a proporcionar las evidencias detalladas;

b) el estado actual de desarrollo de la ciencia no permite proporcionar información completa;

c) los principios de deontología médica comúnmente admitidos prohíben recoger esta información.

2. En estas circunstancias, la autorización concedida por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios será revisable anualmente y supeditada a la obligación por parte del solicitante de cumplir las siguientes condiciones según proceda:

a) Realizar, dentro del plazo establecido por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, un programa de estudios determinado cuyos resultados constituirán la base de una nueva evaluación de la relación beneficio/riesgo.

b) Calificar el medicamento como sujeto a prescripción médica y, en caso necesario, autorizar únicamente su administración si se efectúa bajo estricto control médico, a ser posible en un centro hospitalario.

c) Incluir la información disponible en la ficha técnica explicando las limitaciones de los datos, así como en el prospecto y en cualquier otra información médica, destacando que, en relación con determinados aspectos, no existen aún datos concluyentes sobre el medicamento en cuestión.

Artículo 27. Plazo de validez y renovación de la autorización.

1. La autorización de un medicamento tendrá una validez de cinco años, pudiendo ser objeto de renovación. A tal efecto, el titular de la autorización de comercialización facilitará a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios una versión consolidada del expediente en relación con la calidad, la seguridad y la eficacia, incluyendo la evaluación de los datos consignados en las notificaciones de sospechas de reacciones adversas y los informes periódicos actualizados en materia de seguridad presentados de acuerdo con la normativa específica de farmacovigilancia, así como información sobre todas las modificaciones introducidas desde la concesión de la autorización de comercialización, al menos nueve meses antes de que la autorización de comercialización deje de tener validez.

2. Una vez renovada, la autorización de comercialización tendrá una validez ilimitada, salvo que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios decida su renovación adicional por cinco años, con arreglo al apartado 1, por motivos justificados de farmacovigilancia, incluida la exposición de un número insuficiente de pacientes al medicamento de que se trate.

3. La solicitud de renovación se presentará en cualquiera de los lugares previstos en el artículo 38.4 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, y de acuerdo con el formato de solicitud publicado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

4. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios notificará la resolución antes de la expiración de la validez de la autorización. En caso de que la resolución sea negativa se seguirá lo dispuesto en el artículo 68.

5. La autorización quedará extinguida si no se presenta solicitud de renovación de la autorización, en el plazo establecido, salvo que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios mediante resolución acuerde mantener la vigencia de la autorización.

Artículo 28. Comercialización efectiva.

1. El titular de la autorización comunicará de forma expresa a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios la fecha de comercialización efectiva de cada medicamento. Dicha comunicación se realizará por cada una de las autorizaciones de comercialización, como mínimo quince días antes de efectuarse esa comercialización.

2. El titular de la autorización efectuará anualmente una declaración de intención de comercialización del medicamento de forma expresa. Ésta comunicación se efectuará ante la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios durante el mes de octubre del año anterior, acompañando justificación del pago de la correspondiente tasa. En el caso de no presentar esta declaración, se entenderá que se solicita la suspensión de la autorización

de comercialización de acuerdo con el artículo 69.1, iniciándose el correspondiente procedimiento.

3. Cada autorización de comercialización de un medicamento perderá su validez si, en un plazo de tres años, el titular no procede a la comercialización efectiva del mismo. El periodo de los tres años empezará a contarse a partir del día siguiente de la fecha de la notificación de la resolución de autorización emitida por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

4. La autorización de comercialización de un medicamento perderá también su validez, si una vez autorizado y comercializado deja de encontrarse de forma efectiva en el mercado durante tres años consecutivos.

5. Cuando un titular de una autorización de comercialización manifieste a la Agencia su intención de no continuar la comercialización de un medicamento, la Agencia podrá hacer pública esta situación, instando a otros laboratorios que puedan estar interesados a solicitar una autorización de comercialización de ese medicamento, con base en los artículos 7, 8, 10 y 12, según proceda.

6. No obstante, cuando concurren razones de salud o de interés sanitario, como en el supuesto de originarse laguna terapéutica, ya sea en el mercado en general o en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios mantendrá la validez de la autorización y exigirá la comercialización efectiva del medicamento.

7. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios procederá a anotar las anteriores circunstancias en el Registro de Medicamentos.

CAPÍTULO III

Etiquetado y prospecto

Sección 1.ª Disposiciones generales del etiquetado y prospecto

Artículo 29. *Objetivos del etiquetado y prospecto: Garantías de identificación e información para el uso racional del medicamento.*

1. El etiquetado y el prospecto del medicamento habrán de ser conformes a la información de su ficha técnica.

2. El etiquetado y el prospecto garantizarán la inequívoca identificación del medicamento, proporcionando la información necesaria para su correcta administración y uso por los pacientes o usuarios y, en su caso, por los profesionales sanitarios.

3. El etiquetado y el prospecto, en su diseño y contenido, facilitarán la adecuada comprensión y conocimiento del medicamento por el ciudadano. El prospecto deberá ser legible, claro, asegurando su comprensión por el paciente y reduciendo al mínimo los términos de naturaleza técnica.

Artículo 30. *Autorización de la información contenida en el etiquetado y prospecto.*

1. Los textos y demás características del etiquetado y del prospecto forman parte de la solicitud de autorización del medicamento y cuando proceda su modificación, esta se realizará de acuerdo con el procedimiento establecido para cada tipo de modificación.

2. Los textos se presentarán, al menos, en castellano. Además, también se podrán redactar en otros idiomas, siempre que en todos ellos figure la misma información. En estos casos, con la solicitud se acompañará la documentación acreditativa de la fidelidad de la traducción.

3. En el caso de los medicamentos huérfanos, las informaciones previstas en el etiquetado podrán redactarse, previa solicitud debidamente motivada, en una lengua oficial de la Unión Europea, en aquellos casos que determine la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

4. Así mismo, cuando el destino del medicamento no sea la dispensación directa al paciente, o cuando existan problemas graves respecto de su disponibilidad, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá dispensar de la obligación de hacer figurar determinadas informaciones en el etiquetado y el prospecto, sin perjuicio de

adoptar las medidas que considere necesarias para salvaguardar la salud pública. También podrán establecer una exención total o parcial de la obligación de que el etiquetado y el prospecto estén redactados en castellano.

5. Sin perjuicio de lo anterior, en los casos de los apartados 3 y 4, el titular de la autorización de comercialización pondrá a disposición de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios la información del etiquetado y/o del prospecto en castellano, de manera que pueda hacerse disponible a los ciudadanos y profesionales interesados.

Sección 2.ª Garantías de identificación del medicamento: Etiquetado

Artículo 31. Requisitos generales.

1. El etiquetado del medicamento deberá incluir la información detallada en el anexo III.

2. Los datos que han de mencionarse obligatoriamente en el etiquetado de los medicamentos estarán expresados en caracteres fácilmente legibles, claramente comprensibles e indelebles. Estos datos no inducirán a error sobre la naturaleza del producto ni sobre las propiedades terapéuticas del mismo.

Artículo 32. Garantías de autenticidad y trazabilidad del etiquetado.

El embalaje exterior o en su defecto el acondicionamiento primario incorporará los elementos que permitan la autenticación del producto, así como la información necesaria para determinar la trazabilidad del medicamento desde su fabricación hasta su dispensación al ciudadano, incluyendo para ello la identificación que se establezca reglamentariamente.

Artículo 33. Incorporación de símbolos y motivos gráficos.

1. Será obligatorio incluir en el etiquetado los símbolos recogidos en el anexo IV.

2. Se podrá autorizar la inclusión de otros motivos gráficos que, siendo conformes a la ficha técnica, y no teniendo carácter publicitario, sean adecuados para facilitar la interpretación por los pacientes y usuarios de determinadas menciones del anexo III.

Artículo 34. Obligación de declarar determinados excipientes.

En el etiquetado, en la declaración de la composición del medicamento, se incluirán los excipientes de declaración obligatoria cuyo conocimiento resulte necesario para una correcta administración y uso del medicamento.

Los excipientes de declaración obligatoria se irán actualizando conforme a los avances científicos y técnicos y de acuerdo con lo que se establezca en la Unión Europea.

Artículo 35. Garantía de correcta identificación: nombre del medicamento.

1. El nombre con el que se comercialice el medicamento definido en el artículo 2.8, habrá de reunir los requisitos establecidos legalmente y en ningún caso podrá inducir a error sobre las propiedades terapéuticas o la naturaleza del medicamento.

La denominación podrá ser un nombre de fantasía que no pueda confundirse con la denominación común, definida en el artículo 2.9 o bien la denominación común o científica del principio activo, acompañada de una marca comercial o del nombre del titular o fabricante de la autorización de comercialización.

2. Se evitarán aquellas denominaciones que puedan inducir a error en la prescripción o dispensación a causa de denominaciones ya existentes en el mercado farmacéutico, del empleo de otras denominaciones anteriores o de los hábitos de prescripción.

3. En general, y de acuerdo con lo establecido en los dos apartados anteriores, no serán admisibles las denominaciones de medicamentos cuando:

a) Su prescripción o dispensación pueda dar lugar a confusión fonética u ortográfica con el de otro medicamento o con productos sanitarios, cosméticos o alimentarios.

b) Haya sido utilizada en un medicamento cuya autorización haya sido revocada y no hubieran transcurrido cinco años desde su revocación, excepto que tengan la misma composición en principios activos.

c) Tenga parecido ortográfico con una Denominación Oficial Española, con una Denominación Común Internacional recomendada o propuesta por la Organización Mundial de la Salud, o con una denominación común usual o científica.

d) Se trate de medicamentos objeto de publicidad dirigida al público, cuya denominación no podrá ser igual o inducir a confusión con la de otro medicamento sujeto a prescripción médica o financiado con fondos públicos.

Sección 3.ª Garantías de información del medicamento: Prospecto

Artículo 36. *Requisitos generales del prospecto.*

1. El prospecto es la información escrita que acompaña al medicamento, dirigida al paciente o al usuario. En él se identifica al titular de la autorización y en su caso, el nombre del representante del titular de la autorización de comercialización y al responsable de la fabricación del medicamento, se declara su composición y se dan instrucciones para su administración, empleo y conservación, así como sus efectos adversos, interacciones, contraindicaciones y demás datos que se determinan en el anexo V, con el fin de proponer su más correcto uso y la observancia del tratamiento prescrito, así como las medidas a adoptar en caso de intoxicación.

2. El prospecto deberá estar redactado y concebido en términos claros y comprensibles para permitir que los pacientes y usuarios actúen de forma adecuada, cuando sea necesario con ayuda de los profesionales sanitarios.

3. El prospecto deberá reflejar los resultados de las consultas con los grupos de pacientes o de usuarios para garantizar su legibilidad, claridad y facilidad de comprensión para favorecer el uso correcto del medicamento.

4. Como norma general, el prospecto sólo contendrá la información concerniente al medicamento al que se refiera. No obstante, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá autorizar, en determinadas circunstancias, que se incluya información relativa a distintas dosis y formas farmacéuticas disponibles de un mismo medicamento.

5. Es obligatoria la inserción del prospecto en todos los medicamentos, salvo si toda la información exigida se incluye en el embalaje exterior o, en su defecto, en el acondicionamiento primario.

6. El titular de la autorización de comercialización garantizará que, previa solicitud de las organizaciones de pacientes, el prospecto esté disponible en formatos apropiados para las personas invidentes o con visión parcial.

Artículo 37. *Omisión de indicaciones terapéuticas.*

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá decidir que ciertas indicaciones terapéuticas no figuren en el prospecto o en la ficha técnica, en particular cuando el solicitante de un medicamento genérico comunique que éstas indicaciones estuvieran cubiertas por el derecho de patentes o de protección de datos en el momento en que el medicamento genérico se autorice.

Artículo 38. *Motivos gráficos.*

Se podrá autorizar la inclusión en el prospecto de dibujos, y otros motivos gráficos, que complementen la información escrita del prospecto así como otras informaciones, siempre que, siendo conformes con la ficha técnica, se justifiquen por razones de educación sanitaria o favorezcan una mayor comprensión para el consumidor o usuario al que se dirijan, y no respondan a criterios de promoción o publicidad del medicamento.

Sección 4.^a Disposiciones particulares para determinados formatos de medicamentos

Artículo 39. *Material de acondicionamiento de los envases clínicos.*

1. En el embalaje exterior habrán de figurar los datos establecidos en la parte primera del anexo III, con las siguientes excepciones:

- a) Supresión del cupón precinto del Sistema Nacional de Salud.
- b) Supresión del recuadro o espacio en blanco que permita indicar la posología recetada, duración del tratamiento y frecuencia de tomas».
- c) Inclusión de forma destacada de la leyenda: «Envase clínico, prohibida su venta al detalle».

2. En el acondicionamiento primario constarán los datos reflejados en la parte segunda del anexo III.

3. El número de prospectos que se incluyan en el embalaje serán los suficientes, dependiendo del número de unidades del envase clínico, para garantizar la información de los posibles pacientes o usuarios, y contendrán la información que se establece en el anexo V.

Artículo 40. *Material de acondicionamiento de las muestras gratuitas.*

El material de acondicionamiento de las muestras gratuitas, cualquiera que sea éste, habrá de reunir las mismas características y condiciones que las autorizadas para los envases de venta al público, con las siguientes excepciones:

- a) Se suprimirá o anulará el cupón precinto del Sistema Nacional de Salud.
- b) En el embalaje exterior se indicará de manera indeleble y bien visible la leyenda: «Muestra gratuita, prohibida su venta».

CAPÍTULO IV

Disposiciones particulares para determinadas clases de medicamentos

Sección 1.^a Medicamentos hemoderivados

Artículo 41. *Autorización previa de lotes de fabricación de medicamentos hemoderivados.*

1. Por motivos de salud pública, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, de acuerdo con el artículo 45.3 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, someterá a autorización previa cada lote de fabricación del producto terminado y condicionará la comercialización a su conformidad.

2. Se exceptúan de lo anterior los derivados del plasma que intervengan como excipiente o como reactivo en la producción de otro medicamento o producto sanitario, los productos en fase de ensayos clínicos y los medicamentos señalados en el apartado 2 del artículo 24 de la Ley 29/2006, de 26 de julio.

3. La autorización previa del lote de fabricación, implicará la revisión de los protocolos de producción y control que acompañaran a la solicitud y, en su caso, la realización de los ensayos analíticos que se consideren oportunos.

4. Cuando se acredite documentalmente ante la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios que el lote ha sido certificado por la autoridad competente de otro Estado miembro, se otorgará la mencionada autorización sin realizar nuevos análisis.

5. Cuando no se precise realizar análisis, se entenderá autorizado el lote de fabricación si en el plazo de cinco días hábiles desde la recepción de la solicitud de autorización en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ésta no requiere al solicitante que subsane o mejore la solicitud. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios determinará el medio telemático para efectuar dicha solicitud.

6. En caso que la solicitud implique la realización de análisis del lote por no contar con la certificación señalada anteriormente, dicha solicitud se resolverá en el plazo máximo de 60 días desde su presentación.

Artículo 42. *Comercio exterior de los medicamentos hemoderivados.*

1. La entrada y salida de medicamentos hemoderivados, de sus materias primas y de sus intermedios, del territorio español está sometido a autorización previa por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

2. En el supuesto de salida de medicamentos hemoderivados, se requerirá informe previo favorable de la Dirección General de Salud Pública, del Ministerio de Sanidad y Consumo.

Sección 2.ª Vacunas y alérgenos

Artículo 43. *Autorización previa de lotes de fabricación de vacunas y alérgenos.*

1. Por motivos de salud pública, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, de acuerdo con el artículo 45.3 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, someterá a autorización previa cada lote de fabricación de producto terminado y condicionará la comercialización a su conformidad, de las siguientes vacunas:

- a) Las vacunas víricas.
- b) Las vacunas frente al tétanos, difteria y tosferina tanto monovalentes como polivalentes.
- c) La vacuna antitífica atenuada.

2. La referida autorización previa implicará la revisión de los protocolos de producción y control y, en su caso, la realización de los ensayos analíticos que se consideren oportunos.

3. Cuando se acredite documentalmente ante la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios que el lote ha sido certificado por la autoridad competente de otro Estado miembro de la Unión europea, se otorgará la mencionada autorización sin realizar nuevos análisis. Transcurrido el plazo del apartado 4 del presente artículo sin pronunciamiento negativo, y teniendo en cuenta la especial necesidad de estos productos estratégicos, se entenderá conforme el lote para su comercialización.

4. En el plazo máximo de 60 días naturales desde la recepción de la solicitud se resolverá el expediente.

5. En el caso de la vacuna de la gripe los plazos contemplados en los apartados 3 y 4 serán de 30 días naturales.

Artículo 44. *Vacunas individualizadas.*

Para las vacunas de uso individual se podrán establecer limitaciones del alcance de lo indicado en el Anexo I de acuerdo con las características de estos productos.

Artículo 45. *Recomendaciones de uso.*

En aquellas vacunas que se autoricen por procedimientos centralizado, descentralizado y reconocimiento mutuo, y conste en su ficha técnica que se utilizarán de acuerdo con las recomendaciones oficiales, dichas recomendaciones oficiales de uso deberán acompañarse a la ficha técnica durante las acciones de promoción de la vacuna.

Sección 3.ª Medicamentos radiofármacos

Artículo 46. *Autorización de medicamentos radiofármacos.*

Los generadores de radionucleidos, equipos, radionucleidos precursores y radiofármacos fabricados industrialmente tienen la consideración de medicamentos y están sometidos a autorización y registro por parte la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Artículo 47. *Exenciones.*

1. No será exigida la autorización para los casos siguientes:

a) La preparación extemporánea de un medicamento radiofármaco, entendida como preparación de un radiofármaco en el momento de su uso, en una unidad de radiofarmacia autorizada, bajo la supervisión y control de un facultativo especialista en radiofarmacia, para su aplicación en un centro o institución legalmente facultados para ello, si se realiza exclusivamente a partir de generadores de radionucleidos, radionucleidos precursores y equipos debidamente autorizados y con arreglo a las instrucciones del fabricante.

b) La preparación en el momento de su uso de muestras autólogas donde participen radionucleidos, así como la extracción de dosis individuales de radiofármacos listos para su uso, en una unidad de radiofarmacia autorizada, bajo la supervisión y control de un facultativo especialista en radiofarmacia, para su aplicación en un centro o institución legalmente facultados para ello, si se realiza exclusivamente a partir de generadores de radionucleidos, radionucleidos precursores, radiofármacos fabricados industrialmente y equipos debidamente autorizados y con arreglo a las instrucciones del fabricante.

c) Los radiofármacos utilizados para tomografía por emisión de positrones (radiofármacos PET) preparados en una unidad de radiofarmacia autorizada bajo la supervisión y control de un facultativo especialista en radiofarmacia, siempre que cumplan los siguientes requisitos:

1.º Elaborados íntegramente y utilizados, sin ánimo de lucro, en centros vinculados al Sistema Nacional de Salud,

2.º Sean sustancias en fase de investigación clínica o sean medicamentos que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios considera que satisfacen las garantías de calidad, seguridad, eficacia, identificación e información, y que se elaboren en instalaciones adecuadas.

Artículo 48. *Requisitos específicos de la autorización de medicamentos radiofármacos.*

1. Las solicitudes de autorización de medicamentos radiofármacos, además de cumplir el artículo 6, deberán incluir una explicación detallada completa de la dosimetría interna de la radiación. En caso de los generadores de radionucleidos además deberá incluirse una descripción general del sistema, junto con una descripción detallada de los componentes del mismo que puedan afectar a la composición o calidad del radionucleido hijo, así como las características cualitativas y cuantitativas del eluido o del sublimado. En caso de radiofármacos que precisen una preparación extemporánea, deben incluirse 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 cumplen las especificaciones previstas.

2. La documentación deberá ajustarse a los criterios establecidos en el documento técnico común (DTC) acordado en la Unión Europea y recogido en el anexo I. así como a lo dispuesto en las directrices detalladas específicas para cada materia.

Artículo 49. *Cumplimiento de la legislación sobre protección sanitaria.*

Los preceptos de este real decreto se entenderán sin perjuicio de lo dispuesto por la legislación sobre protección sanitaria de la población y de los trabajadores expuestos, así como de las personas con ocasión de exposiciones médicas, contra los riesgos de las radiaciones ionizantes.

Sección 4.ª Medicamentos tradicionales a base de plantas

Artículo 50. *Registro de medicamentos tradicionales a base de plantas.*

Sin perjuicio de lo establecido en el artículo 51.3 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, los medicamentos tradicionales a base de plantas no podrán comercializarse sin la previa inscripción en el registro de medicamentos tradicionales a base de plantas creado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Artículo 51. *Criterios que deben de cumplir los medicamentos tradicionales a base de plantas para registrarse por el procedimiento simplificado.*

1. Para obtener el registro simplificado de un medicamento tradicional a base de plantas se tendrán que cumplir las siguientes condiciones:

a) Que los medicamentos tengan indicaciones apropiadas exclusivamente para medicamentos tradicionales a base de plantas, que por su composición y finalidad, estén destinados y concebidos para su utilización sin el control de un médico a efectos de diagnóstico, prescripción o seguimiento de un tratamiento.

b) Que se administren siempre de acuerdo con una dosis o posología determinada.

c) Que se trate de preparados para uso por vía oral, externo o por inhalación.

d) Que haya transcurrido el periodo de uso tradicional, consistente en un periodo mínimo de treinta años, de los cuales al menos quince, se haya utilizado en la Unión Europea.

e) Que la información sobre uso tradicional sea suficiente y en particular que el producto demuestre no ser nocivo en las condiciones de uso establecidas y la acción farmacológica o la eficacia del medicamento a base de plantas, se pueda deducir de la experiencia en la utilización tradicional.

2. Sin perjuicio de lo dispuesto en el artículo 2.28, un medicamento tradicional a base de plantas podrá contener vitaminas o minerales cuya seguridad esté bien documentada podrá ser registrado de acuerdo con el artículo 50. En estos casos, la acción de las vitaminas y minerales ha de ser secundaria con respecto a las sustancias activas vegetales en lo referente a las indicaciones específicas autorizadas.

Artículo 52. *Procedimiento de registro simplificado para medicamentos tradicionales a base de plantas.*

1. La solicitud irá acompañada de los datos y documentos siguientes:

a) Los recogidos en las letras a) a la i), inclusive y la n) del artículo 6.5.

b) Los resultados de las pruebas farmacéuticas (físicoquímicas, biológicas o microbiológicas).

c) La ficha técnica del producto, sin la información sobre las propiedades farmacológicas en su caso, una maqueta del envase y del etiquetado, así como el prospecto de acuerdo con la normativa al respecto, a efectos de garantizar la adecuada comprensión por los usuarios.

d) Documentación acreditativa de las autorizaciones o denegaciones obtenidas por el solicitante en otro Estado miembro o en un tercer país para el medicamento especificando, en su caso, los motivos correspondientes a la decisión.

e) En caso de asociación de sustancias vegetales, preparados vegetales o combinaciones de ambos, se incluirá información sobre el uso tradicional de la combinación, en particular que el producto demuestre no ser nocivo en las condiciones de uso y que la acción farmacológica o eficacia se deduzcan del uso y experiencia de larga tradición y si las sustancias activas individuales no fueran suficientemente conocidas, la información se referirá asimismo a éstas.

f) Referencias bibliográficas o los informes de experto en los que se demuestre que el medicamento en cuestión o un producto equivalente, tal como se cita en este apartado ha tenido un uso farmacológico durante un periodo mínimo de treinta años con anterioridad a la fecha de solicitud, de los que, al menos durante quince, se haya utilizado en la Unión Europea o que el medicamento haya obtenido un dictamen favorable del Comité de Medicamentos de Plantas de la Agencia Europea de Medicamentos que lo considere como medicamento tradicional a base de plantas.

El requisito de presentar pruebas del uso farmacológico durante un periodo de treinta años, se cumplirá incluso cuando la comercialización del producto no se haya basado en una autorización específica. Asimismo, se cumplirá si el número o la cantidad de ingredientes del medicamento se hubieran reducido durante ese periodo.

g) Documentación bibliográfica, acompañada de un informe de experto, sobre la seguridad del medicamento. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá solicitar información adicional para evaluar la seguridad del medicamento tradicional a base de plantas.

2. No será necesario presentar la documentación relacionada en los apartados d), f) y g) de este artículo, cuando las sustancias o preparados vegetales o sus combinaciones estén incluidos en la lista de sustancias y preparados vegetales y de combinaciones de éstos, para su uso en medicamentos tradicionales a base de plantas elaborada por el Comité de Medicamentos de Plantas de la Agencia Europea de Medicamentos.

Las monografías comunitarias elaboradas por el Comité de Medicamentos de Plantas de la Agencia Europea del Medicamento, serán de referencia en la preparación de la documentación acreditativa del uso tradicional.

3. Cuando la solicitud de registro de medicamentos tradicionales a base de plantas sea de un medicamento que haya estado en uso en la Unión Europea durante menos de 15 años, pero que pueda acogerse por otros motivos al registro simplificado, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios solicitará un dictamen sobre el uso tradicional del medicamento presentado en la solicitud al Comité de Medicamentos de Plantas de la Agencia Europea de Medicamentos.

Cuando exista una monografía comunitaria sobre las plantas que forman parte del medicamento propuesto, esta será tenida en cuenta en la resolución de la solicitud de registro.

4. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, cuando evalúe la solicitud de registro de un medicamento a base de plantas tendrá en consideración los registros de medicamentos tradicionales a base de plantas concedidos en otros Estados miembros en base a la presente normativa.

5. En caso de que se solicite el registro de un medicamento tradicional a base de plantas, que haya sido registrado como tal en otro Estado miembro se aplicará el procedimiento de reconocimiento mutuo, siempre que se haya publicado una monografía comunitaria de la planta medicinal de uso tradicional, o el medicamento a base de plantas esté compuesto por sustancias, preparados o combinaciones de estos que figuren en la lista elaborada por el Comité de Medicamentos de Plantas de la Agencia Europea de Medicamentos y publicada por la Comisión Europea.

6. El plazo máximo para la notificación de la resolución del procedimiento será de seis meses desde el día siguiente a la fecha de la presentación de una solicitud válida. En caso contrario, se entenderá desestimada la solicitud, pudiéndose interponer los recursos administrativos y contencioso-administrativos que resulten procedentes.

Artículo 53. Causas de denegación.

1. Sin perjuicio de las causas de denegación establecidas en el artículo 19, se denegará la solicitud de registro simplificado de medicamentos tradicionales a base de plantas cuando no se cumpla lo establecido en los artículos 51 y 52, y cuando la información sobre el uso tradicional sea insuficiente, especialmente si los aspectos farmacológicos o la eficacia no se deducen de su utilización y experiencia de larga tradición o el producto sea nocivo en las condiciones normales de uso.

2. Si una solicitud de registro hace referencia a una sustancia o preparado vegetal o a una combinación de estos que figure en la lista publicada por la Comisión Europea, no podrá denegarse la solicitud de registro por las dos últimas causas recogidas en el apartado anterior.

3. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios notificará al solicitante, a la Comisión y a toda autoridad competente que lo requiera cualquier decisión que adopte relativa a la denegación de un registro para uso tradicional y las razones de esta última.

Artículo 54. Retirada del mercado.

Además de las causas establecidas en el artículo 68.1, cuando una sustancia, preparado vegetal o combinación de éstos deje de figurar en la lista elaborada por el Comité de medicamentos a base de plantas de la Agencia Europea de Medicamentos, se dejarán sin efecto las respectivas inscripciones anotando estas circunstancias en el registro de medicamentos tradicionales a base de plantas, a menos que en el plazo de tres meses presenten la documentación acreditativa referida en el artículo 52.1 y se procederá a la retirada del mercado de los medicamentos tradicionales de plantas que contengan alguno de estos componentes.

Sección 5.ª Medicamentos homeopáticos

Artículo 55. *Clases de medicamentos homeopáticos.*

Los medicamentos homeopáticos podrán ser:

- a) Con indicación terapéutica aprobada, cuyo procedimiento de autorización y registro, seguirá el establecido en el capítulo II, teniendo en cuenta su naturaleza homeopática.
- b) Sin indicaciones terapéuticas aprobadas, cuyo procedimiento de autorización y registro, será el simplificado especial de medicamentos homeopáticos, creado a tal efecto por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, siempre y cuando cumplan con los requisitos establecidos para ese procedimiento. En caso contrario, deberán seguir el procedimiento establecido en el capítulo II, teniendo en cuenta su naturaleza homeopática.

Artículo 56. *Criterios que han de cumplir los medicamentos homeopáticos para registrarse por el procedimiento simplificado especial.*

Para obtener el registro simplificado de un medicamento homeopático se tendrán que cumplir las siguientes condiciones:

- a) Que su vía de administración sea oral o externa.
- b) Ausencia de indicación terapéutica particular en la etiqueta o en cualquier información relativa al medicamento.
- c) Que su grado de dilución 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 una centésima parte de la dosis mas 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.

Artículo 57. *Procedimiento de registro simplificado especial para los medicamentos homeopáticos.*

1. La solicitud de registro, que podrá abarcar toda la serie de medicamentos obtenidos a partir de la misma cepa o cepas homeopáticas, irá acompañada de los datos y documentos siguientes:

- a) Denominación científica de la cepa o cepas homeopáticas u otra denominación reconocida en la Real Farmacopea Española, en la Farmacopea Europea, o en su defecto, en una farmacopea utilizada de forma oficial en un país de la Unión Europea.
- b) Vías de administración, formas farmacéuticas y grados de dilución que se pretenden registrar.
- c) Memoria descriptiva de la obtención y control de la cepa o cepas homeopáticas.
- d) Justificación de su uso homeopático, en base en una bibliografía adecuada.
- e) Descripción del procedimiento de fabricación y control para cada forma farmacéutica, así como de los métodos de dilución y de dinamización utilizados.
- f) Información sobre la estabilidad del medicamento.
- g) Pruebas preclínicas o justificación de su ausencia.
- h) Documentación bibliográfica, acompañada de un informe de experto, que demuestre la seguridad del medicamento.

2. En caso de que se solicite el registro simplificado de un medicamento homeopático que haya sido registrado como tal en otros Estados miembros se aplicará el procedimiento de reconocimiento mutuo, cuya solicitud deberá observar lo establecido en el artículo 16.4.

3. El plazo máximo para la notificación de la resolución del procedimiento será de 6 meses desde el día siguiente a la fecha de la presentación de una solicitud válida. En caso contrario, se entenderá desestimada la solicitud, pudiéndose interponer los recursos administrativos y contencioso-administrativos que resulten procedentes.

Artículo 58. *Etiquetado de los medicamentos homeopáticos.*

1. El etiquetado y, en su caso, el prospecto de los medicamentos homeopáticos con indicación terapéutica, se ajustarán a las disposiciones generales relativas al etiquetado y prospecto contemplados en el presente real decreto y a las disposiciones particulares que se adopten reglamentariamente.

2. El etiquetado y, en su caso, el prospecto de los medicamentos homeopáticos sin indicación terapéutica aprobada, deben incluir, obligatoriamente, los siguientes datos:

a) Denominación científica de la cepa o cepas seguida del grado y tipo de dilución empleando los símbolos de la farmacopea utilizada; si el medicamento homeopático se compone de varias cepas, la denominación científica de las mismas, con su grado de dilución en el etiquetado, podrá completarse por un nombre de fantasía.

b) Nombre y dirección del titular de la autorización sanitaria y, en su caso, del fabricante.

c) Forma y vía de administración.

d) Fecha de caducidad expresada claramente (mes y año). Además, los medicamentos con una estabilidad reducida después de su reconstitución, dilución o su apertura, indicarán el tiempo de validez de la preparación reconstituida, diluida o tras su apertura e incluirán un recuadro para su consignación por los usuarios.

e) Forma farmacéutica.

f) Contenido del envase de venta, en peso, volumen o unidades de administración.

g) Precauciones particulares de conservación, en su caso.

h) Advertencias especiales, cuando el medicamento las requiera.

i) Lote de fabricación.

j) Código Nacional del Medicamento.

k) La leyenda «Medicamento homeopático sin indicaciones terapéuticas aprobadas».

l) Una advertencia que aconseje al usuario que consulte a un médico si los síntomas persisten.

Sección 6.^a Gases medicinales

Artículo 59. *Autorización de comercialización de los gases medicinales.*

Los gases medicinales se autorizan conforme a lo dispuesto en el presente real decreto, teniendo en cuenta las siguientes especificidades:

1. Deberán cumplir con las características técnicas de calidad exigidas en la Real Farmacopea Española, en la Farmacopea Europea o, en su defecto, en otras farmacopeas oficiales de los Estados miembros de la Unión Europea o de otro país, al que el Ministerio de Sanidad y Consumo reconozca unas exigencias de calidad equivalentes a las referidas farmacopeas.

2. Los gases medicinales que contengan el mismo componente con calidades ajustadas a farmacopeas diferentes, serán considerados productos distintos a efectos de su autorización de comercialización.

3. Cualquier otro gas medicinal que se pretenda utilizar con finalidad terapéutica antes de estar reconocido por alguna farmacopea de las previstas en el apartado 1 de este artículo será sometido, a efectos de la autorización de comercialización, a la evaluación de su calidad, seguridad y eficacia.

Artículo 60. *Condiciones particulares.*

Con carácter excepcional y para la atención de sus pacientes, los centros sanitarios podrán solicitar a un laboratorio farmacéutico debidamente autorizado, la fabricación de una composición distinta de las autorizadas cuando se cumplan las siguientes condiciones:

a) Que obedezca a la prescripción escrita y motivada de un médico para un paciente concreto.

b) Que se empleen en su elaboración gases medicinales cuyas especificaciones estén descritas en las farmacopeas previstas en el apartado 1 del artículo anterior y en concentraciones distintas de las autorizadas.

c) Que la elaboración se efectúe con las mismas garantías de calidad que los productos autorizados.

d) Que en el etiquetado del envase se consigne, como mínimo, la composición porcentual, la identificación del prescriptor y del centro asistencial en el que se utilizará, el código de identificación del paciente, la razón social del laboratorio fabricante, el director técnico del laboratorio fabricante, la fecha de caducidad y las condiciones de conservación, si proceden, y el número de protocolo de fabricación y control.

El laboratorio deberá notificar dicha circunstancia a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en el plazo máximo de quince días a partir de la recepción de la solicitud, y archivará la petición escrita del prescriptor junto con el protocolo de fabricación y el certificado de liberación del producto.

Artículo 61. *Suministro, entrega o dispensación.*

1. Durante el transporte de los gases medicinales licuados a los depósitos de almacenamiento de centros hospitalarios, otros centros asistenciales, o centros de investigación o experimentación, se acompañará un certificado firmado y fechado donde consten los datos del etiquetado, que estará a disposición de las autoridades sanitarias. El destinatario archivará un ejemplar de la certificación por envío.

2. El suministro de los gases medicinales licuados para uso humano, de conformidad con lo dispuesto en el apartado 2 del artículo 52 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, podrá realizarse conforme determinen las autoridades sanitarias competentes, observándose las necesarias medidas de seguridad y calidad en la aplicación de los gases medicinales por los centros sanitarios o asistenciales correspondientes.

3. La entrega directa a los pacientes en los casos de terapia a domicilio exigirá la presentación de la correspondiente orden médica debidamente cumplimentada por el facultativo prescriptor. Las condiciones específicas de dispensación se desarrollarán reglamentariamente.

CAPÍTULO V

Obligaciones del titular del medicamento

Artículo 62. *Obligaciones del titular de la autorización.*

El titular de la autorización de un medicamento está obligado a respetar las normas sobre farmacovigilancia y, durante la vigencia de la autorización de comercialización, a:

1. Observar las condiciones en las que se concedió la autorización de comercialización, además de las obligaciones generales que señala la legislación vigente, así como las de cualquier modificación de las condiciones de la autorización establecidas en el capítulo siguiente, incluidas las de los procedimientos de fabricación y de control.

2. Respetar la continuidad en el servicio. El titular de la autorización de comercialización tiene obligación de tener abastecido el mercado de los medicamentos autorizados.

3. Mantener permanente actualización el expediente. El titular de la autorización deberá presentar los informes periódicos de seguridad establecidos reglamentariamente, con el fin de mantener actualizado el expediente en materia de seguridad y en particular la información dirigida a los profesionales incluida en la ficha técnica del medicamento y la información del prospecto garantizando la adecuada comprensión del mismo.

4. Contribuir al adecuado conocimiento del medicamento y promover su uso racional. El titular de la autorización está obligado a poner a disposición pública, en particular de los profesionales sanitarios la información actualizada de la ficha técnica del medicamento con la información legalmente establecida, así como a hacer públicos los resultados de los ensayos clínicos, independientemente del resultado favorable o no de sus conclusiones.

5. Colaborar en los programas de control, garantizar la adecuación de los productos en el mercado e informar de cualquier posible retirada de lotes del mercado. El titular de la autorización de un medicamento deberá comunicar a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, a las comunidades autónomas y a las autoridades de todos los países donde se haya distribuido, con la rapidez adecuada a cada caso y exponiendo los motivos, toda acción emprendida para retirar un lote del mercado.

6. Participar en sistemas que garanticen la recogida de los residuos de medicamentos que se generen en los domicilios.
7. Cualquier otra obligación legal o reglamentariamente establecida.

CAPÍTULO VI

Modificaciones de las condiciones de autorización de medicamentos

Artículo 63. *Modificaciones de las condiciones de autorización del medicamento.*

1. Las modificaciones de las condiciones de autorización serán en su caso notificadas, o solicitadas a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para su posterior resolución de acuerdo con el procedimiento establecido para cada una de ellas.

2. Son modificaciones de las condiciones de una autorización de comercialización los cambios en el contenido de los detalles y documentos contenidos en el artículo 6 de este real decreto. Se considerarán:

a) Modificaciones de importancia menor de tipo IA, aquellas que tengan solamente un impacto mínimo, o ninguno, en la calidad, seguridad o eficacia del medicamento en cuestión, y estén contempladas dentro del anexo II, apartado 1 del Reglamento (CE) n.º 1234/2008 de la Comisión, de 24 de noviembre de 2008, relativo al examen de las modificaciones de las autorizaciones de comercialización de medicamentos para uso humano y de medicamentos veterinarios.

b) Modificaciones de importancia mayor tipo II, aquellas que, sin ser una extensión de línea, puedan tener repercusiones en la calidad, seguridad o eficacia del medicamento en cuestión y estén contempladas dentro del anexo II, apartado 2 del Reglamento (CE) n.º 1234/2008 de la Comisión, de 24 de noviembre de 2008, así como las transmisiones de titularidad de las autorizaciones de comercialización.

c) Extensión de línea, extensión de una autorización de comercialización, o extensión, aquella modificación indicada en el anexo I, apartados 1 y 2 del Reglamento (CE) n.º 1234/2008 de la Comisión, de 24 de noviembre de 2008.

d) Modificaciones de importancia menor tipo IB, aquellas que no sean una modificación de importancia menor tipo IA, ni una modificación de importancia mayor tipo II, ni una extensión de línea.

3. No se admitirán modificaciones durante la tramitación de las solicitudes de autorización de comercialización, excepto las impuestas de oficio por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y/o por la Comisión Europea.

4. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, notificará a la Agencia Europea de Medicamentos las resoluciones de modificaciones de las autorizaciones que se consideren relevantes.

Artículo 63 bis. *Agrupación de modificaciones.*

1. Cuando se notifiquen o soliciten varias modificaciones, para cada una de ellas se presentará una notificación o solicitud independiente.

2. No obstante a lo anterior, se podrán agrupar modificaciones en un solo formato de notificación o solicitud, siempre y cuando todas se presenten al mismo tiempo y por el mismo titular, de acuerdo con los siguientes criterios generales:

a) Modificaciones de importancia menor tipo IA de una o varias autorizaciones de comercialización.

b) Modificaciones de la misma autorización de comercialización, siempre y cuando la agrupación de las mismas se encuentre dentro de los casos recogidos en el anexo III del Reglamento (CE) n.º 1234/2008 de la Comisión, de 24 de noviembre de 2008.

c) Siempre que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios previamente haya aceptado la propuesta de presentar una agrupación de modificaciones que no esté contemplada en el anexo III del Reglamento (CE) n.º 1234/2008 de la Comisión, de 24 de noviembre de 2008.

Artículo 63 ter. *Obligaciones de comunicación de las modificaciones de la autorización de comercialización.*

1. El titular de la autorización de comercialización deberá tener en cuenta en lo referente a los métodos de fabricación y de control del artículo 6, apartado 5, letras e) e i), los avances científicos y técnicos e introducir las modificaciones necesarias para que el medicamento sea fabricado y controlado por métodos científicos generalmente aceptados.

Dichas modificaciones se tramitarán según proceda de acuerdo con lo previsto en este real decreto.

2. El titular de la autorización de comercialización comunicará de forma inmediata a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios cualquier información nueva que pueda implicar una modificación de los datos o documentos a que se refieren los artículos 6, 7, 8, 9, 10, 11 y 12, así como los anexos de este real decreto.

En particular, el titular de la autorización de comercialización informará de manera inmediata a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios de cualquier prohibición o restricción impuesta por las autoridades competentes de cualquier país en el que se comercialice el medicamento y les transmitirá cualquier otra información nueva que pueda influir en la evaluación del beneficio-riesgo del medicamento en cuestión. La información incluirá los resultados positivos y negativos de ensayos clínicos u otros estudios en todas las indicaciones y poblaciones, estén o no incluidos en la autorización de comercialización, así como los datos sobre el uso del medicamento cuando tal uso no se ajuste a los términos de la autorización de comercialización.

3. El titular de una autorización de comercialización se asegurará de que la información del medicamento esté actualizada en función de los últimos conocimientos científicos, incluidas las conclusiones de las evaluaciones y las recomendaciones publicadas en el portal web europeo sobre medicamentos creado de conformidad con el artículo 26 del Reglamento (CE) n.º 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, sin perjuicio de la información que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicará en su portal web.

Artículo 64. *Procedimiento de notificación para las modificaciones de importancia menor tipo IA y tipo IB.*

1. El procedimiento para las modificaciones de importancia menor se registrará, por lo establecido en este real decreto y por las instrucciones sobre la materia que apruebe la Comisión Europea y/o la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

2. Para las modificaciones de importancia menor tipo IA el titular presentará, en cualquier momento dentro de los 12 meses siguientes a la aplicación de la modificación, una notificación a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios con la información enumerada en el anexo IV del Reglamento (CE) n.º 1234/2008 de la Comisión, de 24 de noviembre de 2008, y en las instrucciones que la Comisión Europea y/o la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios elaboren al respecto.

No obstante lo anterior, la notificación se presentará inmediatamente tras la aplicación de la modificación, en el caso de modificaciones de importancia menor que requieran notificación inmediata (tipo IAin) para la supervisión continua del medicamento en cuestión.

3. En un plazo de 30 días naturales tras la recepción de una notificación válida de una modificación tipo IA, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios comunicará al titular la aceptación o no de la modificación, realizando al mismo tiempo, de oficio, la actualización de las autorizaciones de comercialización, si procede. De no producirse dicha comunicación, podrá considerarse aceptada la modificación.

Las modificaciones tipo IA no necesitan la aprobación previa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para su aplicación.

Si una modificación tipo IA es rechazada, el titular deberá cesar inmediatamente en la aplicación de la misma, una vez recibida la comunicación motivada de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

4. Para las modificaciones de importancia menor tipo IB, el titular presentará una notificación a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios con la información enumerada en el anexo IV del Reglamento (CE) n.º 1234/2008 de la Comisión,

de 24 de noviembre de 2008, y en las instrucciones que la Comisión Europea y/o la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios elaboren al respecto.

En un plazo de 30 días naturales tras la recepción de una notificación válida de una modificación tipo IB, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios comunicará al titular la aceptación o no de la modificación propuesta. De no producirse dicha comunicación, podrá considerarse que la modificación propuesta ha sido aceptada.

5. En caso de no ser aceptada la modificación tipo IB propuesta, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios comunicará al solicitante los motivos de la no aceptación y le otorgará un plazo de 30 días naturales para la subsanación de las deficiencias.

Recibidas las aclaraciones presentadas por el titular, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios dispondrá de un nuevo plazo de 30 días naturales para finalizar el procedimiento.

La no presentación de las aclaraciones o la presentación de las mismas fuera del plazo establecido para ello, dará lugar a la no aceptación de la modificación propuesta.

6. Cuando la modificación tipo IB no haya sido aceptada, se comunicarán al titular los motivos del rechazo.

7. Cuando la aceptación de la modificación tipo IB conlleve la modificación de la autorización de comercialización, ésta se realizará de oficio en un plazo no superior a 6 meses.

Artículo 65. *Procedimiento para las modificaciones de importancia mayor tipo II.*

1. El procedimiento para las modificaciones de importancia mayor tipo II se regirá, por lo establecido en este real decreto y por las instrucciones sobre la materia que apruebe la Comisión Europea y/o la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

2. El titular presentará a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios una solicitud de modificación con la información enumerada en el anexo IV del Reglamento (CE) n.º 1234/2008 de la Comisión, de 24 de noviembre de 2008, y en las instrucciones que la Comisión Europea y/o la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios elaboren al respecto.

3. Tras la recepción de una solicitud válida, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en un plazo de 60 días naturales elaborará un informe de evaluación y comunicará al titular el resultado de la evaluación.

4. En caso de que el resultado de la evaluación fuera desfavorable, y en todo caso, antes de la finalización del plazo establecido en el párrafo anterior, se podrá requerir al titular la presentación de aclaraciones, lo que dará lugar a la suspensión del procedimiento por un plazo máximo de 60 días naturales.

La no presentación de las aclaraciones o la presentación de las mismas fuera del plazo establecido para ello, dará lugar a la no aceptación de la modificación propuesta.

Recibidas las aclaraciones presentadas por el titular, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios dispondrá de un plazo de 60 días naturales para emitir una propuesta de resolución positiva o negativa que comunicará al titular.

5. En el caso de propuesta de resolución positiva que conlleve la modificación de la autorización de comercialización, se abrirá un periodo de 30 días naturales para que el titular remita los textos definitivos objeto de la modificación y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios acepte dichos textos. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios dispondrá de un plazo no superior a dos meses para emitir el documento de resolución.

La no presentación de los textos definitivos o su presentación fuera del plazo establecido, o, en su caso, la no aceptación de los textos presentados por el titular, dará lugar a la emisión de una resolución negativa motivada por la que se denegará la modificación de la autorización de comercialización solicitada.

6. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios notificará al titular la resolución definitiva, con indicación de los recursos que contra el mismo procedan.

Transcurrido el plazo máximo para la resolución del procedimiento sin haberse notificado la resolución, el solicitante podrá entender desestimada su solicitud.

7. El periodo de 60 días naturales para la elaboración del informe de evaluación se podrá ampliar hasta 90 días naturales para el caso de las modificaciones contempladas en el anexo V, parte I del Reglamento (CE) n.º 1234/2008 de la Comisión, de 24 de noviembre de 2008. Asimismo, se podrá reducir a 30 días naturales en las modificaciones de carácter urgente o que resulten de las decisiones del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano.

Artículo 66. Modificaciones especiales.

Tendrán la consideración de modificaciones especiales las siguientes:

1. Modificaciones urgentes por razones de seguridad.

Cuando se tenga conocimiento de una nueva información que indique un riesgo importante para la salud pública asociada al uso del medicamento o tenga un impacto relevante en la seguridad del mismo, se podrá realizar un cambio provisional de la información del medicamento que afectará especialmente a algunos de los siguientes datos de la ficha técnica: indicaciones, posología, contraindicaciones o advertencias, precauciones especiales de empleo y reacciones adversas. Para ello, se seguirán los procedimientos específicos establecidos en la normativa de farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.

2. Modificación anual para las vacunas de la gripe humana.

a) Las modificaciones generales que puedan afectar a las vacunas de la gripe humana, se regirán por lo previsto en el artículo 65.

b) En el caso particular de la solicitud de adecuación de las cepas a las recomendaciones anuales establecidas por la Organización Mundial de la Salud, se seguirá el procedimiento establecido para las modificaciones de importancia mayor, con las especificidades documentales para la vacuna de la gripe, emitiéndose resolución en el plazo máximo de 45 días naturales.

3. Modificación de la autorización por razones de interés general.

a) La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios por razones de interés público, defensa de la salud o seguridad de las personas, podrá modificar las condiciones de dispensación y/o prescripción de un medicamento.

b) Este procedimiento se tramitará con audiencia al interesado y el plazo máximo para la notificación de la resolución será de 90 días naturales. Asimismo será preceptivo el dictamen del Comité de Evaluación de Medicamentos de Uso Humano.

c) En caso de que el procedimiento se base en motivos de seguridad del medicamento, el procedimiento se tramitará de acuerdo con lo establecido en la normativa específica sobre farmacovigilancia.

Artículo 66 bis. Extensión de la autorización de comercialización.

La extensión de línea de la autorización de comercialización se evaluará siguiendo el procedimiento seguido por la autorización de comercialización inicial a la que hace referencia.

A la extensión de línea se le otorgará una nueva autorización de comercialización.

Artículo 67. Cambio de titular del medicamento.

1. El cambio de titular de la autorización de comercialización del medicamento está sometido a autorización por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

2. Las modificaciones de la autorización del medicamento que sean consecuencia del cambio de titular, se regirán por el procedimiento establecido para las modificaciones.

CAPÍTULO VII

Procedimientos para la suspensión y revocación de la autorización

Artículo 68. *Causas de suspensión y revocación.*

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, podrá acordar la suspensión, revocación o modificación de la autorización de un medicamento cuando:

1. Se considere que el medicamento es nocivo.
2. El medicamento resulte no ser terapéuticamente eficaz. La carencia de eficacia terapéutica se valorará cuando se llegue a la conclusión de que no se pueden obtener resultados terapéuticos del medicamento.
3. Con base a los datos de seguridad, el medicamento tenga una relación beneficio-riesgo desfavorable.
4. El medicamento no tenga la composición cuantitativa o cualitativa autorizada, o se incumplan las garantías de calidad, o no se ejecuten los controles de calidad exigidos.
5. Los datos e informaciones contenidos en la documentación sean erróneos o incumplan la normativa de aplicación en la materia.
6. El modo de fabricación del medicamento o los métodos de control utilizados por el fabricante no se ajusten a los descritos en la autorización.
7. Por cualquier otra causa, que suponga un riesgo previsible para la salud o seguridad de las personas o animales.
8. En cualquier otro caso en el que la Comisión Europea, así lo hubiera acordado.

Artículo 69. *Procedimiento de suspensión y revocación de oficio.*

1. La Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios podrá suspender o revocar la autorización de un medicamento, por las causas previstas en el artículo anterior. En el supuesto de la suspensión de la autorización de comercialización, esta no interrumpirá el plazo previsto en los apartados 3 y 4 del artículo 28.

2. El procedimiento se incoará mediante acuerdo de iniciación y audiencia al interesado, trámite tras el que se dictará resolución que se notificará al interesado en el plazo máximo de seis meses, indicando los recursos procedentes. En el caso de que los motivos de la suspensión o revocación sean los señalados en los apartados b), d) o e) y conciernan a la seguridad del medicamento, se seguirán los procedimientos establecidos en la normativa de farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.

3. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios notificará a la Agencia Europea de Medicamentos las resoluciones de suspensión y revocación de las condiciones de la autorización que se consideren relevantes.

Artículo 70. *Procedimiento de suspensión y revocación a instancia de parte.*

1. Cuando el titular de una autorización de un medicamento pretenda suspender o cesar la comercialización del mismo, deberá notificar a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, al menos dos meses antes de la fecha en la que tenga previsto cesar en la comercialización del medicamento, motivando esa solicitud. En el supuesto de la suspensión de la autorización de comercialización, esta no interrumpirá el plazo previsto en los apartados 3 y 4 del artículo 28.

2. No obstante lo anterior, cuando concurren razones de salud o de interés sanitario, como en el supuesto de originarse laguna terapéutica, ya sea en el mercado en general o en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios mantendrá la validez de la autorización y exigirá la comercialización efectiva del medicamento.

CAPÍTULO VIII

Procedimientos comunitarios

Artículo 71. *Definiciones y requisitos generales de los procedimientos comunitarios.*

1. Se entiende por reconocimiento mutuo, el procedimiento comunitario establecido para la concesión de una autorización de comercialización de un medicamento en más de un Estado miembro cuando el medicamento ya ha sido evaluado y autorizado en alguno de los Estados miembros.

2. Se entiende por descentralizado, el procedimiento comunitario establecido para la concesión de una autorización de comercialización de un medicamento en más de un Estado miembro cuando el medicamento no disponga de una autorización en ningún Estado miembro de la Unión Europea en el momento de la solicitud.

3. Ambos procedimientos exigen al solicitante presentar una solicitud basada en un expediente idéntico en todos los Estados miembros implicados en el procedimiento. El expediente incluirá la información y documentos referidos en los artículos 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 y anexo II.

Los documentos presentados incluirán una lista de los Estados miembros afectados por la solicitud.

Artículo 71 bis. *Grupo de coordinación.*

1. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios nombrará un representante en el Grupo de coordinación, por un periodo de tres años. A su vez, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá nombrar un suplente para dicho grupo.

Este representante podrá asistir a las reuniones acompañado de expertos, en virtud de los asuntos a tratar en el Grupo de coordinación.

2. Las funciones principales del representante de la Agencia Española de medicamentos y Productos Sanitarios en el Grupo de coordinación son:

a) Participar en las discusiones sobre cuestiones relacionadas con autorizaciones de comercialización de medicamentos en dos o más Estados miembros.

b) Participar en las decisiones sobre las fechas de presentación de los informes periódicos de seguridad, y sobre el mantenimiento, la suspensión o la revocación de las autorizaciones de comercialización como resultado de los datos de farmacovigilancia.

c) Tratar de consensuar una posición sobre las medidas que deban tomarse a nivel europeo.

3. Asimismo, el representante de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y el suplente en el Grupo de coordinación garantizarán la coordinación apropiada entre las labores del Grupo de coordinación y las Unidades de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios responsables de la validación, evaluación y autorización de los medicamentos y sus órganos consultivos.

4. Además, el representante de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y el suplente en el Grupo de coordinación están obligados a cumplir con el artículo 63 del Reglamento (CE) n.º 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, en lo relacionado con la transparencia, estando obligados, incluso después de haber cesado en sus funciones a no divulgar ninguna información que esté cubierta por el secreto profesional.

5. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios pondrá a disposición del miembro del Grupo de coordinación, del suplente y de los expertos los recursos científicos y reguladores de que dispone, supervisando en todo momento la competencia de las evaluaciones llevadas a cabo y también facilitará las actividades de sus representantes en el Grupo de coordinación y de sus expertos.

Artículo 72. Procedimiento de reconocimiento mutuo.

1. Cuando el titular de un medicamento ya autorizado en España pretenda solicitar la autorización del mismo en otro u otros Estados miembros, España podrá actuar como Estado miembro de referencia en el procedimiento.

2. En el caso de que España actúe como Estado miembro de referencia, el titular de la autorización de comercialización solicitará a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios que elabore un informe de evaluación del medicamento o que actualice el informe de evaluación existente para ese medicamento.

3. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios elaborará o actualizará dicho informe en el plazo de 90 días a partir de la recepción de una solicitud válida.

4. El informe de evaluación, así como la ficha técnica del medicamento autorizado, el etiquetado y el prospecto, se enviarán a los Estados miembros afectados y al solicitante.

5. En un plazo de 90 días a partir de la recepción de los documentos a que se refiere el apartado anterior, los Estados miembros concernidos aprobarán los documentos remitidos por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, a la que informarán de su aceptación. La Agencia garantizará el acuerdo general y finalizará el procedimiento e informará de ello al solicitante. En el plazo de 30 días, todos los Estados miembros implicados deberán resolver de conformidad con el acuerdo general.

6. Cuando se presente ante la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios una solicitud de autorización de comercialización de un medicamento autorizado en otro Estado miembro, se le aplicará el procedimiento de reconocimiento mutuo, entendiéndose que España es Estado miembro concernido en el procedimiento. En este caso se aplicará el procedimiento descrito anteriormente, a partir de la documentación remitida por el Estado miembro que actúe como Estado miembro de referencia, de acuerdo con lo dispuesto en el apartado anterior.

Artículo 73. Procedimiento descentralizado.

1. Cuando se pretenda conseguir una autorización de comercialización de un medicamento en más de un Estado miembro, el solicitante deberá pedir a uno de ellos que actúe como Estado miembro de referencia.

2. Cuando España actúe como Estado miembro de referencia, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios preparará un proyecto de informe de evaluación, un proyecto de ficha técnica y un proyecto de etiquetado y prospecto, en un plazo de 120 días a partir de la recepción de una solicitud válida, y los enviará al resto de los Estados miembros afectados y al solicitante.

3. En un plazo de 90 días, a partir de la recepción de los documentos a que se refiere el apartado anterior, los Estados miembros concernidos aprobarán los documentos remitidos por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, informándola de su aceptación. La Agencia garantizará el acuerdo general y finalizará el procedimiento e informará de ello al solicitante. En el plazo de 30 días todos los Estados miembros implicados deberán resolver de conformidad con el acuerdo general.

4. Cuando en un procedimiento descentralizado sea otro Estado el que actúe como Estado miembro de referencia, estando España implicada como Estado concernido, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios aplicará el procedimiento descrito anteriormente, a partir de la documentación remitida por el Estado miembro de referencia, de acuerdo con lo dispuesto en el apartado anterior.

Artículo 74. Discrepancia en las decisiones y procedimiento de arbitraje.

1. Cuando en un procedimiento comunitario España, como estado miembro concernido, no pueda aprobar en el plazo de 90 días previsto en los artículos 72.5 y 73.3 el informe de evaluación, el resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto por considerar que existe un riesgo potencial grave para la salud pública, motivará su decisión de forma detallada y comunicará sus razones al Estado miembro de referencia así como a los demás Estados Miembros concernidos y al solicitante.

2. En el caso de que sea España estado miembro de referencia y reciba una comunicación de desacuerdo de otro Estado Miembro, la Agencia Española de

Medicamentos y Productos Sanitarios comunicará el desacuerdo a los demás Estados miembros concernidos y al solicitante.

Asimismo, comunicará inmediatamente los motivos de desacuerdo al Grupo de Coordinación, para examinar las cuestiones relacionadas con la autorización de comercialización de medicamentos en dos o más Estados miembros.

3. Todos los Estados miembros implicados en el procedimiento procurarán ponerse de acuerdo en el marco del Grupo de coordinación, sobre las medidas que deban adoptarse. Ofrecerán al solicitante la posibilidad de emitir consideraciones oralmente o por escrito.

Si en el plazo de 60 días a partir de la comunicación al grupo de coordinación, los Estados miembros llegan a un acuerdo, el Estado miembro de referencia, en su caso la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, garantizará el acuerdo general y finalizará el procedimiento e informará de ello al solicitante.

4. Si en el plazo establecido en el apartado anterior los Estados miembros no llegan a un acuerdo, el Estado miembro de referencia, en su caso la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, informará a la Agencia Europea de Medicamentos con el fin de iniciar el procedimiento de arbitraje, remitiendo una descripción pormenorizada de las cuestiones sobre las que los Estados miembros no han podido alcanzar un acuerdo y los motivos de su desacuerdo. Se enviará al solicitante una copia de esta información, el cual deberá remitir sin demora una copia del expediente a la Agencia Europea de Medicamentos.

5. No obstante lo anterior, en el caso de que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios haya aprobado el informe de evaluación, la ficha técnica, el etiquetado y el prospecto, podrá, a petición del solicitante, autorizar la comercialización del medicamento previa a la decisión de la Comisión Europea. En este caso la autorización se concederá a reserva del resultado del referido procedimiento de arbitraje.

Artículo 75. Armonización de las autorizaciones comunitarias.

1. Cuando un mismo medicamento haya sido objeto de diferentes solicitudes de autorización y los Estados miembros hayan adoptado decisiones discrepantes en relación con la autorización, suspensión o revocación, España, cualquier Estado miembro, la Comisión, el solicitante o titular de la autorización podrá dirigirse al Comité de Medicamentos de uso humano de la Agencia Europea de Medicamentos a fin de que se aplique el procedimiento de arbitraje.

2. A fin de fomentar la armonización de los medicamentos autorizados en la Unión Europea, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios remitirá anualmente al Grupo de coordinación una lista de los medicamentos para los cuales considere que deben elaborarse fichas técnicas armonizadas. Este Grupo de coordinación tendrá en cuenta las diferentes propuestas presentadas por todos los Estados miembros y remitirá una lista a la Comisión Europea para su armonización.

Artículo 76. Decisiones de la Unión.

1. En casos específicos en los que estén en juego los intereses de la Unión Europea, cualquier Estado miembro, en su caso, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, la Comisión, el solicitante o el titular de la autorización recurrirán al Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea de Medicamentos para que aplique el procedimiento de arbitraje antes de que se adopte una decisión sobre una solicitud de autorización, sobre una suspensión o revocación de una autorización o de cualquier modificación de una autorización de comercialización que sea necesaria. A dicha petición deberá acompañarse toda la información disponible.

De lo anterior se informará al solicitante o al titular de la autorización cuando la Comisión o cualquier Estado miembro recurra al Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea de Medicamentos.

2. Cuando el recurso derive de la evaluación realizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios de datos de farmacovigilancia de un medicamento autorizado, ésta remitirá el asunto, previo asesoramiento del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano, al Comité Europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia de la Agencia Europea de Medicamentos.

El Comité Europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia emitirá una recomendación que se tramitará al Comité de Evaluación de Medicamentos de la Agencia Europea de Medicamentos o al Grupo de coordinación.

Todas las recomendaciones adoptadas en el marco del Grupo de coordinación serán de aplicación obligatoria en los términos recogidos en las mismas.

Disposición adicional primera. *Aplicación a otros medicamentos fabricados industrialmente.*

El presente real decreto se aplicará, en lo que no se establezca en su norma específica, a los medicamentos con sustancias psicoactivas con potencial adictivo.

Disposición adicional segunda. *Aplicación del Reglamento (CE) n. 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de diciembre de 2006, sobre medicamentos para uso pediátrico.*

Lo regulado en el presente real decreto será de aplicación a los medicamentos de uso pediátrico, sin perjuicio de lo establecido en el Reglamento (CE) n.º 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de diciembre de 2006, sobre medicamentos para uso pediátrico.

Disposición adicional tercera. *Obligaciones para el sistema de gestión de riesgos.*

La obligación de disponer de un sistema de gestión de riesgos para los titulares de autorizaciones de comercialización se regirá por lo dispuesto en el artículo 11 del Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.

Disposición transitoria primera. *Aplicación de periodos de protección de datos.*

De conformidad con la disposición transitoria primera de la Ley 29/2006, el periodo de exclusividad de datos establecido en el artículo 7.2 y 7.3 de este real decreto se aplicará solamente a los medicamentos de referencia que hayan presentado una solicitud de autorización después del 1 de noviembre de 2005. Los periodos de exclusividad de datos de los medicamentos de referencia para los que se ha presentado una solicitud de autorización antes del 1 de noviembre de 2005 serán los que regían con anterioridad a la entrada en vigor de la ley 29/2006, otorgándose las siglas EFG siempre que hayan transcurrido 10 años desde la autorización en España del medicamento de referencia o esté autorizado como medicamento genérico en otro país de la Unión Europea.

Disposición transitoria segunda. *Renovación de autorizaciones de medicamentos.*

Los medicamentos autorizados a la entrada en vigor de la Ley 29/2006, de 26 de julio, deberán proceder a su renovación en la fecha que les corresponda. A partir de dicha renovación les será de aplicación lo dispuesto en la normativa vigente en relación con los informes periódicos de seguridad.

Disposición transitoria tercera. *Plazo de adecuación del etiquetado y prospecto.*

1. Los titulares de una autorización de comercialización deberán solicitar las modificaciones correspondientes al etiquetado y prospecto, según las previsiones contenidas en el capítulo III, a la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

2. Con carácter general la adecuación del etiquetado y prospecto de los medicamentos se deberá realizar con la solicitud de cualquier modificación de tipo II, excepto aquellas modificaciones que afecten exclusivamente a la calidad del medicamento y, en todo caso, con cualquier modificación que afecte al etiquetado y prospecto, así como con las modificaciones que se encuentren pendientes de aprobación.

3. En caso de no haberse realizado ninguna de las modificaciones contempladas en los apartados anteriores, se procederá a su solicitud junto con la solicitud de renovación. En todo caso, se deberá solicitar la modificación correspondiente para adecuar su etiquetado y

prospecto siempre antes de haber transcurrido cinco años desde la entrada en vigor de la Ley 29/2006, de 26 de julio.

Disposición transitoria cuarta. *Aplicación del Capítulo III sobre etiquetado y prospecto a las solicitudes en trámite.*

El Capítulo III del mismo será aplicable a las solicitudes de autorización de comercialización que estén en trámite, así como a las modificaciones de los medicamentos de uso humano elaborados industrialmente y a los medicamentos que se encuentren en situación de suspensión temporal. No obstante, lo dispuesto en el artículo 36.3 de este reglamento, podrá ser cumplimentado como documentación adicional antes de la resolución de la solicitud o, como máximo, seis meses después de concedida la autorización, mediante la modificación correspondiente.

Disposición transitoria quinta. *Conservación de órganos para transplantes.*

Las soluciones para la conservación de órganos recogidos en la disposición adicional séptima de la Ley 29/2006, de 26 de julio, que estuvieran comercializadas en España a la entrada en vigor de la misma, podrán continuar comercializándose hasta la resolución del expediente y a resultas del mismo, si dentro del año siguiente a la entrada en vigor del presente real decreto se presenta en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios la solicitud de autorización correspondiente.

Disposición transitoria sexta. *Medicamentos homeopáticos.*

1. Los medicamentos homeopáticos acogidos a la disposición transitoria segunda del Real Decreto 2208/1994, de 16 de noviembre, por el que se regulan los medicamentos homeopáticos de uso humano de fabricación industrial, deberán adecuarse a las previsiones de este real decreto, conforme a lo previsto en los apartados siguientes.

2. Los titulares de medicamentos afectados por la disposición transitoria segunda del Real Decreto 2208/1994, de 16 de noviembre, deberán comunicar a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios su intención de adecuarse a este real decreto.

La comunicación se realizará en el soporte informático que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios pondrá a disposición de los titulares a través de su página web y deberá producirse en el plazo de tres meses desde la entrada en vigor de la orden por la que el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad determinará los requisitos mínimos y el procedimiento para la comunicación. Junto con la comunicación se abonará la tasa prevista en los apartados 4.12 o 4.13 del artículo 111 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, según corresponda.

Transcurrido dicho plazo, los medicamentos acogidos a la disposición transitoria segunda del Real Decreto 2208/1994, de 16 de noviembre, para los que no se hubiera comunicado su intención de adecuarse, conforme a lo establecido en este apartado, no podrán ser comercializados, debiendo ser retirados del mercado.

3. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios fijará un calendario para que los titulares de los medicamentos homeopáticos que hubieran realizado la comunicación prevista en el apartado anterior presenten las solicitudes de nuevo registro y documentación necesaria para adecuar su situación provisional y evaluar la relación beneficio/riesgo del producto. Esta solicitud habrá de acompañarse del comprobante del pago de tasas correspondiente a los epígrafes 4.10 y 4.11, del artículo 111 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, según corresponda.

4. En todo caso, respecto de los medicamentos homeopáticos que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios considere de revisión prioritaria para garantizar la adecuada relación beneficio/riesgo, el procedimiento de adecuación previsto en esta disposición transitoria deberá finalizar en el plazo de un año a contar desde la entrada en vigor de la orden mencionada en el apartado 2.

Disposición transitoria séptima. *Medicamentos a base de plantas medicinales.*

1. Los medicamentos tradicionales a base de plantas que actualmente se comercializan al amparo de la Orden Ministerial de 3 de octubre de 1973, por la que se establece el

registro especial para los preparados de especies vegetales medicinales, podrán adecuarse a las previsiones de este real decreto, antes del 30 de abril de 2011. Finalizado el periodo de adecuación, todas las autorizaciones concedidas o registros practicados conforme a la Orden de 1973 quedarán sin efecto, quedando prohibida la comercialización como medicamentos, sin perjuicio de que las plantas tradicionalmente consideradas como medicinales cualquiera que sea su forma de presentación siempre que no tengan la consideración de medicamento y se ofrezcan sin referencia a propiedades terapéuticas, diagnósticas o preventivas, puedan venderse libremente, en los términos del artículo 51.2 y 3 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.

2. Las solicitudes de autorización o registro de medicamentos tradicionales a base de plantas a las que se refiere esta disposición, deberán ser presentadas en el plazo máximo de tres años a contar desde la entrada en vigor de este real decreto.

Disposición derogatoria única. *Derogación normativa.*

Quedan derogadas cuantas disposiciones de igual o inferior rango se opongan a lo establecido en este real decreto y en particular:

a) Real Decreto 767/1993, de 21 de mayo, sobre evaluación, autorización, registro y condiciones de dispensación de especialidades farmacéuticas de uso humano fabricadas industrialmente.

b) Real Decreto 2236/1993, de 17 de diciembre, por el que se regula el etiquetado y el prospecto de los medicamentos de uso humano.

c) Real Decreto 288/1991, de 8 de marzo, por el que se regulan los medicamentos inmunológicos de uso humano.

d) Real decreto 478/1993, de 2 de abril, por el que se regulan los medicamentos derivados de la sangre y plasma humano.

e) Real Decreto 479/1993, de 2 de abril, por el que se regulan los medicamentos radiofármacos de uso humano.

f) Real Decreto 2730/1981, de 19 de octubre, sobre características y registro de las especialidades farmacéuticas publicitarias.

g) Real Decreto 2208/1994, de 16 de noviembre, que regula los medicamentos homeopáticos de uso humano de fabricación industrial.

h) Real Decreto 1800/2003, de 26 de diciembre, que regula los gases medicinales, con excepción de lo relativo a los medicamentos de uso veterinario.

i) Orden ministerial de 3 de octubre de 1973, por la que se establece el registro especial para los preparados de especies vegetales medicinales.

j) Artículos 28 y 29 del Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

Disposición final primera. *Legislación sobre productos farmacéuticos.*

Este real decreto se dicta al amparo del artículo 149.1.16 de la Constitución Española, que atribuye al Estado competencia exclusiva en materia de legislación sobre productos farmacéuticos.

Disposición final segunda. *Incorporación de derecho de la Unión Europea.*

Mediante este real decreto se incorpora al derecho español la Directiva 2004/27/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, por la que se modifica la Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos de uso humano, y la Directiva 2004/24/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, por la que se modifica, en lo que se refiere a los medicamentos tradicionales a base de plantas, la Directiva 2001/83/CE.

Disposición final tercera. *Desarrollo normativo.*

Se autoriza al Ministro de Sanidad y Consumo para dictar cuantas disposiciones sean necesarias para la aplicación y desarrollo de este real decreto, así como para actualizar sus

anexos conforme al avance de los conocimientos científicos y técnicos de acuerdo con las orientaciones y directrices de la Unión Europea.

Disposición final cuarta. *Entrada en vigor.*

El presente real decreto entrará en vigor el día siguiente al de su publicación en el «Boletín Oficial del Estado».

Dado en Madrid, el 11 de octubre de 2007.

JUAN CARLOS R.

El Ministro de Sanidad y Consumo,
BERNAT SORIA ESCOMS

ANEXO I

Normas y protocolos analíticos, farmacotoxicológicos y clínicos relativos a la realización de pruebas de medicamentos

INTRODUCCIÓN Y PRINCIPIOS GENERALES

1. Los datos y la documentación que han de acompañar a toda solicitud de autorización de comercialización con arreglo a la Sección 1.^a del Capítulo II del presente real decreto deberán presentarse según los requisitos que se exponen en el presente anexo, siguiendo las orientaciones publicadas por la Comisión en las Normas sobre medicamentos de la Unión Europea, volumen 2 B, Nota explicativa para los solicitantes, Medicamentos de uso humano, Presentación y contenido del expediente, Documento Técnico Común (DTC).

2. Los datos y documentos deben presentarse en cinco módulos: el módulo 1 recoge los datos administrativos específicos para la Comunidad Europea; en el módulo 2 se incluyen los resúmenes de la calidad, clínicos y no clínicos; el módulo 3 ofrece información química, farmacéutica y biológica; el módulo 4 recoge los informes no clínicos; y el módulo 5 contiene los informes de estudio clínico. En dicha presentación se aplica un formato común para todas las regiones de la Conferencia Internacional sobre Armonización (International Conference on Harmonization, ICH): la Unión Europea, Estados Unidos y Japón. Los cinco módulos mencionados han de presentarse estrictamente con arreglo al formato, contenido y sistema de numeración que se definen pormenorizadamente en el volumen 2 B de la mencionada Nota explicativa para los solicitantes.

3. La presentación del DTC de la Unión Europea es aplicable a todos los tipos de solicitud de autorización de comercialización para cualquier procedimiento que se aplique (centralizado, reconocimiento mutuo o nacional) y tanto si se basa en una solicitud completa o abreviada. También es aplicable a todos los tipos de productos, incluidas las Nuevas Entidades Químicas (NEQ), radiofármacos, derivados del plasma, vacunas, medicamentos a base de plantas, etcétera.

4. Al constituir el expediente de solicitud de autorización de comercialización, los solicitantes deberán tener asimismo en cuenta las directrices científicas sobre calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos de uso humano adoptadas por el Comité de medicamentos de uso humano farmacéuticos y publicadas por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), así como las demás directrices farmacéuticas comunitarias publicadas por la Comisión en los distintos volúmenes de las Normas sobre medicamentos de la Unión Europea.

5. Por lo que respecta a la parte de calidad (química, farmacéutica y biológica) del expediente, son aplicables la totalidad de las monografías, incluidos los capítulos y monografías generales de la Farmacopea europea y de la Real Farmacopea Española.

6. El proceso de fabricación deberá cumplir los requisitos del Real Decreto 1564/1992, de 18 de diciembre, por el que se desarrolla y regula el régimen de autorización de los laboratorios farmacéuticos e importadores de medicamentos y la garantía de calidad de su fabricación industrial y con los principios y directrices relativos a las prácticas correctas de fabricación, publicados por la Comisión en las Normas sobre medicamentos de la Unión Europea, volumen 4.

7. Deberá incluirse en la solicitud toda la información pertinente para la evaluación del medicamento correspondiente, tanto si resulta favorable como desfavorable al producto.

En concreto, deberán ofrecerse todos los datos pertinentes acerca de todas las pruebas o ensayos farmacotológicos o clínicos incompletos o abandonados relativos al medicamento y/o ensayos completos relacionados con indicaciones terapéuticas no cubiertas por la solicitud.

8. Todos los ensayos clínicos que se realicen en la Unión Europea deberán ajustarse a los requisitos que figuran en la Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de las buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano y en España al Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. Para poder ser tenidos en cuenta durante la evaluación de una solicitud, los ensayos clínicos realizados fuera de la Unión Europea relacionados con medicamentos destinados a ser utilizados en la misma deberán concebirse, realizarse y notificarse, por lo que respecta a las prácticas clínicas y principios éticos, con arreglo a principios equivalentes a los expuestos en Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero. Deberán llevarse a cabo con arreglo a los principios éticos que se recogen, por ejemplo, en la Declaración de Helsinki.

9. Los estudios no clínicos (farmacotológicos) deberán realizarse de acuerdo con las disposiciones sobre prácticas correctas de laboratorio establecidas en el Real Decreto 822/1993, de 28 de mayo por el que se establecen los principios buenas prácticas de laboratorio y su aplicación en la realización de estudios no clínicos sobre sustancias y productos químicos, sobre inspección y verificación de buenas prácticas de laboratorio.

10. Las pruebas realizadas con animales han de llevarse a cabo de acuerdo con el Real Decreto 1201/2005, de 10 de octubre, sobre Protección de los Animales Utilizados para Experimentación y otros Fines Científicos.

11. Con el fin de hacer un seguimiento de la evaluación de beneficios/riesgos, deberá presentarse a la autoridad competente toda nueva información que no figure en la solicitud original y todos los datos sobre farmacovigilancia. Una vez concedida la autorización de comercialización, todas las modificaciones de los datos del expediente deberán someterse a las autoridades competentes con arreglo a los requisitos que figuran en los Reglamentos (CE) n.º 1084/2003 y (CE) n.º 1085/2003 de la Comisión, así como los requisitos expuestos en el volumen 9 de la publicación de la Comisión Normas sobre medicamentos de la Unión Europea.

El presente anexo se divide en cuatro partes:

En la parte I se expone el formato de la solicitud, el resumen de características del producto, el etiquetado, el prospecto y los requisitos de presentación de las solicitudes normalizadas (módulos 1 a 5).

En la parte II se exponen las excepciones que se aplicarán a las «solicitudes específicas», a saber: uso médico suficientemente comprobado, medicamentos esencialmente similares, medicamentos de combinación fija, medicamentos biológicos similares, circunstancias excepcionales y solicitudes mixtas (parte bibliográfica y parte de estudios propios).

En la parte III se abordan los «Requisitos particulares de las solicitudes de autorización de comercialización» de medicamentos biológicos (archivo principal sobre plasma; archivo principal sobre antígenos de vacuna), radiofármacos, medicamentos homeopáticos, medicamentos a base de plantas y medicamentos huérfanos.

La parte IV, que trata de los «medicamentos de terapia avanzada», aborda los requisitos específicos de los medicamentos de terapia génica (mediante un sistema autólogo o alogénico humano, o mediante sistema xenogénico) y medicamentos de terapia celular, tanto de origen humano como animal, y medicamentos para trasplantes xenogénicos.

**PARTE I. REQUISITOS DE LOS EXPEDIENTES NORMALIZADOS DE
AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

1. Módulo 1: Información administrativa

1.1 Índice.–Deberá presentarse un índice exhaustivo de los módulos 1 a 5 del expediente presentado para solicitar la autorización de comercialización.

1.2 Formulario de solicitud.–El medicamento para el que se presenta la solicitud deberá identificarse mediante su nombre y el nombre de la(s) sustancia(s) activa(s), junto con su forma farmacéutica, vía de administración, dosificación y presentación final, incluido el envase.

Deberá hacerse constar el nombre y dirección del solicitante, así como el nombre y la dirección de los fabricantes y los lugares donde se realizan las distintas fases de fabricación (incluido el fabricante del producto acabado y el fabricante o fabricantes de las sustancias activas) y, cuando proceda, el nombre y dirección del importador.

El solicitante deberá identificar el tipo de solicitud e indicar, en su caso, las muestras que facilita.

Deberán adjuntarse con los datos administrativos copias de la autorización de fabricación que se define en el artículo 18 del Real Decreto 1564/1992, junto con una lista de países en los que se ha concedido la autorización, copias de los resúmenes de características del producto aprobadas por los Estados miembros y la lista de países en los que se ha presentado la solicitud.

Tal como se señala en el formulario de solicitud, los solicitantes deberán facilitar, entre otros elementos, datos detallados sobre el medicamento objeto de la misma, el fundamento jurídico de la solicitud, el titular propuesto de la autorización de comercialización y el fabricante o fabricantes, información sobre la situación jurídica de los medicamentos huérfanos, dictámenes científicos y un programa de desarrollo pediátrico.

1.3 Ficha técnica, etiquetado y prospecto.

1.3.1 Ficha técnica.–El solicitante deberá proponer una ficha técnica o resumen de las características del producto, con arreglo al artículo 6.

1.3.2 Etiquetado y prospecto.–Deberá facilitarse el texto de etiquetado propuesto para el acondicionamiento primario y el embalaje exterior, así como para el prospecto. Todos ellos deberán ajustarse al Capítulo III y anexos III, IV y V.

1.3.3 Maquetas y muestras.–El solicitante deberá facilitar muestras y/o maquetas del acondicionamiento primario y del embalaje exterior, las etiquetas y los prospectos del medicamento correspondiente.

1.3.4 Fichas técnica ya aprobadas.–Con los datos administrativos del formulario de solicitud se adjuntarán copias de todas fichas técnicas del producto con arreglo al artículo 6 y una lista de países en los que se ha presentado solicitud.

1.4 Información acerca de los expertos.–Con arreglo al artículo 6.5.j), los expertos deberán facilitar informes detallados de sus comprobaciones sobre los documentos y los datos que constituyen el expediente de autorización de comercialización, en concreto los módulos 3, 4 y 5 (documentación química, farmacéutica y biológica, documentación no clínica y documentación clínica, respectivamente). Los expertos deberán abordar los puntos decisivos relacionados con la calidad del medicamento y de los estudios realizados en animales y seres humanos y notificar todos los datos pertinentes para la evaluación.

Estos requisitos deberán cumplirse facilitando un resumen global de la calidad, una visión general de la parte no clínica (datos extraídos de estudios realizados en animales) y una visión general de la parte clínica que se incluirá en el módulo 2 del expediente de solicitud de autorización de comercialización. En el módulo 1 se presentará una declaración firmada por los expertos, junto con una síntesis de sus datos académicos, su formación y su experiencia laboral. Los expertos deberán poseer la adecuada cualificación técnica o profesional. Deberá declararse la relación profesional entre el experto y el solicitante.

1.5 Requisitos especiales para los distintos tipos de solicitudes.–En la parte II del presente anexo se exponen los requisitos específicos para los distintos tipos de solicitudes.

1.6 Evaluación del riesgo para el medio ambiente.–Si procede, en las solicitudes de autorización de comercialización se incluirá una evaluación general de los posibles riesgos

para el medio ambiente debido a la utilización y/o eliminación del medicamento y se formularán las propuestas de disposiciones relativas al etiquetado que procedan. Deberán abordarse los riesgos para el medio ambiente relacionados con la liberación de medicamentos que contengan o consistan en organismos modificados genéticamente (OMG) con arreglo a la Ley 9/2003, de 25 de abril, por la que se establece el régimen jurídico de la utilización confinada, liberación voluntaria y comercialización de organismos modificados genéticamente y al Real Decreto 178/2004, de 30 de enero por el que se aprueba el Reglamento para el desarrollo y ejecución de la Ley 9/2003.

La información relacionada con el riesgo para el medio ambiente deberá figurar como anexo del módulo 1.

La información se presentará con arreglo a lo dispuesto en las disposiciones anteriores, teniendo en cuenta todos los documentos de orientación publicados por la Comisión acerca de la aplicación de la mencionada Directiva.

La información constará de los elementos siguientes:

una introducción;

una copia de todos los posibles consentimientos por escrito a la liberación intencional en el medio ambiente de OMG con fines de investigación y desarrollo con arreglo al título II de la Ley 9/2003, de 25 de abril;

la información que se exige en los anexos II a IV de la Directiva 2001/18/CE, incluidos los métodos de detección e identificación y el identificador único de los OMG, más toda información suplementaria sobre los OMG o el producto que resulte pertinente para la evaluación del riesgo para el medio ambiente;

un informe de evaluación del riesgo para el medio ambiente elaborado a partir de la información que se especifica en los anexos III y IV de la Directiva 2001/18/CE y con arreglo al anexo II de la Directiva 2001/18/CE;

una conclusión en la que se tenga en cuenta la información anterior y la evaluación del riesgo para el medio ambiente y se proponga una estrategia adecuada de gestión de riesgos que incluya, en lo que concierne a los OMG y el producto correspondiente, un plan de seguimiento de la fase de postcomercialización y la determinación de toda indicación especial que deba figurar en el resumen de características del producto, el etiquetado o el prospecto;

medidas adecuadas para informar a los ciudadanos.

Deberá incluirse la firma con fecha del autor, los datos académicos, de formación y experiencia laboral del autor y una declaración de la relación entre el autor y el solicitante.

2. Módulo 2: Resúmenes

El objeto del presente módulo es resumir los datos químicos, farmacéuticos y biológicos y los datos no clínicos y clínicos presentados en los módulos 3, 4 y 5 del expediente de autorización de comercialización, y proporcionar los informes y síntesis señalados descritos en el artículo 6.5.j).

Deberán tratarse y analizarse los puntos decisivos. Se ofrecerán resúmenes objetivos en los que se incluirán tablas. En los informes se remitirá a las tablas o a la información que contenga la documentación principal presentada en el módulo 3 (documentación química, farmacéutica y biológica), el módulo 4 (documentación no clínica) y el módulo 5 (documentación clínica).

La información que contenga el módulo 2 deberá presentarse con arreglo al formato, contenido y sistema de numeración que se definen en el volumen 2 de la Nota explicativa para los solicitantes. Las síntesis y resúmenes deberán ajustarse a los principios y requisitos básicos que se establecen a continuación:

2.1 Índice general.—En el módulo 2 deberá figurar un índice de la documentación científica presentada en los módulos 2 a 5.

2.2 Introducción.—Deberá indicarse la clase farmacológica, el modo de acción y la utilización clínica propuesta del medicamento para el que se solicita la autorización de comercialización.

2.3 Resumen global de la calidad.—Se presentará un resumen global de la calidad, en el que se examinará la información relacionada con los datos químicos, farmacéuticos y biológicos.

Deberá hacerse hincapié en los parámetros críticos y cuestiones fundamentales en relación con aspectos de calidad, así como en la justificación de los casos en los que no se sigan las directrices pertinentes. En este documento se expondrán las líneas generales de los datos detallados correspondientes que se presentan en el módulo 3.

2.4 Visión general de la parte no clínica.–Deberá presentarse una valoración integrada y crítica de la evaluación no clínica del medicamento en animales/in vitro. Deberá incluirse la discusión y justificación de la estrategia de ensayo y de la desviación respecto a las directrices pertinentes.

Excepto para los medicamentos biológicos, deberá incluirse una evaluación de las impurezas y productos de degradación, así como de sus potenciales efectos farmacológicos y toxicológicos. Deberán discutirse las repercusiones de cualquier posible diferencia en la quiralidad, la forma química y el perfil de impurezas entre el compuesto utilizado en los estudios no clínicos y el producto que se desea comercializar.

Para los medicamentos biológicos, se evaluará la comparabilidad del material utilizado en los estudios no clínicos, los estudios clínicos y el medicamento que se desea comercializar.

Deberá realizarse una evaluación específica de la seguridad de todo nuevo excipiente.

Se definirán las características del medicamento demostradas en los estudios no clínicos y se discutirá las repercusiones de las conclusiones en relación con la seguridad del medicamento para la utilización clínica prevista en el ser humano.

2.5 Visión general de la parte clínica.–La visión general de la parte clínica tiene por objeto ofrecer un análisis crítico de los datos clínicos incluidos en el resumen clínico y el módulo 5. Se expondrán el enfoque del desarrollo clínico del medicamento, incluyendo el diseño del estudio crítico, las decisiones relacionadas con los estudios y la realización de los mismos.

Se ofrecerá una breve visión general de las conclusiones clínicas, en la que se tratarán las limitaciones importantes y se evaluarán los riesgos y beneficios a partir de las conclusiones de los estudios clínicos. Deberá interpretarse de qué modo las conclusiones relativas a la eficacia y a la seguridad justifican la dosis propuesta y las indicaciones y una evaluación de cómo la ficha técnica del producto y otros optimizarán los beneficios y afrontarán los riesgos.

Se expondrán las cuestiones relativas a la eficacia o la seguridad que se planteen en el desarrollo, así como los problemas pendientes de resolución.

2.6 Resumen no clínico.–Los resultados de los estudios de farmacología, farmacocinética y toxicología realizados en animales/in vitro se presentarán como resúmenes objetivos escritos y tabulados, que se presentarán en el orden siguiente:

Introducción.

Resumen escrito de farmacología.

Resumen tabulado de farmacología.

Resumen escrito de farmacocinética.

Resumen tabulado de farmacocinética.

Resumen escrito de toxicología.

Resumen tabulado de toxicología.

2.7 Resumen clínico.–Se ofrecerá un resumen objetivo detallado de la información clínica relativa al medicamento que se incluye en el módulo 5. Comprenderá los resultados de todos los estudios biofarmacéuticos, de los estudios clínicos de farmacología y de los estudios clínicos sobre eficacia y seguridad. Deberá presentarse una sinopsis de cada estudio.

La información clínica resumida se presentará en el orden siguiente:

Resumen de los estudios biofarmacéuticos y los métodos analíticos relacionados.

Resumen de los estudios clínicos de farmacología.

Resumen sobre eficacia clínica.

Resumen sobre seguridad clínica.

Sinopsis de cada estudio.

3. Módulo 3: Información química, farmacéutica y biológica para medicamentos que contengan sustancias activas químicas y/o biológicas

3.1 Formato y presentación.–El esquema general del módulo 3 es el siguiente:

Índice.

Conjunto de datos:

Principio activo:

Información general:

Nomenclatura.

Estructura.

Propiedades generales.

Fabricación:

Fabricante(s).

Descripción del proceso de fabricación y de los controles en proceso.

Control de materiales.

Control de las etapas críticas y los productos intermedios.

Validación y/o evaluación del proceso.

Desarrollo del proceso de fabricación.

Caracterización:

Elucidación de la estructura y otras características.

Impurezas.

Control del principio activo:

Especificaciones.

Procedimientos analíticos.

Validación de los procedimientos analíticos.

Análisis de lotes.

Justificación de las especificaciones.

Estándares o materiales de referencia.

Sistema de cierre del envase.

Estabilidad:

Resumen y conclusiones sobre estabilidad.

Protocolo de estabilidad después de la autorización y compromiso de estabilidad.

Datos de estabilidad.

Producto terminado:

Descripción y composición del medicamento.

Desarrollo farmacéutico:

Componentes del medicamento:

Principio activo.

Excipientes.

Medicamento:

Desarrollo de la formulación.

Sobredosificación.

Propiedades físico-químicas y biológicas.

Desarrollo del proceso de fabricación.

Sistema de cierre del envase.

Atributos microbiológicos.

Compatibilidad.

Fabricación:

Fabricante(s).

Fórmula del lote.

Descripción del proceso de fabricación y de los sistemas de control del proceso.

Control de etapas críticas y de los productos intermedios.

Validación y/o evaluación del proceso.

Control de los excipientes:

Especificaciones.

Procedimientos analíticos.

Validación de los procedimientos analíticos.

Justificación de las especificaciones.
Excipientes de origen humano o animal.
Nuevos excipientes.

Control del producto terminado:
Especificación (-ones).
Procedimientos analíticos.
Validación de los procedimientos analíticos.
Análisis de lotes.
Caracterización de las impurezas.
Justificación de la especificación (-ones).

Estándares o materiales de referencia.
Sistema de cierre del envase.

Estabilidad:
Resumen y conclusiones sobre estabilidad.
Protocolo de estabilidad después de la autorización y compromiso de estabilidad.
Datos de estabilidad.

Anexos:
Instalaciones y equipo (únicamente medicamentos biológicos).
Evaluación de la seguridad respecto a los agentes extraños/externos.
Excipientes.

Información suplementaria para la Unión Europea:
Esquema de la validación del proceso para el producto terminado.
Producto sanitario.
Certificado(s) de idoneidad.

Medicamentos que contengan o utilicen en el proceso de fabricación materiales de origen animal y/o humano (procedimiento relativo a las encefalopatías espongiiformes transmisibles, EET).

Referencias bibliográficas.

3.2 Contenido.–Principios básicos y requerimientos.

1. En los datos químicos, farmacéuticos y biológicos que se faciliten deberán incluir, en relación con el (los) principio(s) activo(s) y el producto terminado, toda la información pertinente acerca del desarrollo, el proceso de fabricación, la caracterización y propiedades, operaciones y requisitos de control de calidad estabilidad, así como una descripción de la composición y presentación del producto terminado.

2. Se presentarán dos conjuntos principales de datos, respectivamente relacionados con el (los) principio(s) activo(s) y con el producto terminado.

3. Este módulo deberá, además, proporcionar información detallada sobre los materiales de partida y materias primas utilizados durante las operaciones de fabricación del principio(s) activo(s), y los excipientes incorporados en la formulación del producto terminado.

4. Todos los procedimientos y métodos utilizados para la fabricación y control del principio activo y el producto terminado deberán describirse de manera suficientemente pormenorizada para que puedan reproducirse en los ensayos realizados a petición de la autoridad competente. Todos los ensayos estarán en consonancia con el estado actual del progreso científico y deberán estar validados. Se proporcionarán los resultados de los estudios de validación. En el caso de los procedimientos de ensayo incluidos en la Farmacopea Europea, esta descripción deberá sustituirse por la referencia correspondiente a la(s) monografía(s) y capítulo(s) general(es).

5. Las monografías de la Real Farmacopea Española y de la Farmacopea Europea deberán ser aplicables a todas las sustancias, preparados y formas farmacéuticas que figuren en ellas.

No obstante, cuando un material de la Farmacopea Europea o de la farmacopea de un Estado miembro haya sido preparado mediante un método susceptible de dejar impurezas no controladas en la monografía de la farmacopea, se deberán declarar dichas impurezas y sus límites máximos de tolerancia y deberá describirse un procedimiento de ensayo adecuado. En aquellos casos en que una especificación que figure en una monografía de la

Farmacopea Europea o en la farmacopea de un Estado miembro pueda resultar insuficiente para garantizar la calidad de la sustancia, las autoridades competentes podrán solicitar al titular de la autorización de comercialización especificaciones más adecuadas. Las autoridades competentes deberán informar a las autoridades responsables de la farmacopea de que se trate. El titular de la autorización de comercialización proporcionará a las autoridades responsables de dicha farmacopea los detalles de la presunta insuficiencia y las especificaciones adicionales aplicadas.

En el caso de los procedimientos analíticos incluidos en la Farmacopea Europea, podrá sustituirse tal descripción en cada apartado pertinente por la referencia pormenorizada que proceda a la(s) monografía(s) y capítulo(s) general(es).

6. En caso de que los materiales de partida, materias primas, principio(s) activo(s) o excipiente(s) no estén descritos en la Farmacopea Europea ni en la farmacopea de un Estado miembro, podrá aceptarse el cumplimiento con la monografía de la farmacopea de un tercer país. En estos casos, el solicitante presentará una copia de la monografía, acompañada por la validación de los procedimientos analíticos contenidos en la monografía y por una traducción, cuando proceda.

7. En caso de que el principio activo y/o material de partida, materia prima o los excipientes sean objeto de una monografía de la Farmacopea Europea, el solicitante podrá hacer referencia a un certificado de idoneidad, que, cuando haya sido expedido por la Dirección Europea para la Calidad del Medicamento (EDQM), se presentará en el apartado que corresponda del presente Módulo. Se considerará que dichos certificados de idoneidad de la monografía de la Farmacopea Europea sustituyen los datos pertinentes de los apartados correspondientes descritos en este módulo. El fabricante garantizará por escrito al solicitante que el proceso de fabricación no se ha modificado desde la concesión del certificado de idoneidad por parte de la Dirección Europea para la Calidad del Medicamento.

8. Para un principio activo bien definido, su fabricante o el solicitante podrán disponer que:

- a) la descripción del proceso de fabricación,
- b) el control de calidad durante la fabricación, y
- c) la validación del proceso se faciliten en un documento separado (parte cerrada) dirigido directamente a las autoridades competentes por el fabricante del principio activo, en calidad de archivo maestro del principio activo.

En este caso, sin embargo, el fabricante deberá proporcionar al solicitante todos los datos que puedan resultar necesarios para que éste asuma 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 previamente informado.

Se deberán presentar a las autoridades competentes los documentos en apoyo de esta solicitud de modificación; dichos documentos también se proporcionarán al solicitante cuando se refieran a la parte abierta del archivo maestro.

9. Medidas específicas concernientes a la prevención de la transmisión de encefalopatías espongiiformes animales (materiales procedentes de rumiantes): en cada fase del proceso de fabricación, el solicitante deberá demostrar el cumplimiento de los materiales utilizados con la Nota Explicativa sobre Minimización del Riesgo de Transmisión de los Agentes de la Encefalopatía Espongiiforme Animal a través de Medicamentos y sus actualizaciones, publicada por la Comisión en el «Diario Oficial de la Unión Europea».

La demostración del cumplimiento con lo dispuesto en la mencionada Nota Explicativa, podrá realizarse presentando, preferiblemente, un certificado de idoneidad en relación con la monografía pertinente de la Farmacopea Europea expedido por la Dirección Europea para la Calidad del Medicamento, o bien los datos científicos que corroboren dicho cumplimiento.

10. En relación con los agentes extraños/externos, deberá facilitarse información que evalúe el riesgo con respecto a la contaminación potencial por dicho tipo de agentes, bien sean virales o no virales, tal como se establece en las directrices correspondientes y en la monografía y el capítulo generales pertinentes de la Farmacopea Europea.

11. Se describirán con los detalles necesarios todos los aparatos y equipos especiales que puedan utilizarse en alguna fase del proceso de fabricación y las operaciones de control del producto terminado.

12. En los casos en que proceda y sea necesario, se presentará la marca CE requerida por la legislación comunitaria sobre productos sanitarios.

Deberá prestarse particular atención a los elementos seleccionados siguientes.

3.2.1 Principio o principios activos.

3.2.1.1 Información general e información sobre los materiales de partida y materias primas.

a) Se proporcionará información sobre la nomenclatura del principio activo incluyendo la denominación común internacional recomendada (DCI), la denominación de la Farmacopea Europea si procede y la(s) denominación (-ones) química(s).

Se proporcionará la fórmula estructural, incluyendo la estereoquímica relativa y absoluta, la fórmula molecular y la masa molecular relativa. En el caso de los medicamentos biotecnológicos, si procede, deberá comunicarse la secuencia de aminoácidos esquemática y la masa molecular relativa.

Se presentará una lista de propiedades físico-químicas y otras propiedades relevantes de la sustancia activa, incluyendo la actividad biológica en el caso de los medicamentos biológicos.

b) A efectos del presente anexo, se entenderá por materiales de partida todos los materiales a partir de los cuales se fabrica o de los que se extrae el principio activo.

En el caso de los medicamentos biológicos, se entenderá por materiales de partida toda sustancia de origen biológico, tales como los microorganismos, órganos y tejidos de origen vegetal o animal, las células o fluidos (incluyendo sangre y plasma) de origen humano o animal y los diseños celulares biotecnológicos (sustratos celulares, sean o no recombinantes, incluidas las células primarias).

Un medicamento biológico es un producto cuyo principio activo es biológico.

Una sustancia biológica es aquella que se produce o se extrae a partir de una fuente biológica y que necesita, para su caracterización y determinación de su calidad, una combinación de ensayos físico-químico y biológico junto con el proceso de producción y su control.

Se considerarán medicamentos biológicos: los medicamentos inmunológicos y los medicamentos derivados de la sangre o el plasma humanos; los medicamentos que pertenezcan al ámbito de aplicación del apartado 1 del anexo del Reglamento (CE) n.º 726/2004; los medicamentos de terapia avanzada, definidos en la parte IV del presente anexo.

Cualquier otra sustancia utilizada para la fabricación o extracción del (los) principio(s) activo(s), pero de las que no deriva directamente dicho principio activo, como los reactivos, los medios de cultivo, suero de ternera fetal, aditivos y soluciones tampón utilizadas para la cromatografía, etc., se consideran materias primas.

3.2.1.2 Proceso de fabricación del principio o principio activos.

a) La descripción del proceso de fabricación del principio activo representa el compromiso del solicitante respecto a la fabricación del principio activo. Para describir de manera adecuada el proceso de fabricación y los controles en proceso, se facilitará la información adecuada que se establece en las directrices publicadas por la Agencia Europea de Medicamentos.

b) Se presentará una relación de todos los materiales necesarios para fabricar el(los) principio(s) activo(s), identificando en qué parte del proceso se utiliza cada material. Se facilitará información sobre la calidad y el control de dichos materiales. También se presentará información que demuestre que los materiales cumplen los estándares apropiados para su utilización prevista.

Se presentará una relación de las materias primas y se documentarán también su calidad y sus procedimientos de control.

Se proporcionarán el nombre, la dirección y la responsabilidad de cada fabricante, incluyendo sus contratistas, y cada una de las sedes de producción o instalaciones propuestas dedicadas a la fabricación y control.

c) Para los medicamentos biológicos se aplicarán los siguientes requisitos adicionales.

Se describirá y documentará el origen y la historia de los materiales de partida.

Respecto a las medidas específicas de prevención de la transmisión de las encefalopatías espongiiformes animales, el solicitante deberá demostrar que el principio activo cumple con lo dispuesto en la Nota Explicativa sobre Minimización del Riesgo de Transmisión de los Agentes de la Encefalopatía Espongiiforme Animal a través de Medicamentos y sus actualizaciones, publicada por la Comisión en el «Diario Oficial de la Unión Europea».

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

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 de los que se hayan obtenido, deberán someterse a ensayos para comprobar que están libres de agentes extraños/externos.

Cuando la presencia de agentes extraños/externos potencialmente patogénicos es inevitable, el material correspondiente deberá utilizarse si un tratamiento posterior garantiza su eliminación y/o inactivación, y esto deberá ser validado.

Siempre que sea posible, la producción de vacunas deberá basarse en un sistema de lotes de siembra y de bancos celulares establecidos. En el caso de vacunas bacterianas y virales, las características del agente infeccioso deberán demostrarse en los materiales de siembra. Además, para las vacunas vivas, la estabilidad de las características de atenuación deberán ser demostradas en el material de siembra, si esta prueba no es suficiente, las características de atenuación deberán también demostrarse en la etapa de producción.

Cuando se trate de medicamentos derivados de la sangre o del plasma humano, deberán describirse y documentarse, con arreglo a lo dispuesto en la parte III del presente anexo, el origen y los criterios de recogida, transporte y conservación de los materiales de partida.

Se describirán las instalaciones y el equipo de fabricación.

d) Deberán facilitarse, si procede, los ensayos y los criterios de aceptación realizados en cada una de las etapas críticas, información sobre la calidad y el control de los productos intermedios, así como sobre la validación del proceso y/o los estudios de evaluación.

e) Si la presencia de agentes extraños/externos potencialmente patógenos es inevitable, el material correspondiente deberá utilizarse únicamente si un tratamiento posterior garantiza su eliminación y/o inactivación, y esto deberá ser validado en el apartado en que se aborde la evaluación de la seguridad viral.

f) Se facilitará una descripción y discusión de los cambios significativos introducidos en el proceso de fabricación durante el desarrollo y/o el lugar de fabricación del principio activo.

3.2.1.3 Caracterización del principio o principios activos.–Deberán presentarse datos que pongan de manifiesto la estructura y otras características del principio(s) activo(s). Se facilitará la confirmación de la estructura del principio(s) activo(s) a partir de algún método físico-químico y/o inmuno-químico y/o biológico, así como información sobre las impurezas.

3.2.1.4 Control del principio(s) activo(s).–Se presentará información detallada sobre las especificaciones utilizadas para los controles de rutina del(los) principio(s) activo(s), la justificación de la elección de dichas especificaciones, métodos de análisis y su validación.

Se presentarán los resultados del control efectuado en lotes fabricados durante el desarrollo.

3.2.1.5 Estándares o materiales de referencia.–Se identificarán y describirán detalladamente los estándares y preparaciones de referencia. Cuando sea relevante, se utilizará material de referencia químico y biológico de la Farmacopea Europea.

3.2.1.6 Envase y sistema de cierre del principio activo.–Se presentará la descripción del envase y el sistema o sistemas de cierre y sus especificaciones.

3.2.1.7 Estabilidad del principio(s) activo(s).

a) Deberán resumirse los tipos de estudios realizados, los protocolos empleados y los resultados de los estudios.

b) Se presentarán con el formato adecuado los resultados detallados de los estudios de estabilidad, incluyendo información relativa a los procedimientos analíticos para obtener dichos datos, así como la validación de estos procedimientos.

c) Se facilitarán el protocolo de estabilidad tras la autorización y el compromiso de estabilidad.

3.2.2 Producto terminado.

3.2.2.1 Descripción y composición del producto terminado.–Deberá describirse el producto terminado y su composición. La información deberá incluir la descripción de la forma farmacéutica y su composición con todos los componentes del producto terminado, la cantidad de los mismos por unidad y la función:

Del principio(s) activo(s).

Componente(s) los excipientes, cualquiera que sea su naturaleza o la cantidad utilizada, incluyendo los colorantes, conservantes, adyuvantes, estabilizadores, espesantes, emulsionantes, correctores del sabor, aromatizantes, etcétera.

Los componentes de la cubierta externa de los medicamentos (cápsulas duras, cápsulas blandas, supositorios, comprimidos recubiertos, comprimidos recubiertos con cubierta pelicular, etc.) que vayan a ser ingeridos o administrados al paciente de otra forma.

Estos aspectos deberán completarse con cualquier otro dato relevante relacionado con el tipo de envase y, si procede, su sistema de cierre, junto con detalle de los dispositivos que serán utilizados para la administración del medicamento y que se suministrarán con él.

La «terminología usual», a utilizar en la descripción de los componentes del medicamento, deberá ser:

Cuando se trate de productos que figuren en la Farmacopea Europea o, en su defecto, en la farmacopea nacional de un 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 o, en su defecto, la denominación científica exacta; las sustancias que carezcan de denominación común internacional o de denominación científica exacta se describirán declarando a su origen y modo de obtención, completándose estos datos con cualquier otro detalle relevante, en caso necesario;

con respecto a los colorantes, la designación por el código «E» que se les atribuya en el Real Decreto 2001/1995, de 7 de diciembre, por el que se aprueba la lista positiva de aditivos colorantes autorizados para su uso en la elaboración de productos alimenticios, así como sus condiciones de utilización.

Para proporcionar la «composición cuantitativa» de los principios activos 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 principio activo.

Los principios activos presentes en forma de compuestos o derivados se designarán cuantitativamente mediante su masa total y, en caso necesario o relevante, mediante la masa de las fracciones activas de la molécula.

En el caso de los medicamentos que contengan un principio activo cuya autorización se haya solicitado en cualquier Estado miembro por primera vez, la declaración cuantitativa de un principio activo que sea una sal o hidrato se expresará sistemáticamente en términos de masa de los fragmentos activos de la molécula. Todas las autorizaciones posteriores de medicamentos en los Estados miembros dispondrán de su composición cualitativa expresada de la misma manera para el mismo principio activo.

Las unidades de actividad biológica se emplearán en las sustancias que no pueden definirse en términos moleculares. 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, utilizando, cuando proceda, las unidades de la Farmacopea Europea.

3.2.2.2 Desarrollo farmacéutico.–El presente capítulo se dedicará a la información sobre los estudios de desarrollo realizados para establecer que la forma farmacéutica, la formulación, el proceso de fabricación, el sistema de cierre del envase, los atributos microbiológicos y las instrucciones de uso son los adecuados para el uso previsto especificado en el expediente de solicitud de autorización de comercialización.

Los estudios descritos en el presente capítulo son distintos de las pruebas de controles de rutina que se realizan según las especificaciones. Se determinarán y describirán los parámetros críticos de la formulación y los atributos del proceso que puedan influir en la reproducibilidad del lote, la eficacia del medicamento y su calidad. Los datos de apoyo adicionales deberán remitir, cuando proceda, a los capítulos relevantes del Módulo 4 (Informes de estudios no clínicos) y del Módulo 5 (Informes de estudios clínicos) del expediente de solicitud de autorización de comercialización.

a) Deberá documentarse la compatibilidad del principio activo con los excipientes, así como las características físico-químicas clave del principio activo que puedan influir en la eficacia del producto terminado o en la compatibilidad de los distintos principios activos entre sí en el caso de los productos en los que se combinen.

b) Se documentará la elección de los excipientes, especialmente en relación con sus funciones respectivas y su concentración.

c) Se describirá el desarrollo del producto terminado, teniendo en consideración la vía de administración y la utilización propuestas.

d) Deberá justificarse cualquier sobredosificación en la formulación(es).

e) En lo que respecta a las propiedades físico-químicas y biológicas, deberán tratarse y documentarse todos los parámetros que conciernan al comportamiento del producto terminado.

f) Se presentará la selección y optimización del proceso de fabricación, así como las diferencias entre el (los) proceso(s) de fabricación utilizados para producir lotes clínicos pivotaes y el proceso empleado para la fabricación del producto terminado propuesto.

g) Se documentará la idoneidad del envase y el sistema de cierre empleado para el almacenamiento, el transporte y la utilización del producto terminado. Puede ser necesario considerar la posible interacción entre el medicamento y el envase.

h) Los atributos microbiológicos de la forma farmacéutica en relación con productos no estériles y estériles deberán ajustarse a lo prescrito en la Farmacopea Europea y documentarse con arreglo a ello.

i) Con el fin de ofrecer información útil y adecuada para el etiquetado, se documentará la compatibilidad del producto terminado con los diluyentes de reconstitución y los dispositivos de administración.

3.2.2.3 Proceso de fabricación del producto terminado.

a) La descripción del método de fabricación que 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:

Referencia a las diferentes fases del proceso de fabricación, incluidos los sistemas de control del proceso y los criterios de aceptación correspondientes, de modo que se pueda evaluar si los procesos utilizados en la producción de la forma farmacéutica puedan producir un cambio adverso en los componentes;

en caso de fabricación en serie, información completa sobre las precauciones tomadas para asegurar la homogeneidad del producto terminado;

estudios experimentales de validación del procedimiento de fabricación cuando se emplee un método de fabricación no estándar o cuando sea crítico para el producto;

en el caso de medicamentos estériles, detalles de los procesos de esterilización y/o asépticos utilizados;

la fórmula detallada del lote.

Se presentará el nombre, la dirección y la responsabilidad de cada fabricante, incluidos sus contratistas, y cada una de las sedes de producción o instalaciones propuestas dedicadas a la fabricación y ensayo.

b) Se incluirán los datos relativos a los ensayos de control del producto que puedan realizarse en una fase intermedia del proceso de fabricación, con el fin de asegurar la consistencia de la producción.

Estos ensayos son esenciales para comprobar la conformidad del medicamento con la fórmula cuando, excepcionalmente, el solicitante proponga un método analítico para analizar el producto terminado que no incluya la determinación de todos los principios activos (o de

todos los componentes del excipiente sujetos a los mismos requerimientos que las sustancias activas).

Lo anterior será igualmente aplicable cuando el control de calidad del producto terminado dependa de los controles en proceso, especialmente en el caso de que el medicamento se defina principalmente por su proceso de preparación.

c) Se presentará descripción, documentación y resultados de los estudios de validación para las etapas o ensayos críticos utilizados en el proceso de fabricación.

3.2.2.4 Control de los excipientes.

a) Se presentará una relación de todos los materiales necesarios para fabricar el (los) excipiente(s), identificando cuándo se emplea cada material en el proceso. Se facilitará información sobre la calidad y el control de dichos materiales. También se presentará información que demuestre que los materiales cumplen los estándares apropiados para su utilización prevista.

En todos los casos, los colorantes deberán reunir los requisitos que se establecen en el Real Decreto 2001/1995, de 7 de diciembre. Además, los colorantes deberán cumplir los criterios de pureza establecidos en el Real Decreto 2107/1996, de 20 de septiembre, por el que se establecen las normas de identidad y pureza de los colorantes utilizados en los productos alimenticios.

b) Deberán detallarse las especificaciones de cada excipiente, así como su justificación.

Se describirán y validarán debidamente los procedimientos analíticos.

c) Se prestará atención específica a los excipientes de origen humano o animal.

Respecto a las medidas específicas relativas a la prevención de la transmisión de encefalopatías espongiiformes animales, el solicitante deberá demostrar asimismo que el medicamento está fabricado con arreglo a la Nota Explicativa sobre Minimización del Riesgo de Transmisión de los Agentes de la Encefalopatía Espongiiforme Animal a través de Medicamentos y sus actualizaciones, publicada por la Comisión en el «Diario Oficial de la Unión Europea».

Para demostrar el cumplimiento de lo dispuesto en la mencionada Nota Explicativa, se podrá presentar, preferiblemente, un certificado de idoneidad con la monografía relativa a Encefalopatías Espongiiformes Transmisibles de la Farmacopea Europea, o bien los datos científicos que corroboran dicho cumplimiento.

d) Nuevos excipientes.

Para los excipientes utilizados por primera vez en un medicamento o para una nueva vía de administración, se presentarán con arreglo al formato del principio activo previamente descrito todos los datos de fabricación, caracterización y controles, haciendo referencia cruzada a los datos de apoyo relativos a seguridad, tanto clínicos como no clínicos.

Se presentará un documento en el que figurará la información pormenorizada de carácter químico, farmacéutico y biológico. Dicha información deberá presentarse en el mismo orden que el capítulo dedicado al (los) principio(s) activo(s) del módulo 3.

La información relativa a nuevos excipientes podrá presentarse como documento independiente según el formato descrito en los párrafos anteriores. En caso de que el solicitante no sea el fabricante del nuevo excipiente, el mencionado documento independiente deberá ponerse a disposición del solicitante para su presentación a la autoridad competente.

En el módulo 4 del expediente se ofrecerá información suplementaria sobre los estudios de toxicidad con el excipiente novedoso.

En el módulo 5 se presentarán los estudios clínicos.

3.2.2.5 Control del producto terminado.—A efectos de control del producto terminado, se entenderá por lote de un medicamento una entidad que comprenda todas las 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, todas las unidades fabricadas en un lapso de tiempo determinado.

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

Se presentará información detallada sobre las especificaciones, la justificación (liberación y período de validez) de su elección, los métodos de análisis y su validación.

3.2.2.6 Estándares o materiales de referencia.–Se determinarán y describirán detalladamente los estándares y materiales de referencia utilizados para poner a prueba el producto terminado, en caso de que no se hayan presentado anteriormente en el apartado relativo al principio activo.

3.2.2.7 Envase y cierre del producto terminado.–Se entregará la descripción del envase y el sistema o sistemas de cierre, incluyendo la identidad de cada material de acondicionamiento primario y sus especificaciones. En las especificaciones se incluirán la descripción e identificación. Se incluirán, cuando proceda, los métodos no recogidos en la farmacopea (con validación).

Para los materiales de acondicionamiento exterior no funcionales únicamente se ofrecerá una breve descripción. Para los materiales de embalaje exterior funcionales se ofrecerá información suplementaria.

3.2.2.8 Estabilidad del producto terminado.

a) Deberán resumirse los tipos de estudios realizados, los protocolos empleados y los resultados de los estudios.

b) Se presentarán con el formato adecuado los resultados pormenorizados de los estudios sobre estabilidad, incluida la información relativa a los procedimientos de análisis seguidos para obtener los datos, así como la validación de dichos procedimientos; para las vacunas, se proporcionará la información sobre la estabilidad acumulativa en aquellos casos en que sea pertinente.

c) Se facilitarán el protocolo de estabilidad tras la aprobación y el compromiso de estabilidad.

4. Módulo 4: Informes no clínicos

4.1 Formato y presentación.–El esquema general del módulo 4 es el siguiente:

Índice.

Informes de estudios.

Farmacología:

Farmacodinámica primaria.

Farmacodinámica secundaria.

Farmacología de seguridad.

Interacciones farmacodinámicas.

Farmacocinética:

Métodos analíticos e informes de validación.

Absorción.

Distribución.

Metabolismo.

Excreción.

Interacciones farmacocinéticas (no clínicas).

Otros estudios de farmacocinética.

Toxicología:

Toxicidad por dosis única.

Toxicidad por administración continuada.

Genotoxicidad.

In vitro.

In vivo (incluidas las evaluaciones toxicocinéticas de apoyo).

Carcinogénesis:

Estudios a largo plazo.

Estudios a corto o medio plazo.

Otros estudios.

Toxicidad en la reproducción y el desarrollo:

Fertilidad y desarrollo embrionario inicial.

Desarrollo embrionario y fetal.

Desarrollo prenatal y postnatal.

Estudios en los que se administran dosis a las crías (animales jóvenes) y/o se evalúan posteriormente.

Tolerancia local.

Otros estudios sobre toxicidad:

Antigenicidad.

Inmunotoxicidad.

Estudios mecanicistas.

Dependencia.

Metabolitos.

Impurezas.

Otros.

Referencias bibliográficas.

4.2 Contenido: Principios y requisitos básicos.—Deberá prestarse particular atención a los elementos seleccionados siguientes:

1. Las pruebas toxicológicas y farmacológicas deberán poner de manifiesto lo siguiente:

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;

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 y toxicológico del producto.

2. 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 del presente módulo 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 del principio o principios activos, el estudio podrá sustituirse por la validación de la eliminación de aquéllos.

3. Se deberá investigar la toxicología y la farmacocinética de un excipiente que se utilice por primera vez en el ámbito farmacéutico.

4. 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.

4.2.1 Farmacología.—El estudio de farmacología deberá efectuarse siguiendo dos planteamientos distintos:

En primer lugar, las acciones relacionadas con el uso terapéutico propuesto deberán estudiarse y describirse de manera adecuada. Siempre que sea posible se realizarán ensayos reconocidos y validados, tanto in vivo como in vitro. Deberán describirse técnicas experimentales novedosas de manera suficientemente pormenorizada para que puedan reproducirse. Los resultados se expresarán en términos cuantitativos, utilizando, por ejemplo, curvas dosis-efecto y tiempo-efecto, etc. En la medida de lo posible, se establecerán comparaciones con los datos correspondientes a una sustancia o sustancias con una acción terapéutica análoga.

En segundo lugar, el solicitante deberá investigar las posibles repercusiones farmacodinámicas no deseadas de la sustancia en las funciones fisiológicas. Tales investigaciones se realizarán en exposiciones correspondientes a la gama terapéutica prevista y por encima de la misma. 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. Deberá estudiarse todo indicio de modificación de las respuestas derivadas de la administración reiterada de la sustancia.

Respecto a la interacción farmacodinámica de los medicamentos, las pruebas de combinaciones de principios activos podrán justificarse bien por necesidades farmacológicas, bien por indicaciones clínicas. En el primer caso, el estudio farmacodinámico deberá poner de manifiesto 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, la investigación deberá determinar si los efectos esperados de la combinación pueden demostrarse en animales y, como mínimo, la importancia de las reacciones adversas.

4.2.2 Farmacocinética.—Se entiende por farmacocinética el estudio del conjunto de procesos que sufre el principio activo y sus metabolitos en el organismo. Comprende el estudio de la absorción, la distribución, el metabolismo (biotransformación) y la excreción de las sustancias.

El estudio de estas distintas fases se puede llevar a cabo principalmente con métodos físicos, químicos o en su caso biológicos, y mediante la observación de la actividad farmacodinámica real de la propia sustancia.

Los datos referentes a la distribución y eliminación serán necesarios en todos los casos en que dichos datos resulten indispensables para determinar las dosis administrables a seres humanos, así como en las sustancias quimioterapéuticas (antibióticos, etc.) y en las sustancias cuyo uso se base en efectos no farmacodinámicos (por ejemplo, numerosos agentes de diagnóstico, etc.).

También pueden realizarse estudios *in vitro*, con la ventaja de la utilización de material humano para su comparación con material animal (es decir, fijación con proteínas, metabolismo, interacción entre medicamentos).

Es necesario el estudio farmacocinético de todas las sustancias farmacológicamente activas. Cuando se trate de nuevas combinaciones de sustancias conocidas que hayan sido estudiadas con arreglo a las disposiciones del presente real decreto, no será necesario exigir las investigaciones farmacocinéticas si las pruebas de toxicidad y la experimentación clínica justifican su omisión.

El programa farmacocinético se elaborará de modo que sean posibles la comparación y la extrapolación entre animales y seres humanos.

4.2.3 Toxicología.

a) Toxicidad por dosis única.—Una prueba de toxicidad por dosis única es un estudio cualitativo y cuantitativo de las reacciones tóxicas que pueden derivarse de una administración única del principio o principios activos contenidos en el medicamento, en las proporciones y en el estado físico-químico en que están presentes en el producto.

La prueba de toxicidad por dosis única puede realizarse con arreglo a las orientaciones pertinentes publicadas por la Agencia Europea de Medicamentos.

b) Toxicidad por administración continuada.—Las pruebas de toxicidad por administración continuada tendrán por objeto revelar las alteraciones funcionales y/o anatomo-patológicas subsiguientes a la administración repetida del principio activo o de la combinación de principios activos en cuestión y establecer de qué modo se relacionan dichas alteraciones con la posología.

Generalmente es aconsejable realizar dos pruebas: una a corto plazo, durante dos a cuatro semanas, y la otra a largo plazo. La duración de la segunda prueba dependerá de las condiciones de la utilización clínica. Su objeto es describir los posibles efectos nocivos, a los que deberá prestarse atención en los estudios clínicos. La duración se define en las directrices correspondientes publicadas por la Agencia Europea de Medicamentos.

c) Genotoxicidad.—El objeto del estudio del potencial mutagénico y clastogénico es revelar las alteraciones que puede causar una sustancia en el material genético de las personas y las células. Las sustancias mutagénicas pueden representar un riesgo para la salud, ya que la exposición a un mutágeno supone el riesgo de inducir una mutación germinal, con la posibilidad de trastornos hereditarios, y el riesgo de mutaciones somáticas, que incluso pueden ser causa de cáncer. Dicho estudio será obligatorio para cualquier sustancia nueva.

d) Carcinogénesis.–Se exigirá habitualmente efectuar pruebas dirigidas a revelar efectos carcinógenos:

1. Estos estudios se realizarán con todos los medicamentos cuya utilización clínica se prevea para un período prolongado de la vida del paciente, bien de manera continuada, bien de manera reiterada e intermitente.

2. Los estudios relativos a determinados medicamentos se recomiendan si se piensa que representan un potencial carcinogénico, por ejemplo tomando como referencia un producto de la misma clase o estructura, o a raíz de pruebas obtenidas en estudios de toxicidad por administración continuada.

3. No son necesarios los estudios con componentes inequívocamente genotóxicos, ya que se supone que son carcinógenos que afectan a distintas especies y suponen un riesgo para el ser humano. Si se pretende administrar un medicamento de este tipo de manera crónica a seres humanos, puede resultar necesario un estudio crónico para detectar efectos tumorigénicos precoces.

e) Toxicidad en la reproducción y el desarrollo.–La investigación acerca de posibles alteraciones de la función reproductora masculina o femenina, así como los efectos nocivos para los descendientes, deberá realizarse mediante las pruebas pertinentes.

En ellas se incluyen los estudios sobre la repercusión en la función reproductora masculina y femenina, sobre los efectos tóxicos y teratógenos en todas las fases de desarrollo desde la concepción a la madurez sexual, así como los efectos latentes, cuando el medicamento investigado ha sido administrado a la mujer durante el embarazo.

Deberá justificarse de manera adecuada la omisión de tales pruebas.

En función de la utilización indicada del medicamento, podrá justificarse la realización de estudios suplementarios acerca del desarrollo de la descendencia cuando se administra el medicamento.

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 perinatales y postnatales se llevarán a cabo con al menos una especie. Si se sabe que el metabolismo de un medicamento en 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.

La concepción del estudio se determinará teniendo en cuenta el estado de los conocimientos científicos en el momento de presentarse la solicitud.

f) Tolerancia local.–El objetivo de los estudios de tolerancia local es determinar si los medicamentos (tanto los principios activos 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.

Deberán realizarse las pruebas sobre tolerancia local con el preparado que se está desarrollando para su uso humano, utilizando el vehículo y/o los excipientes en el tratamiento del grupo o grupos de control. Si es preciso, se incluirán controles y sustancias de referencia positivos.

La concepción de las pruebas de tolerancia local (elección de la especie, duración, frecuencia y vía de administración, dosificación) dependerá del problema que deba investigarse y las condiciones propuestas de administración en la utilización clínica.

Deberá realizarse la reversibilidad de las lesiones locales cuando resulte pertinente.

Los estudios en animales podrán sustituirse por pruebas validadas *in vitro*, siempre que los resultados de las pruebas sean de calidad y utilidad análogas para los fines de la evaluación de la seguridad.

En el caso de las sustancias químicas aplicadas a la piel (por ejemplo, dérmicas, rectales, vaginales) se evaluará el potencial de sensibilización como mínimo en uno de los sistemas de prueba actualmente disponibles (ensayo con cobayas o ensayo de ganglio linfático local).

5. Módulo 5: Informes de estudios clínicos

5.1 Formato y presentación.–El esquema general del módulo 5 es el siguiente:

Índice de informes de estudios clínicos.

Listado en forma de tabla de todos los estudios clínicos.
Informes de los estudios clínicos.
Informes de estudios biofarmacéuticos.
Informes de estudios de biodisponibilidad.
Informes de estudios comparativos de biodisponibilidad y bioequivalencia.
Informes de estudios de correlación in vitro-in vivo.
Informes de métodos bioanalíticos y analíticos.
Informes de estudios sobre farmacocinética mediante biomateriales humanos.
Informes de estudios de fijación con proteínas del plasma.
Informes de estudios sobre metabolismo hepático e interacción.
Informes de estudios mediante otros biomateriales humanos.
Informes de estudios de farmacocinética humana.
Informes de estudios de farmacocinética y tolerancia inicial en sujetos sanos.
Informes de estudios de farmacocinética y tolerancia inicial en pacientes.
Informes de estudios de farmacocinética de factores intrínsecos.
Informes de estudios de farmacocinética de factores extrínsecos.
Informes de estudios de farmacocinética en la población.
Informes de estudios de farmacodinámica humana.
Informes de estudios de farmacodinámica y farmacocinética/farmacodinámica en sujetos sanos.
Informes de estudios de farmacodinámica y farmacocinética/farmacodinámica en pacientes.
Informes de estudios sobre eficacia y seguridad.
Informes de estudios clínicos controlados relativos a la indicación declarada.
Informes de estudios clínicos no controlados.
Informes de análisis de datos procedentes de diversos estudios, incluido cualquier meta-análisis, análisis comparativo (bridging analyses) y análisis integrado formal.
Otros informes de estudio.
Informes de experiencia posterior a la comercialización.
Referencias bibliográficas.

5.2 Contenido: Principios y requisitos básicos.–Deberá prestarse particular atención a los elementos seleccionados siguientes.

a) Los datos clínicos que se suministren en cumplimiento de lo dispuesto en el artículo 6.5.j), 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.

b) Los ensayos clínicos deberán ir siempre precedidos de las necesarias pruebas farmacológicas y toxicológicas en animales, efectuadas con arreglo a lo dispuesto en el módulo 4 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 del 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.

c) Los titulares de la autorización de comercialización deberán tomar las medidas necesarias para que los documentos de los ensayos clínicos esenciales (incluidos los impresos de recogida de datos) distintos del expediente médico del sujeto sean custodiados por los propietarios de los datos:

Durante un mínimo de 15 años tras la finalización o interrupción del ensayo, o

durante un mínimo de dos años tras la concesión de la última autorización de comercialización en la Unión Europea y en aquellos casos en que no haya solicitudes de comercialización pendientes o previstas en la Unión Europea, o

durante un mínimo de dos años tras la interrupción oficial del desarrollo clínico del producto objeto de investigación.

El expediente médico del sujeto deberá ser custodiado con arreglo a la normativa aplicable y conforme al período máximo permitido por el hospital, institución o consulta privada.

No obstante, podrán retenerse los documentos durante un período más largo, si así lo exigen las disposiciones normativas aplicables o el acuerdo con el promotor.

Corresponderá al promotor informar al hospital, institución o consulta privada acerca del momento en que no será preciso continuar conservando dichos documentos.

El promotor o el propietario de los datos conservará toda la restante documentación relativa al ensayo durante el período de validez del medicamento.

Entre dicha documentación deberán figurar: 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 de 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). El promotor o el propietario subsiguiente conservará el informe final hasta pasados cinco años tras haberse agotado el plazo de validez del medicamento.

Además de los ensayos que se realicen dentro de la Unión Europea, el titular de la autorización de comercialización tomará todas las medidas suplementarias para el archivo de la documentación con arreglo a lo dispuesto en la Directiva 2001/20/CE y en España el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero y en las directrices detalladas de aplicación.

Deberá documentarse todo cambio que se produzca en la propiedad de los datos.

Todos los datos y documentos deberán ponerse a disposición de las autoridades competentes, si éstas así lo solicitan.

d) 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 de recogida de datos 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.

e) 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.

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 sobre dosificación. 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.

f) Se resumirán las observaciones clínicas de cada ensayo, indicando:

1) El número de los sujetos tratados, distribuidos por sexo;

2) la selección y la distribución por edad de los grupos de pacientes que son objeto de investigación y las pruebas comparativas;

3) el número de pacientes que hayan sido retirados prematuramente de los ensayos, así como los motivos para ello;

4) en caso de que se hayan llevado a cabo ensayos controlados según lo dispuesto anteriormente, si el grupo control:

No ha sido sometido a tratamiento,

ha recibido un placebo,

ha recibido otro medicamento de efecto conocido,

ha recibido un tratamiento no medicamentoso;

5) la frecuencia de las reacciones adversas observadas;

6) todas las precisiones sobre los pacientes que presenten una especial sensibilidad (ancianos, niños, mujeres embarazadas o en período de menstruación) o cuyo estado fisiológico o patológico exija una especial consideración;

7) parámetros o criterios para evaluar la eficacia, así como los resultados referentes a estos parámetros;

8) una evaluación estadística de los resultados, en la medida en que se requiera por el diseño de los ensayos y las variables implicadas.

g) Además, el investigador deberá en todo caso señalar sus observaciones sobre:

1) Todo indicio de habituación, adicción o dificultad en pacientes que dejan de tomar el medicamento;

2) las interacciones observadas con otros medicamentos que se administren simultáneamente;

3) los criterios con arreglo a los cuales se excluyó a determinados pacientes de los ensayos;

4) toda muerte que se haya producido durante el ensayo o durante el período de seguimiento.

h) Los datos relativos a una nueva combinación 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 de la combinación.

i) 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.

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.

5.2.1 Informes de estudios biofarmacéuticos.—Deberán presentarse informes de estudios de biodisponibilidad, biodisponibilidad comparativa, bioequivalencia, correlación in vitro-in vivo y métodos bioanalíticos y analíticos.

Además, deberá evaluarse la biodisponibilidad cuando sea necesario para demostrar la bioequivalencia de los medicamentos a los que se refiere los artículos 7, 8 y 9.

5.2.2 Informes de estudios sobre farmacocinética mediante biomateriales humanos.—A efectos del presente anexo, se entenderá por biomateriales humanos todas las proteínas, células, tejidos y materiales conexos de origen humano que se utilizan in vivo o ex vivo para evaluar las propiedades farmacocinéticas de las sustancias medicamentosas.

A este respecto, se entregarán informes de estudios de fijación con proteínas del plasma, estudios de metabolismo hepático e interacción de sustancias activas y estudios que utilicen otros biomateriales humanos.

5.2.3 Informes de estudios de farmacocinética humana.

a) 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.

Además de los estudios normales de farmacocinética de muestras múltiples, los análisis farmacocinéticos de la población basados en un muestreo disperso durante los estudios clínicos también pueden abordar las cuestiones relativas a la contribución de los factores intrínsecos y extrínsecos a la variabilidad de la relación dosis-respuesta farmacocinética.

Se entregarán informes de estudios de farmacocinética y tolerancia inicial en sujetos sanos y en pacientes, informes de estudios farmacocinéticos destinados a evaluar la repercusión de los factores intrínsecos y extrínsecos e informes de estudios farmacocinéticos de la población.

b) Cuando el medicamento vaya a administrarse, de forma habitual, simultáneamente con otros medicamentos, deberán proporcionarse datos sobre las pruebas de administración conjunta realizadas para demostrar posibles modificaciones de la acción farmacológica.

Se investigarán las interacciones farmacocinéticas entre los principios activos y otros medicamentos o sustancias.

5.2.4 Informes de estudios de farmacodinámica humana.

a) 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.

b) Cuando el medicamento vaya a administrarse, de forma habitual, simultáneamente con otros medicamentos, deberán proporcionarse datos sobre las pruebas de administración conjunta realizadas para demostrar posibles modificaciones de la acción farmacológica.

Se investigarán las interacciones farmacodinámicas entre los principios activos y otros medicamentos o sustancias.

5.2.5 Informes de estudios sobre eficacia y seguridad.

5.2.5.1 Informes de estudios clínicos controlados relativos a la indicación declarada.—En general, los ensayos clínicos se efectuarán en forma de ensayos clínicos controlados siempre que sea posible, aleatorizados y, según convenga, en comparación con un placebo y un medicamento conocido, cuyo valor terapéutico esté bien establecido; cualquier otro diseño deberá justificarse. El tratamiento asignado al grupo control variará según los casos y dependerá también de consideraciones éticas y del ámbito terapéutico. 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.

1. En la medida de lo posible, y muy especialmente en ensayos en los que el efecto del producto no pueda medirse objetivamente, 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 el sustituto válido de un ensayo controlado bien ejecutado.

Los datos sobre seguridad deberán examinarse teniendo en cuenta las directrices publicadas por la Comisión, prestando especial atención a hechos que den como resultado la alteración de la dosis o la necesidad de medicación concomitante, hechos nocivos graves, hechos que provoquen la retirada y fallecimientos. Deberán determinarse todos los pacientes o grupos que corren mayor riesgo y se prestará especial atención a los pacientes potencialmente vulnerables que puedan resultar poco numerosos, por ejemplo, niños, embarazadas, personas de edad avanzada delicadas, personas con fuertes anomalías de metabolismo o excreción, etc. Se describirá la repercusión de la evaluación de la seguridad para los posibles empleos del medicamento.

5.2.5.2 Informes de estudios clínicos no controlados, informes de análisis de datos obtenidos en diversos estudios y otros informes de estudios clínicos.–Deberán facilitarse todos estos informes.

5.2.6 Informes de experiencia posterior a la comercialización.–Si el medicamento ya está autorizado en terceros países, deberá proporcionarse información sobre reacciones adversas al medicamento en cuestión y a medicamentos que contengan los mismos principios activos, a ser posible en relación con la tasa de utilización.

5.2.7 Cuadernos de recogida de datos y listados de pacientes.–Al presentar los cuadernos de recogida de datos y las listas de pacientes con arreglo a las directrices pertinentes publicadas por la Agencia Europea de Medicamentos, deberán facilitarse y presentarse en el mismo orden que los informes de estudios clínicos e indexarse por estudio.

PARTE II. EXPEDIENTES DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN Y REQUISITOS ESPECÍFICOS

Algunos medicamentos presentan características específicas que hacen necesaria la adaptación de todos los requisitos del expediente de solicitud de autorización de comercialización que se establecen en la parte I del presente anexo. Con el fin de tener en cuenta estas situaciones especiales, los solicitantes utilizarán una presentación adaptada y adecuada del expediente.

1. Solicitudes bibliográficas.–Se aplicarán las normas específicas que se exponen a continuación a los medicamentos cuyo(s) principio(s) activo(s) tengan, tal como se menciona en el artículo 10 un «uso medicinal claramente establecido» (o suficientemente comprobado), con una eficacia reconocida y un nivel aceptable de seguridad.

El solicitante deberá presentar los módulos 1, 2 y 3 tal como se describen en la parte I del presente anexo.

Para los módulos 4 y 5, deberán abordarse las características clínicas y no clínicas mediante una bibliografía científica detallada.

Las siguientes normas específicas serán de aplicación para demostrar la existencia de un uso médico suficientemente comprobado:

a) Los factores que han de tenerse en cuenta para determinar un uso médico suficientemente comprobado de los componentes del medicamento son los siguientes:

El período durante el que se ha utilizado una sustancia,
los aspectos cuantitativos del empleo de la misma,
el grado de interés científico de su utilización (que se refleja en la bibliografía científica publicada),
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 medicinal suficientemente comprobado no podrá ser inferior a diez años, contados a partir de la primera utilización sistemática y documentada de esa sustancia como medicamento dentro de la Unión Europea.

b) La documentación presentada por el solicitante deberá cubrir todos los aspectos de la evaluación de la seguridad y/o 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. Respecto a las disposiciones sobre «uso médico suficientemente comprobado», es particularmente necesario aclarar que la «referencia bibliográfica» a otras pruebas (estudios posteriores a la comercialización, estudios epidemiológicos, etc.), y no sólo los datos relacionados con ensayos, puede servir como prueba válida de la seguridad y eficacia de un medicamento si una solicitud explica y justifica satisfactoriamente la utilización de estas fuentes de información.

c) Se prestará atención particular a cualquier información omitida y se justificará porqué puede afirmarse la existencia de un nivel aceptable de seguridad y/o eficacia, pese a la ausencia de determinados estudios.

d) En la visión general de las partes no clínicas y/o clínicas deberá explicarse la relevancia de todos los datos presentados relativos a un producto diferente de aquel que será comercializado. Se deberá valorar si el producto examinado puede considerarse similar al producto cuya autorización de comercialización se ha solicitado 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.

2. Medicamentos esencialmente similares.

a) Las solicitudes basadas en el artículo 7 deberán contener los datos descritos en los módulos 1, 2 y 3 de la parte I del presente anexo, siempre que el solicitante haya obtenido el consentimiento del titular de la autorización de comercialización original para hacer referencia cruzada al contenido de sus módulos 4 y 5.

b) Las solicitudes basadas en el artículo 7 incluirán los datos descritos en los módulos 1, 2 y 3 de la parte I del presente anexo, junto con los datos que demuestren la biodisponibilidad y la bioequivalencia con el medicamento original, siempre que éste no sea un medicamento biológico (véase el punto 4 de la parte II, medicamentos biológicos similares).

Los resúmenes visiones generales no clínicas/clínicas de dichos productos se centrarán especialmente en los siguientes elementos:

Los motivos por los que se reclama la similaridad esencial;

un resumen de las impurezas presentes en lotes del (los) principio(s) activo(s) así como las del producto terminado (y, cuando proceda, los productos de descomposición que se forman durante el almacenamiento) tal como se propone para ser comercializador, acompañado de una evaluación de dichas impurezas;

una evaluación de los estudios de bioequivalencia o una justificación por no haber realizado los estudios siguiendo las directrices sobre la «Investigación de biodisponibilidad y bioequivalencia»;

una actualización de la bibliografía publicada sobre la sustancia y la presente solicitud; se aceptarán las anotaciones con este fin de artículos de publicaciones especializadas;

cada afirmación que figure en el resumen de las características del producto no conocida o deducida a partir de las propiedades del medicamento y/o su grupo terapéutico deberá discutirse en los resúmenes/visiones generales de las partes no clínicas/clínicas y justificarse mediante la bibliografía publicada o estudios suplementarios;

si procede, el solicitante deberá aportar datos adicionales para probar la equivalencia de las propiedades de seguridad y eficacia de las diferentes sales, ésteres o derivados de un principio activo autorizado, en caso de que reclame la similaridad esencial.

3. Datos suplementarios exigidos en situaciones específicas.–Cuando el principio activo de un medicamento esencialmente similar contenga la misma fracción terapéutica que el medicamento autorizado original, asociada a un complejo/derivado de sales/ésteres diferentes, habrá de probarse que no se produce alteración alguna de la farmacocinética de la fracción, la farmacodinamia y/o la toxicidad que pueda modificar su perfil de seguridad/eficacia. De lo contrario, se considerará que tal asociación constituye un nuevo principio activo.

En los casos en que el medicamento esté destinado a un uso terapéutico diferente o se presente en una forma farmacéutica distinta o deba administrarse por vías diferentes o con dosificación diferente, deberán suministrarse los resultados de las pruebas toxicológicas y farmacológicas apropiadas y/o de los ensayos clínicos.

4. Medicamentos biológicos similares.–En el caso de los medicamentos biológicos lo dispuesto en el artículo 9 puede no ser suficiente. Si la información exigida en el caso de medicamentos genéricos no permite la demostración de la naturaleza análoga de dos medicamentos biológicos, se deberán facilitar datos suplementarios, en particular el perfil toxicológico y clínico.

Cuando un solicitante independiente solicite, una vez concluido el período de protección de datos, una autorización de comercialización de un medicamento biológico definido en el punto 3.2 de la parte I del presente anexo que se relacione con un medicamento original que haya obtenido la autorización de comercialización en la Unión Europea, se aplicará el enfoque que se expone a continuación.

La información que habrá de facilitarse no se limitará a los módulos 1, 2 y 3 (datos farmacéuticos, químicos y biológicos), complementada con los datos sobre bioequivalencia y biodisponibilidad. El tipo y la cantidad de datos suplementarios (esto es, datos toxicológicos, datos no clínicos y datos clínicos pertinentes) se determinará en cada caso, conforme a todas las directrices científicas pertinentes.

Debido a la diversidad de medicamentos biológicos, la autoridad competente determinará si es necesario exigir los estudios identificados previstos en los módulos 4 y 5, teniendo en cuenta las características especiales de cada medicamento.

Los principios generales que han de aplicarse se recogen en las directrices publicadas por la Agencia Europea de Medicamentos, en las que se tienen en cuenta las características de los medicamentos biológicos en cuestión. En caso de que el medicamento autorizado originalmente tenga más de una indicación, deberán justificarse la eficacia y la seguridad del medicamento que se afirma es similar o, si es necesario, deberán demostrarse por separado respecto a cada una de las indicaciones declaradas.

5. Asociaciones de principios activos autorizados.–Las solicitudes basadas en el artículo 11, se referirán a medicamentos nuevos compuestos por dos principios activos como mínimo que no han sido autorizadas anteriormente como asociaciones a dosis fijas.

En el caso de esas solicitudes se presentará un expediente completo (módulos 1 a 5) para la asociación a dosis fija. Si procede, se facilitará información relativa a los lugares de fabricación y la evaluación de la seguridad de los agentes extraños/externos.

6. Documentación para las solicitudes de autorización en condiciones especiales.– Cuando, como se establece en el artículo 26, el solicitante pueda demostrar que no puede suministrar datos completos sobre la eficacia y seguridad en las condiciones normales de uso del producto, por alguna de las razones siguientes:

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 las evidencias detalladas;

el estado actual de desarrollo de la ciencia no permite proporcionar información completa;

principios de deontología médica comúnmente admitidos prohíben recoger esta información, podrá concederse la autorización de comercialización en función de determinadas obligaciones específicas.

Entre dichas obligaciones podrán figurar las siguientes:

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 riesgo/beneficio;

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, a ser posible en un centro hospitalario y, cuando se trate de un radiofármaco, por parte de una persona autorizada;

el prospecto y cualquier otra información médica destacará que, en relación con determinados aspectos, no existen aún datos fiables sobre el medicamento en cuestión.

7. Solicitudes mixtas de autorización de comercialización.–Por solicitudes mixtas de autorización de comercialización se entenderán los expedientes de solicitud en los que los módulos 4 y/o 5 constan de una combinación de informes de estudios limitados no clínicos y/o clínicos realizados por el solicitante y de referencias bibliográficas. Todos los demás módulos se ajustarán a la estructura descrita en la parte I del presente anexo. La autoridad competente deberá aceptar el formato propuesto que presente el solicitante considerando individualmente cada caso.

PARTE III. MEDICAMENTOS ESPECIALES

En esta parte se establecen los requisitos relacionados con la naturaleza de determinados medicamentos.

1. Medicamentos biológicos.

1.1 Medicamentos hemoderivados.–Respecto a los medicamentos derivados de sangre humana o plasma y no obstante lo dispuesto en el módulo 3, los requisitos de los expedientes mencionados en «información sobre los materiales de partida y materias primas» referentes a los materiales de partida derivados de sangre o plasma humanos podrán ser sustituidos por un Archivo Principal sobre Plasma Certificado con arreglo a lo expuesto en la presente parte.

a) Principios: A efectos del presente anexo:

Se entenderá por «Archivo Principal sobre Plasma (PMF)» aquella documentación independiente e independiente del expediente de autorización de comercialización que contenga toda la información pormenorizada pertinente sobre las características de todo el plasma humano empleado como material de partida y/o materia prima para la fabricación de subfracciones o fracciones, que forman parte de los medicamentos o productos sanitarios mencionados en el Real Decreto 710/2002, de 19 de julio, por el que se modifica el Real Decreto 414/1996, de 1 de marzo, por el que se regulan los productos sanitarios, en lo referente a los que incorporen derivados estables de la sangre o plasma humanos, como excipiente y principio(s) activo(s).

Cada centro o establecimiento de fraccionamiento/procesamiento de plasma humano deberá preparar y mantener al día el conjunto de información pormenorizada pertinente a la que se hace referencia en el archivo principal sobre plasma.

El solicitante de una autorización de comercialización o el titular de la autorización de comercialización presentará el archivo principal sobre plasma a la Agencia Europea de Medicamentos o a la autoridad competente. En caso de que el solicitante de una autorización de comercialización o el titular de la misma no sean el titular del archivo principal sobre plasma, este archivo deberá ponerse a disposición del solicitante o del titular de la autorización de comercialización para su presentación a la autoridad competente. En cualquier caso, el solicitante o titular de la autorización de comercialización asumirá la responsabilidad del medicamento.

La autoridad competente que evalúa la autorización de comercialización esperará a que la Agencia Europea de Medicamentos expida el certificado antes de tomar una decisión sobre la solicitud.

Todos los expedientes de autorización de comercialización que contengan algún componente derivado de plasma humano deberán remitir al archivo principal sobre plasma correspondiente al plasma utilizado como material de partida o materia prima.

b) Contenido: Con arreglo a lo dispuesto en el Real Decreto 1088/2005, de 16 de septiembre, por el que se establecen los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y de los centros y servicios de transfusión, referente a los requisitos que deben reunir los donantes y a la verificación de las donaciones, el archivo principal sobre plasma incluirá información sobre el plasma utilizado como material de partida o materia prima, en concreto:

1. Origen del plasma.

a) Información acerca de los centros o establecimientos en los que se recoja la sangre o plasma, incluidas la inspección y aprobación, tal como se recoge en el artículo 45 del Real decreto 1088/2005, y datos epidemiológicos sobre infecciones transmisibles por la sangre.

b) Centros o establecimientos de información en los que se realizan análisis de las donaciones, incluida la categoría de la inspección y aprobación.

c) Criterios de selección/exclusión de los donantes de sangre y plasma.

d) Sistema implantado que permite la trazabilidad de cada donación desde el establecimiento de recogida de sangre y plasma hasta los productos terminados y viceversa.

2. Calidad y seguridad del plasma.

a) Cumplimiento de las monografías de la Farmacopea europea.

b) Realización de análisis de las donaciones en los centros de Transfusión para detectar agentes infecciosos, incluida la información sobre los métodos de análisis y, en el caso de los bancos de plasma, datos de validación acerca de los métodos de análisis empleados.

c) Características técnicas de las bolsas de recogida de sangre y plasma, incluidos los datos sobre las soluciones anticoagulantes empleadas.

d) Condiciones de almacenamiento y transporte de plasma.

e) Procedimientos para el mantenimiento de inventarios y/o períodos de cuarentena.

f) Caracterización de la mezcla de plasma original.

3. Sistema en funcionamiento entre el fabricante de medicamentos derivados de plasma y/o la entidad que se ocupa del fraccionamiento o tratamiento del plasma, por un parte, y los centros de transfusión sanguínea, por otra, que define las condiciones de su interacción y las especificaciones acordadas entre ellos.

Además, en el archivo principal sobre plasma se ofrecerá una lista de los medicamentos para los que es válido el archivo, tanto los medicamentos que han obtenido una autorización de comercialización como los que están en vías de obtenerla, incluidos los medicamentos mencionados en el artículo 2 del Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero.

c) Evaluación y certificación:

En el caso de los medicamentos aún no autorizados, el solicitante de la autorización de comercialización presentará un expediente completo a la autoridad competente, que deberá ir acompañado por un archivo principal sobre plasma aparte en caso de que éste no exista ya.

El archivo principal sobre plasma estará sujeto a una evaluación científica y técnica que realiza la Agencia Europea de Medicamentos. La evaluación positiva supondrá la expedición de un certificado de cumplimiento de la legislación comunitaria relativo al archivo principal sobre plasma, que irá acompañado del informe de evaluación. El certificado que se expedirá será válido en toda la Unión Europea.

El archivo principal sobre plasma se actualizará y certificará de nuevo anualmente.

Las modificaciones introducidas posteriormente en la formulación del archivo principal sobre plasma deberán seguir el procedimiento de evaluación establecido en el Reglamento (CE) n.º 542/95, relativo al examen de las modificaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización pertenecientes al ámbito de aplicación del Reglamento (CEE) n.º 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 de Medicamentos. Las condiciones para la evaluación de dichas modificaciones se establecen en el Reglamento (CE) 1085/2003.

En un segundo paso, tras lo dispuesto en los guiones primero, segundo, tercero y cuarto, la autoridad competente que conceda o que haya concedido la autorización de comercialización del medicamento tendrá en cuenta la certificación, la recertificación o las modificaciones del archivo principal sobre plasma sobre los medicamentos de que se trate.

No obstante lo dispuesto en el segundo guión del presente punto (evaluación y certificación), en caso de que un archivo principal sobre plasma corresponda únicamente a medicamentos derivados de sangre o plasma cuya autorización de comercialización se limite a un solo Estado miembro, la evaluación científica y técnica de dicho archivo principal sobre plasma deberá realizarla la autoridad nacional competente de ese Estado miembro.

1.2 Vacunas.–Respecto a las vacunas de uso humano y no obstante lo dispuesto en el módulo 3 sobre «principio(s) activo(s)», serán de aplicación los siguientes requisitos, cuando se basen en la utilización de un sistema de archivo principal sobre antígenos de la vacuna.

El expediente de solicitud de autorización de comercialización de toda vacuna distinta de la de la gripe humana deberá incluir un archivo principal sobre cada antígeno de la vacuna que constituya un principio activo de la misma.

a) Principios: A efectos del presente anexo:

Se entenderá por «archivo principal sobre un antígeno de vacuna (VaMF)» una parte independiente del expediente de solicitud de autorización de comercialización de una vacuna que contendrá toda la información pertinente de naturaleza biológica, farmacéutica y química relativa a cada uno de los principios activos que forman parte del medicamento. La parte

independiente podrá ser común a una o varias vacunas monovalentes y/o combinadas que presente el mismo solicitante o titular de autorización de comercialización.

Cada vacuna puede contener uno o varios antígenos distintos. Cada vacuna contiene tantos principios activos como antígenos.

Una vacuna combinada contiene como mínimo dos antígenos distintos destinados a la prevención de una o varias enfermedades infecciosas.

Una vacuna monovalente contiene un solo antígeno destinado a la prevención de una sola enfermedad infecciosa.

b) Contenido: El archivo principal sobre antígeno de vacuna contendrá la información siguiente extraída de la parte correspondiente (sustancia activa) del módulo 3 sobre «calidad de los datos», tal como se define en la parte I del presente anexo:

Principio activo.

1. Información general, incluido el seguimiento de las monografías pertinentes de la Farmacopea Europea.

2. Información sobre la fabricación del principio activo: ha de abarcar el proceso de fabricación, la información sobre los materiales de partida y las materias primas, las medidas específicas sobre evaluación de la seguridad respecto a las EET y los agentes extraños/externos e instalaciones y equipo.

3. Caracterización del principio activo.

4. Control de calidad del principio activo.

5. Estándares y materiales de referencia.

6. Envase y sistema de cierre del principio activo.

7. Estabilidad del principio activo.

c) Evaluación y certificación:

En el caso de las nuevas vacunas que contengan un nuevo antígeno, el solicitante presentará a una autoridad competente un expediente completo de solicitud de autorización de comercialización que incluya todos los archivos principales sobre antígeno de vacuna correspondientes a cada uno de los antígenos que forman parte de la nueva vacuna, en el caso de que no exista ya ningún archivo principal de cada antígeno.

La Agencia Europea de Medicamentos realizará la evaluación científica y técnica del mencionado archivo principal sobre antígeno de vacuna. La evaluación positiva de un medicamento supondrá la expedición de un certificado de cumplimiento de la legislación comunitaria relativo a cada archivo principal sobre antígeno de vacuna, que irá acompañado del informe de evaluación. El certificado que se expedirá tendrá validez en toda la Unión Europea.

Lo dispuesto en el primer guión será aplicable a cada vacuna consistente en una nueva combinación de antígenos de vacuna, independientemente de que alguno de dichos antígenos pueda formar parte de vacunas ya autorizadas en la Unión Europea.

Las modificaciones del contenido de un archivo principal sobre antígeno de vacuna correspondiente a una vacuna autorizada en la Unión Europea estarán sujetas a una evaluación científica y técnica que realizará la Agencia Europea de Medicamentos con arreglo al procedimiento establecido en el Reglamento (CE) núm. 1085/2003. En caso de evaluación positiva, la Agencia Europea de Medicamentos expedirá un certificado de cumplimiento de la legislación comunitaria del archivo principal sobre el antígeno de vacuna. El certificado que se expedirá tendrá validez en toda la Unión Europea.

No obstante lo dispuesto en el primero, segundo y tercer guiones del presente apartado (evaluación y certificación), en caso de que un archivo principal sobre antígeno de vacuna corresponda únicamente a una vacuna que ha sido objeto de una autorización de comercialización que no se ha concedido (o que no se concederá) según un procedimiento comunitario y siempre que la vacuna autorizada incluya antígenos de vacuna no evaluados mediante un procedimiento comunitario, la autoridad nacional competente que concedió la autorización de comercialización realizará la evaluación científica y técnica del mencionado archivo principal sobre antígeno de vacuna y sus posteriores modificaciones.

En un segundo paso, tras lo dispuesto en los guiones primero, segundo, tercero y cuarto, la autoridad competente que conceda o que haya concedido la autorización de comercialización tendrá en cuenta la certificación, la recertificación o las modificaciones del archivo principal sobre antígeno de vacuna relativa a los medicamentos de que se trate.

2. Radiofármacos y precursores.

2.1. Radiofármacos.—A efectos del presente apartado, deberá presentarse un expediente completo en el que se incluirán los siguientes datos específicos:

Módulo 3.

a) Cuando se trate de equipos reactivos radiofarmacéuticos que deban ser marcados radiactivamente tras el suministro por el fabricante, se considerará que el principio activo es aquella parte de la formulación cuyo propósito es transportar o unirse al radionucleido. La descripción del método de fabricación de equipos reactivos radiofarmacéuticos incluirá datos sobre la propia fabricación del equipo y datos sobre el tratamiento final recomendado para producir el radiofármaco. Las especificaciones necesarias del radionucleido se describirán, si es pertinente, con arreglo a la monografía general o las monografías específicas de la Farmacopea Europea. Además, se describirá cualquier compuesto esencial para el marcaje radiactivo. También se describirá la estructura del compuesto marcado radiactivamente.

En cuanto a los radionucleidos, se discutirán las reacciones nucleares que producen.

En un generador, tanto los radionucleidos padre como hijo se considerarán principios activos.

b) Se ofrecerán datos sobre la naturaleza del radionucleido, la identidad del isótopo, las impurezas probables, el portador, el uso y la actividad específica.

c) Las materias diana para la irradiación se incluyen entre los materiales de partida.

d) Se incluirán consideraciones acerca de la pureza química/radioquímica y su relación con la biodistribución.

e) Se describirá la pureza radionucleídica, la pureza radioquímica y la actividad específica.

f) Para los generadores se requiere información detallada sobre las pruebas de los radionucleidos padre e hijo. En el caso de los eluidos de un generador deben realizarse pruebas del radionucleido padre y de los demás componentes del generador.

g) El requisito de expresar el contenido de principio activo en función de la masa de las fracciones activas sólo se aplicará a los equipos reactivos radiofarmacéuticos. Cuando se trate de radionucleidos la radiactividad se expresará en bequerelios, fijando una fecha y, si fuera necesario, una hora determinada, haciendo referencia al huso horario. Deberá indicarse el tipo de radiación emitida.

h) En el caso de equipos reactivos, las especificaciones del producto terminado incluirán pruebas de la eficacia de los productos tras el marcaje radiactivo. Deberán incluirse controles apropiados de pureza radioquímica y radionucleídica del producto marcado radiactivamente. Se identificarán y controlarán todos los materiales esenciales para el marcaje radiactivo.

i) Se ofrecerá información sobre la estabilidad en el caso de los generadores de radionucleidos, los equipos reactivos combinados con radionucleidos y los productos marcados radiactivamente. La estabilidad en uso de los radiofármacos en viales multidosis deberá documentarse.

Módulo 4.—Se estima que la toxicidad puede ir asociada a la dosis de radiación. Cuando se utilizan los radiofármacos con fines diagnósticos, ésta es consecuencia del uso de los mismos; cuando se utilizan con fines terapéuticos, es la propiedad deseada. Por tanto, la evaluación de la seguridad y eficacia de los radiofármacos tendrá en cuenta los requisitos exigidos para los medicamentos en general y 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 para una determinada vía de administración.

Módulo 5.—Cuando proceda, se facilitarán los resultados de los ensayos clínicos; si no se hace, deberá justificarse en el informe de experto de la documentación clínica.

2.2 Precursores radiofarmacéuticos para marcaje radiactivo.—En el caso específico de un precursor radiofarmacéutico que tenga únicamente por objeto el marcaje radiactivo, el objetivo primario será presentar información acerca de las posibles consecuencias de una escasa eficiencia del marcaje radiactivo o de la disociación «in vivo» del conjugado marcado radiactivamente, es decir, los aspectos relacionados con los efectos del radionucleido libre sobre el paciente. Por otra parte, también es necesario presentar toda la información

pertinente en relación con los riesgos profesionales, como la exposición a la radiación de los trabajadores profesionalmente expuestos y del entorno.

En concreto, se facilitará cuando proceda la información que se especifica a continuación:

Módulo 3.–Lo dispuesto en el módulo 3, definido en las letras a) a i), se aplicará, cuando proceda, al registro de los precursores radiofarmacéuticos.

Módulo 4.–En lo que respecta a la toxicidad por dosis única y por administración continuada, deberán facilitarse los resultados de los estudios realizados de conformidad con los principios de las buenas prácticas de laboratorio que se establecen en el Real Decreto 1369/2000, de 19 de julio, por el que se modifica el Real Decreto 822/1993, de 28 de mayo, que establece los principios de buenas prácticas de laboratorios y su aplicación en la realización de estudios no clínicos sobre sustancias y productos químicos, y en el Real Decreto 2043/1994, de 14 de octubre, sobre inspección y verificación de buenas prácticas de laboratorio, salvo justificación de lo contrario.

Los estudios de mutagenicidad del radionucleido no se consideran útiles en este caso concreto.

Deberá presentarse información relacionada con la toxicidad química y la distribución del nucleido no radiactivo correspondiente.

Módulo 5.–La información clínica obtenida a partir de estudios clínicos utilizando el precursor no se considera adecuada en el caso específico de un precursor radiofarmacéutico que tenga únicamente por objeto el marcado radiactivo.

No obstante, se aportará información que demuestre la utilidad clínica del precursor radiofarmacéutico cuando esté ligado a moléculas portadoras apropiadas.

3. Medicamentos homeopáticos.–En este apartado se exponen las disposiciones específicas sobre la aplicación de los módulos 3 y 4 a los medicamentos homeopáticos definidos en el artículo 2.31.

Módulo 3.–Lo dispuesto en el módulo 3 se aplicará a los documentos presentados para las solicitudes de autorización de comercialización de medicamentos homeopáticos definidos en el artículo 55, con las modificaciones que se exponen a continuación:

a) Terminología.–La denominación latina de la cepa homeopática descrita en el expediente de solicitud de autorización de comercialización deberá ser acorde con la denominación latina de la Farmacopea Europea o, en su ausencia, con la de una farmacopea oficial de un Estado Miembro. Se incluirá, cuando resulte pertinente, el nombre o nombres tradicionales usados en cada Estado Miembro.

b) Control de los materiales de partida.–Los detalles y documentos sobre los materiales de partida, es decir, todos los materiales utilizados incluidas las materias primas e intermedias hasta la dilución final que haya de incorporarse al producto terminado, que se adjunten a la solicitud, se complementarán con datos adicionales sobre la cepa homeopática.

Los requisitos generales de calidad se aplicarán a todos los materiales de partida y materias primas, así como a los pasos intermedios del proceso de fabricación hasta la dilución final que será incorporada al producto terminado. Si es posible, se requerirá una determinación cuantitativa si hay presencia de componentes tóxicos y si, debido al elevado grado de dilución, la calidad no puede ser controlada en la dilución final que será incorporada. Se describirá minuciosamente cada paso del proceso de fabricación desde los materiales de partida hasta la dilución final que será incorporada al producto terminado.

Las diluciones deberán realizarse de acuerdo con los métodos homeopáticos de fabricación establecidos en la monografía pertinente de la Farmacopea Europea o, en su defecto, en una farmacopea oficial de un Estado Miembro.

c) Métodos de control del producto terminado.–Los requisitos generales de calidad serán aplicables a los medicamentos homeopáticos acabados; el solicitante deberá justificar debidamente cualquier excepción.

Se efectuará la identificación y determinación cuantitativa de todos los componentes pertinentes desde un punto de vista toxicológico. En caso de que pueda justificarse que no es posible la identificación y/o la cuantificación de todos los componentes pertinentes desde un punto de vista toxicológico (por ejemplo, debido a su dilución en el producto terminado), la

calidad deberá demostrarse mediante la validación completa de los procesos de fabricación y dilución.

d) Pruebas de estabilidad.–Deberá demostrarse la estabilidad del producto terminado. Los datos de estabilidad de las cepas homeopáticas generalmente son transferibles a las diluciones/trituraciones obtenidas de las mismas. Si no es posible la identificación o determinación cuantitativa del principio activo debido al grado de dilución, podrán considerarse los datos de estabilidad de la forma farmacéutica.

Módulo 4.–Las disposiciones del presente módulo serán aplicables al registro simplificado de los medicamentos homeopáticos mencionados en el artículo 55 b), con las especificaciones siguientes.

Se justificará la ausencia de cualquier dato; por ejemplo, se justificará por qué puede afirmarse la existencia de un nivel aceptable de seguridad, pese a la ausencia de determinados estudios.

4. Medicamentos a base de plantas.–Las solicitudes relativas a medicamentos a base de plantas se presentarán con un expediente completo en el que figurarán los detalles específicos siguientes.

Módulo 3.–Lo dispuesto en el módulo 3, incluido el seguimiento de las monografías pertinentes de la Farmacopea Europea, se aplicará a la autorización de medicamentos a base de plantas. Al presentar la solicitud se tendrá en cuenta el estado de los conocimientos científicos.

Habrán de considerarse los siguientes aspectos específicos de los medicamentos a base de plantas.

1. Sustancias y preparados vegetales.–A efectos del presente anexo, el término «sustancias vegetales y preparados vegetales» se considerará equivalente al término «herbal drugs and herbal drug preparations», tal y como aparece definido en la Farmacopea Europea.

Respecto a la nomenclatura de las sustancias vegetales, se incluirá la denominación científica binomial de la planta (género, especie, variedad y autor), así como su quimiotipo (cuando proceda), las partes de las plantas utilizadas, la definición de la sustancia vegetal, los otros nombres (sinónimos mencionados en las otras farmacopeas) y el código de laboratorio.

Respecto a la nomenclatura del preparado vegetal, se incluirá la denominación científica binomial de la planta (género, especie, variedad y autor), así como su quimiotipo (cuando proceda), las partes de las plantas utilizadas, la definición del preparado vegetal, la proporción entre la sustancia vegetal y el preparado vegetal, el (los) disolvente(s) para extracción, otros nombres (sinónimos mencionados en otras farmacopeas) y el código de laboratorio.

Para documentar el apartado de la estructura de la(s) sustancia(s) vegetal(es) y el (los) preparado(s) vegetal(es) cuando proceda, se incluirán la forma física, la descripción de los componentes con actividad terapéutica conocida o los marcadores (fórmula molecular, masa molecular relativa, fórmula estructural, incluidas la estereoquímica relativa y absoluta, la fórmula molecular y la masa molecular relativa), así como las de otros constituyentes.

Con el fin de documentar el apartado sobre el fabricante de la sustancia vegetal, se incluirán, cuando proceda, el nombre, la dirección y la responsabilidad de cada proveedor, incluidos contratistas, y cada lugar o instalación propuestos para la producción/recogida y control de la sustancia vegetal.

Con el fin de documentar el apartado sobre el fabricante del preparado vegetal, se incluirán, cuando proceda, el nombre, la dirección y la responsabilidad de cada fabricante, incluidos contratistas, y cada lugar de fabricación o instalación propuestos para la fabricación y ensayo del preparado vegetal.

En relación con la descripción del proceso de fabricación y de los controles del proceso de la sustancia vegetal, se ofrecerá información para describir adecuadamente la producción y recogida de plantas, incluidas la procedencia geográfica de la planta medicinal y sus condiciones de cultivo, cosecha, secado y almacenamiento.

En relación con la descripción del proceso de fabricación y de los controles del proceso del preparado vegetal, se ofrecerá información para describir adecuadamente el proceso de

fabricación del preparado vegetal, incluida la descripción del tratamiento, los disolventes y reactivos, las fases de purificación y la estandarización.

Por lo que se refiere al desarrollo del proceso de fabricación, se presentará cuando proceda un breve resumen en el que se describa el desarrollo de la(s) sustancia(s) vegetal(es) y el(los) preparado(s) vegetal(es), teniendo en cuenta la vía de administración y utilización propuestas. Deberán discutirse, cuando proceda, los resultados en que se compare la composición fitoquímica de las sustancias vegetales y preparados vegetal(es), según el caso, reseñado(s) en los datos bibliográficos de apoyo y las sustancias vegetales y preparados vegetales, según el caso, que contiene como sustancias activas el medicamento a base de plantas para el que se solicita la autorización.

Respecto a la dilucidación de la estructura y otras características de la(s) sustancia(s) vegetal(es), se facilitará información sobre la caracterización botánica, macroscópica, microscópica y fitoquímica, así como sobre su actividad biológica si fuera necesario.

Respecto a la dilucidación de la estructura y otras características de los preparados vegetales, se facilitará información sobre la caracterización fitoquímica y físicoquímica, así como sobre su actividad biológica si fuera necesario.

Se presentarán cuando proceda las especificaciones de la(s) sustancia(s) vegetal(es) y de los preparado(s) vegetales.

También se informará si procede acerca de los procedimientos analíticos empleados para controlar la(s) sustancia(s) vegetal(es) y los preparado(s) vegetal(es).

Por lo que se refiere a la validación de los procedimientos analíticos, cuando proceda, se ofrecerá información sobre validación analítica, incluyendo los datos experimentales de los procedimientos analíticos empleados para controlar la(s) sustancia(s) vegetal(es) y los preparado(s) vegetal(es).

En relación con el análisis de los lotes, se describirán si procede los lotes y los resultados de los análisis de los mismos en relación con la(s) sustancia(s) vegetal(es) y los preparado(s) vegetal(es), incluyendo los de las sustancias de farmacopea.

Habrán de justificarse, cuando sea pertinente, las especificaciones de la(s) sustancia(s) vegetal(es) y de los preparado(s) vegetal(es).

Asimismo se informará, en su caso, sobre las normas y materiales de referencia empleados para probar la(s) sustancia(s) vegetal(es) y los preparado(s) vegetal(es).

Cuando la sustancia vegetal o el preparado vegetal sea objeto de una monografía, el solicitante podrá solicitar un certificado de idoneidad expedido por la Dirección Europea de la Calidad del Medicamento.

2. Medicamentos a base de plantas.–Respecto al desarrollo de la formulación, se presentará un resumen sucinto en el que se describirá el desarrollo del medicamento a base de plantas, teniendo en cuenta la vía de administración y la utilización propuestas. Deberán discutirse, cuando proceda, los resultados en los que se compare la composición fitoquímica de los productos reseñados en los datos bibliográficos de apoyo y el medicamento a base de plantas para el que se solicita autorización.

5. Medicamentos huérfanos.–En el caso de un medicamento huérfano que se regirán por el Reglamento (CE) n.º 726//2004 de 31 de marzo, así como el Reglamento (CE) n.º 141/2000, se pueden aplicar las disposiciones generales que figuran en el punto 6 de la parte II (condiciones especiales). El solicitante deberá justificar en los resúmenes no clínicos y clínicos las razones que impiden facilitar la información completa, así como el balance riesgo/beneficios del medicamento huérfano de que se trate.

PARTE IV. MEDICAMENTOS DE TERAPIA AVANZADA

1. Introducción

Las solicitudes de autorización de comercialización de medicamentos de terapia avanzada, tal como se definen en el artículo 2, apartado 1, letra a), del Reglamento (CE) n.º 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007, sobre medicamentos de terapia avanzada y por el que se modifican 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 y el Reglamento (CE) n.º 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario, deberán cumplir los requisitos de formato (módulos 1, 2, 3, 4 y 5) descritos en la parte I del presente anexo.

En el caso de medicamentos biológicos deberán aplicarse los requisitos técnicos de los módulos 3, 4 y 5, según lo descrito en la parte I del presente anexo. Los requisitos específicos para los medicamentos de terapia avanzada descritos en las secciones 3, 4 y 5 de esta parte explican cómo deben aplicarse los requisitos de la parte I a los medicamentos de terapia avanzada. Además, teniendo en cuenta las especificidades de los medicamentos de terapia avanzada, se han establecido, en su caso, requisitos adicionales.

Debido a la naturaleza específica de los medicamentos de terapia avanzada, puede llevarse a cabo un plan basado en un análisis del riesgo para determinar la extensión de los datos de calidad, no-clínicos y clínicos que deben incluirse en la solicitud de autorización de comercialización, con arreglo a las directrices científicas sobre calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos indicadas en el punto 4 de la sección "Introducción y principios generales".

El análisis del riesgo puede cubrir todo el proceso. Los factores de riesgo que pueden considerarse incluyen los siguientes: el origen de las células (autólogo, alogénico, xenogénico), la capacidad de proliferación o diferenciación y de iniciar una respuesta inmunitaria, el nivel de manipulación celular, la combinación de células con moléculas bioactivas o materiales estructurales, la naturaleza de los medicamentos de terapia génica, el grado de capacidad replicativa de los virus o microorganismos utilizados in vivo, el nivel de integración de los genes o las secuencias de ácidos nucleicos en el genoma, la funcionalidad a largo plazo, el riesgo de carcinogenicidad y el modo de administración o uso.

También pueden tenerse en cuenta para el análisis del riesgo la experiencia o los datos no-clínicos y clínicos disponibles y pertinentes relativos a otros medicamentos de terapia avanzada relacionados.

Cualquier desviación de los requisitos de este anexo deberá justificarse científicamente en el módulo 2 del expediente de solicitud. Cuando se aplique el análisis del riesgo antes descrito, también se incluirá y se describirá en el módulo 2. En tal caso se discutirá la metodología seguida, la naturaleza de los riesgos identificados y las implicaciones del planteamiento basado en el análisis del riesgo para el programa de desarrollo y evaluación, y se describirá cualquier desviación de los requisitos del presente anexo que resulte del análisis del riesgo.

2. Definiciones

A efectos del presente anexo, además de las definiciones establecidas en el Reglamento (CE) n.º 1394/2007, se aplicarán las definiciones establecidas en las secciones 2.1 y 2.2.

2.1 Medicamento de terapia génica.—Un medicamento de terapia génica es un medicamento biológico con las características siguientes:

a) incluye un principio activo que contiene un ácido nucleico recombinante, o está constituido por él, utilizado en seres humanos, o administrado a los mismos, con objeto de regular, reparar, sustituir, añadir o eliminar una secuencia génica;

b) su efecto terapéutico, profiláctico o diagnóstico depende directamente de la secuencia del ácido nucleico recombinante que contenga, o del producto de la expresión genética de dicha secuencia.

Los medicamentos de terapia génica no incluyen las vacunas contra enfermedades infecciosas.

2.2 Medicamento de terapia celular somática.—Un medicamento de terapia celular somática es un medicamento biológico con las características siguientes:

a) contiene células o tejidos, o está constituido por ellos, que han sido objeto de manipulación sustancial de modo que se hayan alterado sus características biológicas, funciones fisiológicas o propiedades estructurales pertinentes para el uso clínico previsto, o

por células o tejidos que no se pretende destinar a la misma función esencial en el receptor y en el donante;

b) se presenta con propiedades para ser usado por seres humanos, o administrado a los mismos, con objeto de tratar, prevenir o diagnosticar una enfermedad mediante la acción farmacológica, inmunológica o metabólica de sus células o tejidos.

A efectos de la letra a), no se considerarán manipulaciones sustanciales las enumeradas en concreto en el anexo I del Reglamento (CE) n.º 1394/2007.

3. Requisitos específicos relativos al módulo 3

3.1 Requisitos específicos para todos los medicamentos de terapia avanzada.–Debe proporcionarse una descripción del sistema de trazabilidad que el titular de una autorización de comercialización se propone establecer y mantener para garantizar que pueda seguirse el rastro de cada medicamento y sus materiales de partida y materias primas, incluidas todas las sustancias que entren en contacto con las células o los tejidos que contenga, durante el abastecimiento, la fabricación, el empaquetado, el almacenamiento, el transporte y el suministro al hospital, institución o consulta privada en que vaya a utilizarse.

El sistema de trazabilidad será complementario y compatible con los requisitos prescritos en el Real Decreto 1301/2006, de 10 de noviembre, por el que se establecen las normas de calidad y seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos y se aprueban las normas de coordinación y funcionamiento para su uso en humanos, por lo que se refiere a células y tejidos humanos, con excepción de las células sanguíneas, y en el Real Decreto 1088/2005, de 16 de septiembre, por el que se establecen los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y de los centros y servicios de transfusión, por lo que se refiere a células sanguíneas humanas.

3.2 Requisitos específicos para medicamentos de terapia génica.

3.2.1 Introducción: producto terminado, principio activo y materiales de partida.

3.2.1.1 Medicamento de terapia génica que contenga una secuencia de ácido nucleico recombinante o un microorganismo o virus modificado genéticamente.–El producto terminado será la secuencia de ácido nucleico o el microorganismo o virus modificado genéticamente, formulado en su envase inmediato final para su uso médico previsto. El producto terminado podrá combinarse con un producto sanitario o con un producto sanitario implantable activo.

El principio activo será la secuencia del ácido nucleico o el microorganismo o virus modificado genéticamente.

3.2.1.2 Medicamento de terapia génica que contenga células modificadas genéticamente.–El producto terminado contendrá las células modificadas genéticamente, formuladas en el envase inmediato final para su uso médico previsto. El producto terminado podrá combinarse con un producto sanitario o con un producto sanitario implantable activo.

El principio activo serán células modificadas genéticamente por algún producto de los descritos en el apartado 3.2.1.1.

3.2.1.3 En el caso de medicamentos que consistan en virus o vectores virales, los materiales de partida serán los componentes a partir de los cuales se obtiene el vector, es decir, la semilla maestra del vector viral o los plásmidos utilizados para transfectar las células empaquetadoras y el banco celular maestro de la línea celular empaquetadora.

3.2.1.4 En el caso de medicamentos que consistan en plásmidos, vectores no virales o microorganismos modificados genéticamente, excepto los virus o vectores virales, los materiales de partida serán los componentes utilizados para generar la célula encargada de la producción, es decir, el plásmido, la bacteria huésped y el banco celular maestro de las células microbianas recombinantes.

3.2.1.5 En el caso de células modificadas genéticamente, los materiales de partida serán los componentes utilizados para obtener las células modificadas genéticamente, es decir, las materias primas para producir el vector, el propio vector y las células humanas o animales. Las normas de correcta fabricación deberán aplicarse a partir del sistema de banco utilizado para producir el vector.

3.2.2 Requisitos específicos: Además de los requisitos establecidos en los apartados 3.2.1 y 3.2.2 de la parte I del presente anexo, deberán aplicarse los requisitos siguientes:

a) se facilitará información acerca de todos los materiales de partida utilizados para fabricar el principio activo, incluidos los productos necesarios para la modificación genética de las células humanas o animales y, en su caso, del cultivo y la preservación subsiguientes de las células modificadas genéticamente, tomando en consideración la posible falta de etapas de purificación;

b) en el caso de medicamentos que utilicen un microorganismo o un virus, se facilitarán los datos sobre la modificación genética, el análisis de la secuencia, la atenuación de la virulencia, el tropismo por tipos específicos de tejidos y células, la dependencia del ciclo celular del microorganismo o virus, la patogenicidad y las características genéticas de la cepa parental;

c) las impurezas relacionadas con el proceso y con el medicamento se describirán en las secciones pertinentes del expediente, y en especial los virus contaminantes capaces de replicarse si el vector ha sido diseñado para no ser replicativo;

d) en el caso de plásmidos, la cuantificación de las diversas formas de plásmido se llevará a cabo a lo largo del periodo de validez del medicamento;

e) en el caso de células modificadas genéticamente, deberán comprobarse sus características antes y después de la modificación genética, así como antes y después de cualquier procedimiento subsiguiente de congelación o almacenamiento.

En el caso de células modificadas genéticamente, además de los requisitos específicos para medicamentos de terapia génica, se aplicarán los requisitos de calidad para medicamentos de terapia celular somática y de productos de ingeniería tisular (véase la sección 3.3).

3.3 Requisitos específicos para medicamentos de terapia celular somática y productos de ingeniería tisular.

3.3.1 Introducción: producto terminado, principio activo y materiales de partida.–El producto terminado estará constituido por el principio activo formulado en su envase inmediato para el uso médico previsto, y en su combinación final para medicamentos combinados de terapia avanzada.

El principio activo estará compuesto por las células o los tejidos manipulados por ingeniería.

Las sustancias adicionales (como soportes, matrices, productos sanitarios, biomateriales, biomoléculas u otros componentes) que se combinan con las células manipuladas formando una parte integrante de ellas se considerarán materiales de partida, aunque no sean de origen biológico.

Los materiales utilizados para fabricar el principio activo (como los medios de cultivo y los factores de crecimiento) que en principio no van a formar parte del mismo se considerarán materias primas.

3.3.2 Requisitos específicos: Además de los requisitos establecidos en los puntos 3.2.1 y 3.2.2 de la parte I del presente anexo, deberán aplicarse los requisitos siguientes:

3.3.2.1 Materiales de partida.

a) se facilitará una información resumida sobre la donación y adquisición de tejidos y células humanos utilizados como materiales de partida con arreglo al Real Decreto 1301/2006, de 10 de noviembre, así como de los ensayos realizados sobre ellos; si se utilizan células o tejidos no sanos (como tejidos cancerosos) como materiales de partida, deberá justificarse su uso;

b) si se mezclan poblaciones de células alogénicas, deberán describirse las estrategias seguidas para obtener la mezcla y las medidas para garantizar la trazabilidad;

c) la variabilidad potencial introducida mediante tejidos y células humanos o animales se abordará como parte de la validación del proceso de fabricación, de la caracterización del principio activo y del producto terminado, del desarrollo de ensayos, del establecimiento de especificaciones y de la estabilidad;

d) en el caso de medicamentos a base de células xenogénicas, se facilitarán los datos de la fuente animal (como el origen geográfico, la explotación ganadera y la edad), los

criterios específicos de aceptación, las medidas para prevenir y controlar infecciones en los animales donantes, ensayos para agentes infecciosos en los animales, incluyendo microorganismos transmitidos verticalmente y virus, y las pruebas de la adecuación de las instalaciones para animales;

e) en el caso de medicamentos a base de células procedentes de animales modificados genéticamente, deberán describirse las características específicas de las células respecto a la modificación genética; deberá aportarse una detallada descripción del método de creación y de caracterización del animal transgénico;

f) en caso de modificación genética de las células, deberán aplicarse los requisitos técnicos especificados en la sección 3.2;

g) deberá describirse y justificarse la estrategia de control de cualquier sustancia adicional (soportes, matrices, productos sanitarios, biomateriales, biomoléculas u otros componentes) que se combine con las células manipuladas genéticamente de las cuales forme parte integrante;

h) en el caso de soportes, matrices y productos definidos como productos sanitarios o como productos sanitarios implantables activos, se facilitará la información requerida con arreglo a la sección 3.4 para evaluar el medicamento combinado de terapia avanzada.

3.3.2.2 Proceso de fabricación.

a) se validará el proceso de fabricación para garantizar la consistencia de lotes y del proceso, la integridad funcional de las células durante la fabricación y el transporte hasta el momento de la aplicación o administración, y el estado apropiado de diferenciación;

b) si las células han crecido directamente en el interior o sobre una matriz, un soporte o un producto sanitario, se facilitará la información sobre la validación del proceso de cultivo celular en lo que respecta al crecimiento de las células, la función y la integridad de la combinación.

3.3.2.3 Estrategia de caracterización y control.

a) se facilitará información pertinente sobre la caracterización de la población de células o mezclas de células en cuanto a su identidad, pureza (por ejemplo, agentes microbianos adventicios y contaminantes celulares), viabilidad, potencia, estudio del cariotipo, tumorigenicidad y adecuación para el uso terapéutico previsto; deberá demostrarse la estabilidad genética de dichas células;

b) se facilitará información cualitativa y, si es posible, cuantitativa de las impurezas relacionadas con el medicamento y con el proceso, así como de cualquier material capaz de introducir productos de degradación durante la producción; deberá justificarse el nivel de cualificación de las impurezas;

c) deberá justificarse, en cada caso, si no pueden llevarse a cabo determinados ensayos de liberación en el principio activo o el producto terminado, sino solo en productos intermedios clave o como ensayos durante el proceso;

d) en el caso de que moléculas biológicamente activas (como factores de crecimiento o citocinas) estén presentes como componentes del producto celular, deberá caracterizarse su impacto e interacción con otros componentes del principio activo;

e) en el caso de que una estructura tridimensional forme parte de la función prevista, formarán parte de la caracterización de estos productos celulares el estado de diferenciación, la organización estructural y funcional de las células y, en su caso, la matriz extracelular generada; en caso necesario, la caracterización fisicoquímica deberá complementarse mediante estudios no-clínicos.

3.3.2.4 Excipientes.—A los excipientes utilizados en el medicamento a base de células o tejidos (como los componentes del medio de transporte) se les aplicarán los requisitos para excipientes nuevos, según dispone la parte I del presente anexo, a menos que existan datos acerca de las interacciones entre las células o los tejidos y los excipientes.

3.3.2.5 Estudios de desarrollo farmacológico.—La descripción del programa de desarrollo abordará la elección de los materiales y procesos. En concreto, se discutirá la integridad de la población celular en la formulación final.

3.3.2.6 Materiales de referencia.—Deberá documentarse y caracterizarse un estándar de referencia pertinente y específico para el principio activo o el producto terminado.

3.4 Requisitos específicos para los medicamentos de terapia avanzada que contengan productos sanitarios.

3.4.1 Medicamentos de terapia avanzada que contengan productos sanitarios contemplados en el artículo 7 del Reglamento (CE) n.º 1394/2007: Se describirán las características físicas y la eficacia del medicamento, así como los métodos de diseño del mismo.

Se describirá la interacción y compatibilidad entre los genes, células o tejidos y los componentes estructurales.

3.4.2 Medicamentos combinados de terapia avanzada, tal como se definen en el artículo 2, apartado 1, letra d), del Reglamento (CE) n.º 1394/2007: En el caso de la parte celular o de tejido del medicamento combinado de terapia avanzada, se aplicarán los requisitos específicos para medicamentos de terapia celular somática y productos de ingeniería tisular contemplados en la sección 3.3; en el caso de las células modificadas genéticamente, se aplicarán los requisitos específicos a los medicamentos de terapia génica contemplados en la sección 3.2.

El producto sanitario o el producto sanitario implantable activo podrán ser parte integrante del principio activo. En el caso de que el producto sanitario o el producto sanitario implantable activo se combinen con las células en el momento de la fabricación, la aplicación o la administración del producto terminado, se considerarán parte integrante de este.

Se facilitará la información relacionada con el producto sanitario o el producto sanitario implantable activo (que sea parte integrante del principio activo o del producto terminado) pertinente para la evaluación del medicamento combinado de terapia avanzada. Dicha información incluirá los elementos siguientes:

a) información sobre la selección y función previstas del producto sanitario o el producto sanitario implantable activo y demostración de la compatibilidad de dicho producto con otros componentes del medicamento;

b) pruebas de la conformidad de la parte del producto sanitario con los requisitos esenciales establecidos en el anexo I del Real Decreto 1591/2009, de 16 de octubre, por el que se regulan los productos sanitarios, o de la conformidad de la parte del producto sanitario implantable activo con los requisitos esenciales establecidos en el anexo 1 del Real Decreto 1616/2009, de 26 de octubre, por el que se regulan los productos sanitarios implantables activos;

c) en su caso, pruebas de que el producto sanitario o el producto sanitario implantable activo cumple los requisitos relativos a la EEB y las EET establecidos en el Real Decreto 1591/2009, de 16 de octubre, en el caso de los productos sanitarios, o del Real Decreto 1616/2009, de 26 de octubre, para los productos sanitarios implantables activos;

d) en su caso, los resultados de cualquier evaluación de la parte del producto sanitario o de la parte del producto sanitario implantable activo por un organismo notificado con arreglo al Real Decreto 1591/2009, de 16 de octubre, en el caso de los productos sanitarios, o del Real Decreto 1616/2009, de 26 de octubre, para los productos sanitarios implantables activos.

A petición de la autoridad competente que evalúe la solicitud, el organismo notificado que lleve a cabo la evaluación contemplada en la letra d) del presente punto deberá poner a la disposición de dicha autoridad toda la información relativa a los resultados de la evaluación, con arreglo al Real Decreto 1591/2009, de 16 de octubre, o del Real Decreto 1616/2009, de 26 de octubre. Podrá incluir información y documentación presente en la solicitud de evaluación de la conformidad en cuestión si es necesaria para evaluar el medicamento combinado de terapia avanzada en su conjunto.

4. Requisitos específicos relativos al módulo 4

4.1 Requisitos específicos para todos los medicamentos de terapia avanzada.–Los requisitos del módulo 4 de la parte I del presente anexo relativos a los ensayos farmacológicos y toxicológicos de los medicamentos pueden no ser siempre apropiados dadas las propiedades estructurales y biológicas únicas y diversas de los medicamentos de terapia avanzada. Los requisitos técnicos de las secciones 4.1, 4.2 y 4.3 explican cómo deben aplicarse los requisitos de la parte I del presente anexo a los medicamentos de

terapia avanzada. Teniendo en cuenta las especificidades de los medicamentos de terapia avanzada, se han establecido, en su caso, requisitos adicionales.

En el informe general de la parte no-clínica deberá debatirse y justificarse el fundamento para el desarrollo no-clínico y los criterios utilizados para elegir las especies relevantes y los modelos (in vitro e in vivo). En los modelos animales elegidos pueden incluirse animales inmunodeprimidos, con genes desactivados, humanizados o transgénicos. Se tendrá en cuenta el uso de modelos homólogos (como las células de ratón analizadas en ratones) o de imitación de enfermedades, especialmente en los estudios de inmunogenicidad e inmunotoxicidad.

Además de los requisitos de la parte I, deberá establecerse la seguridad, idoneidad y biocompatibilidad de todos los componentes estructurales (como matrices, soportes y productos sanitarios) y de cualquier sustancia adicional (como productos celulares, biomoléculas, biomateriales, y sustancias químicas) presentes en el producto terminado. Se tendrán en cuenta sus propiedades físicas, mecánicas, químicas y biológicas.

4.2 Requisitos específicos para medicamentos de terapia génica.—Se tendrá en cuenta el diseño y el tipo de medicamento de terapia génica al establecer la extensión y el tipo de estudios no-clínicos necesarios para determinar el nivel apropiado de datos no-clínicos de seguridad.

4.2.1 Farmacología.

a) los estudios in vitro e in vivo de las acciones relacionadas con el uso terapéutico propuesto (es decir, los estudios farmacodinámicos de «prueba de concepto») se establecerán con modelos y especies animales relevantes diseñados para mostrar que la secuencia de ácido nucleico alcanza su objetivo (órgano o células diana) y cumple la función prevista (nivel de expresión y actividad funcional); se establecerá la duración de la función de la secuencia de ácido nucleico y la pauta posológica propuesta en los estudios clínicos;

b) selectividad por la diana: si el medicamento de terapia génica se ha diseñado para tener una funcionalidad de destino selectiva o restringida, se facilitarán los estudios para confirmar la especificidad y la duración de la funcionalidad y actividad en las células y tejidos de destino.

4.2.2 Farmacocinética.

a) los estudios de biodistribución deberán incluir investigaciones sobre la persistencia, la eliminación y la movilización; Los estudios de biodistribución deberán además abordar el riesgo de transmisión a la línea germinal;

b) la evaluación del riesgo ambiental deberá acompañarse con investigaciones sobre la diseminación y el riesgo de transmisión a terceros, salvo si se justifica debidamente en la solicitud en función del tipo de medicamento.

4.2.3 Toxicología.

a) deberá evaluarse la toxicidad del medicamento de terapia génica terminado; además, en función del tipo de medicamento, se tendrán en cuenta ensayos individuales del principio activo y los excipientes, y deberá evaluarse el efecto in vivo de los productos expresados relacionados con la secuencia de ácido nucleico no previstos para la función fisiológica;

b) los estudios de toxicidad por administración única podrán combinarse con los de farmacología de seguridad y los de farmacocinética (por ejemplo, para investigar la persistencia);

c) cuando se prevea la administración múltiple a seres humanos deberán proporcionarse los estudios de toxicidad de administración repetida; el modo y la pauta de administración deberán reflejar fielmente la posología clínica prevista; los estudios de toxicidad múltiple se considerarán en los casos en los que la administración única pueda dar lugar a una funcionalidad prolongada de la secuencia de ácido nucleico en seres humanos; la duración de los estudios podrá ser mayor que la de los de toxicidad estándar en función de la persistencia del medicamento de terapia génica y de los riesgos potenciales previstos; en tal caso, dicha duración deberá justificarse;

d) deberá estudiarse la genotoxicidad; no obstante, solo se realizarán estudios estándar de genotoxicidad cuando sean necesarios para estudiar una impureza específica o un componente del sistema de liberación;

e) deberá estudiarse la carcinogenicidad; no se requerirán estudios estándar de carcinogenicidad en roedores; sin embargo, en función del tipo de producto, deberá evaluarse el potencial tumorigénico en modelos relevantes in vivo/in vitro;

f) toxicidad para la reproducción y el desarrollo: deberán proporcionarse estudios sobre los efectos en la fertilidad y en la función reproductiva general. Se proporcionarán estudios de toxicidad embriofetal y perinatal y de transmisión a la línea germinal, salvo si se justifica debidamente en la solicitud en función del tipo de medicamento;

g) estudios adicionales de toxicidad:

Estudios de integración: deberán proporcionarse estudios de integración para todo medicamento de terapia génica, a no ser que la ausencia de estos estudios esté científicamente justificada (por ejemplo, porque las secuencias de ácido nucleico no penetren en el núcleo de la célula); en el caso de medicamentos de terapia génica que no se supongan capaces de integración, sólo se llevarán a cabo estudios de integración si los datos de biodistribución indican un riesgo de transmisión a la línea germinal.

Inmunogenicidad e inmunotoxicidad: deberán estudiarse los efectos potencialmente inmunogénicos e inmunotóxicos.

4.3 Requisitos específicos para medicamentos de terapia celular somática y productos de ingeniería tisular.

4.3.1 Farmacología.

a) los estudios farmacológicos primarios serán pertinentes para demostrar la prueba de concepto; deberá estudiarse la interacción de los productos a base de células con el tejido adyacente;

b) se establecerá la cantidad de medicamento necesaria para lograr el efecto deseado/la dosis efectiva y, en función del tipo de medicamento, la frecuencia de la administración;

c) deberán tenerse en cuenta los estudios de farmacología secundaria para evaluar los efectos fisiológicos potenciales no relacionados con el efecto terapéutico deseado del medicamento de terapia celular somática, del producto de ingeniería tisular o de sustancias adicionales, pues podrían secretarse moléculas biológicamente activas además de la proteína o proteínas de interés, o esta proteína o proteínas de interés podrían tener dianas no deseadas.

4.3.2 Farmacocinética.

a) no se requerirán estudios de farmacocinética convencionales para investigar la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción; no obstante, se investigarán parámetros como la viabilidad, la longevidad, la distribución, el crecimiento, la diferenciación y la migración salvo si se justifica debidamente en la solicitud en función del tipo de medicamento;

b) en el caso de medicamentos de terapia celular somática y productos de ingeniería tisular que produzcan biomoléculas activas sistémicas, deberá estudiarse la distribución, la duración y la magnitud de la expresión de dichas moléculas.

4.3.3 Toxicología.

a) deberá evaluarse la toxicidad del producto terminado; se tendrán en cuenta los ensayos individuales sobre cada principio activo, excipiente, sustancia adicional y cualquier impureza relacionada con el proceso;

b) la duración de las observaciones podrá ser mayor que la de los estudios de toxicidad estándar y se tendrá en cuenta la vida útil prevista del medicamento, así como su perfil farmacodinámico y farmacocinético; en tal caso, la duración deberá justificarse;

c) no se requerirán estudios convencionales de carcinogenicidad y genotoxicidad, salvo los del potencial tumoral del medicamento;

d) deberán estudiarse los posibles efectos inmunogénicos e inmunotóxicos;

e) en el caso de medicamentos a base de células que contengan células animales, deberán abordarse las cuestiones específicas de seguridad asociadas, como la transmisión a las personas de organismos patógenos xenogénicos.

5. Requisitos específicos relativos al módulo 5

5.1 Requisitos específicos para todos los medicamentos de terapia avanzada.

5.1.1 Los requisitos específicos de esta sección de la parte IV se añadirán a los que figuran en el módulo 5 de la parte I del presente anexo.

5.1.2 En los casos en que la aplicación clínica de los medicamentos de terapia avanzada requiera un tratamiento concomitante específico e implique procedimientos quirúrgicos, deberá investigarse y describirse el procedimiento terapéutico completo. Durante el desarrollo clínico se facilitará la información sobre la normalización y optimización de dichos procedimientos.

Deberá informarse sobre los productos sanitarios utilizados en los procedimientos quirúrgicos para aplicar, implantar o administrar el medicamento de terapia avanzada si esos productos pueden tener un impacto en la eficacia o seguridad de dicho medicamento.

Se definirá la experiencia específica que se exija para poder aplicar, implantar, administrar o realizar las actividades de seguimiento. En caso necesario, se presentará el plan de formación de los profesionales sanitarios sobre los procedimientos de uso, aplicación, implantación o administración de dichos medicamentos.

5.1.3 Dado que, por la naturaleza de los medicamentos de terapia avanzada, es posible que su proceso de fabricación cambie durante el desarrollo clínico, podrán requerirse estudios adicionales para demostrar la comparabilidad.

5.1.4 Durante el desarrollo clínico deberán tratarse los riesgos que surjan de agentes infecciosos potenciales o del uso de material derivado de fuentes animales, y deberán tomarse medidas para reducir dicho riesgo.

5.1.5 Se realizarán estudios de búsqueda de dosis a fin de definir la posología y la pauta de administración.

5.1.6 La eficacia de las indicaciones propuestas estará sustentada por los resultados pertinentes de estudios clínicos que utilicen variables principales de evaluación clínicamente significativas para el uso previsto. En determinadas condiciones clínicas podrán requerirse pruebas de la eficacia a largo plazo. Deberá establecerse la estrategia para evaluar dicha eficacia.

5.1.7 Deberá incluirse en el plan de gestión de riesgos una estrategia para el seguimiento a largo plazo de la seguridad y la eficacia.

5.1.8 En el caso de medicamentos combinados de terapia avanzada, los estudios de seguridad y eficacia se diseñarán y realizarán para el medicamento combinado en su conjunto.

5.2 Requisitos específicos para medicamentos de terapia génica.

5.2.1 Estudios de farmacocinética humana: Los estudios de farmacocinética humana deberán incluir los aspectos siguientes:

- a) estudios de diseminación para determinar la excreción de los medicamentos de terapia génica;
- b) estudios de biodistribución;
- c) estudios farmacocinéticos del medicamento y de las moléculas de expresión del gen (como las proteínas expresadas o características genómicas).

5.2.2 Estudios de farmacodinámica humana: Los estudios de farmacodinámica humana abordarán la expresión y función de la secuencia de ácido nucleico tras la administración del medicamento de terapia génica.

5.2.3 Estudios de seguridad: Los estudios de seguridad deberán abordar los aspectos siguientes:

- a) la aparición de vectores capaces de replicarse;
- b) la aparición de cepas nuevas;
- c) el reagrupamiento de las secuencias genómicas existentes;

d) la proliferación neoplásica por mutagénesis insercional.

5.3 Requisitos específicos para medicamentos de terapia celular somática.

5.3.1 Medicamentos de terapia celular somática cuyo modo de acción se basa en la producción de biomoléculas activas definidas: En el caso de medicamentos de terapia celular somática cuyo modo de acción se base en la producción de biomoléculas activas definidas, se abordará, si es posible, el perfil farmacocinético de dichas moléculas (sobre todo su distribución, su duración y la magnitud de su expresión).

5.3.2 Biodistribución, persistencia e injerto a largo plazo de los componentes de medicamento de terapia celular somática: La biodistribución, la persistencia y el injerto a largo plazo de los componentes del medicamento de terapia celular somática se abordarán durante el desarrollo clínico.

5.3.3 Estudios de seguridad: Los estudios de seguridad deberán abordar los aspectos siguientes:

- a) la distribución y el injerto tras la administración;
- b) el injerto ectópico;
- c) la transformación oncogénica y la fidelidad a la estirpe de la célula o el tejido.

5.4 Requisitos específicos para los productos de ingeniería tisular.

5.4.1 Estudios farmacocinéticos: En los casos en que los estudios farmacocinéticos convencionales no sean pertinentes para los productos de ingeniería tisular, deberá abordarse durante el desarrollo clínico la biodistribución, la persistencia y la degradación de los componentes de dichos productos.

5.4.2 Estudios farmacodinámicos: Los estudios farmacodinámicos se diseñarán según las especificidades de los productos de ingeniería tisular y se adaptarán a ellas. Se aportarán los resultados de la prueba de concepto y la cinética del producto para obtener la regeneración, reparación o sustitución prevista. Se tendrán en cuenta los marcadores farmacodinámicos apropiados, relacionados con la función y la estructura previstas.

5.4.3 Estudios de seguridad: Se aplicará el punto 5.3.3.

ANEXO II

Contenido de la ficha técnica o resumen de características del producto

La ficha técnica o el resumen de características del producto, contendrá, por este orden los datos siguientes:

1. Nombre del medicamento.
2. Composición cualitativa y cuantitativa.
3. Forma farmacéutica.
4. Datos clínicos.
 - 4.1 Indicaciones terapéuticas.
 - 4.2 Posología y forma de administración.
 - 4.3 Contraindicaciones.
 - 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.
 - 4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción.
 - 4.6 Embarazo y lactancia.
 - 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.
 - 4.8 Reacciones adversas.
 - 4.9 Sobredosis.
5. Propiedades farmacológicas:
 - 5.1 Propiedades farmacodinámicas.
 - 5.2 Propiedades farmacocinéticas.
 - 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.
6. Datos farmacéuticos:
 - 6.1 Lista de excipientes.
 - 6.2 Incompatibilidades.

- 6.3 Periodo de validez.
 - 6.4 Precauciones especiales de conservación.
 - 6.5 Naturaleza y contenido del envase.
 - 6.6 Precauciones especiales de eliminación, y «otras manipulaciones», en su caso.
 7. Titular de la autorización de comercialización.
 8. Número de la autorización de comercialización.
 9. Fecha de la primera autorización /renovación de la autorización.
 10. Fecha de la revisión del texto.–Además, en caso de medicamentos radiofármacos:
 11. Dosimetría para los radiofármacos, con una explicación detallada completa de la dosimetría interna de la radiación.
 12. Instrucciones para la preparación de 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.
 13. Adicionalmente, los medicamentos sometidos a un seguimiento adicional deberán incluir junto al nombre del medicamento la siguiente declaración: «Este medicamento está sujeto a un seguimiento adicional». Esta declaración irá precedida por el símbolo negro a que se refiere el artículo 1 del Reglamento de Ejecución (UE) n.º 198/2013 de la Comisión, de 7 de marzo de 2013, relativo a la selección de un símbolo de identificación de los medicamentos de uso humano sujetos a un seguimiento adicional, y seguida por la frase explicativa normalizada que corresponda.
- Además, para todos los medicamentos, se incluirá en la sección 4.8 un texto estándar en el que se pida expresamente a los profesionales de la salud que notifiquen toda sospecha de reacción adversa al Sistema Español de Farmacovigilancia (se incluirá enlace al formulario web que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios establecerá al efecto).

ANEXO III

Contenido del etiquetado de los medicamentos que se fabrican industrialmente

Parte primera. Información que debe incluirse en el embalaje exterior

1. Nombre del medicamento, que estará formado por la denominación del medicamento, seguido de la dosificación y de la forma farmacéutica y, cuando proceda, la mención de los destinatarios lactantes, niños o adultos; cuando el producto contenga hasta tres principios activos, se incluirá la Denominación Oficial Española (DOE), en su defecto, la Denominación Común Internacional (DCI) o, en su defecto, su denominación común.
- Como norma general las denominaciones de los medicamentos no contendrán abreviaturas ni siglas. No obstante, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá, por razones de salud pública y a petición del solicitante, autorizar su inclusión.
2. El nombre del medicamento, también deberá indicarse en alfabeto Braille en el embalaje exterior o, en su ausencia, en el acondicionamiento primario, teniendo en cuenta las particularidades de cada medicamento.
3. Composición cualitativa y cuantitativa, en principios activos por unidad de administración o, según la forma de administración para un volumen o peso determinados, utilizando las Denominaciones Oficiales Españolas o las Denominaciones Comunes Internacionales, o, en su defecto, sus denominaciones comunes o científicas.
4. Relación de los excipientes que tengan una acción o efecto conocidos y que sean de declaración obligatoria. Además, deberán indicarse todos los excipientes cuando se trate de un producto inyectable, de una preparación tópica o de un colirio.
5. Forma farmacéutica y contenido en peso, volumen o unidades de administración.
6. Forma de administración y vía de administración.
7. Advertencia: «Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños».
8. Advertencias especiales, cuando el medicamento las requiera.

9. En caso de medicamentos que contengan radionucleidos, condiciones de transporte de mercancías peligrosas.

10. En el caso de gases medicinales deberán incluirse las especificaciones técnicas que deben cumplir, las condiciones de suministro y transporte, y en su caso, los símbolos correspondientes.

11. Fecha de caducidad expresada claramente (mes y año). Además, los medicamentos con una estabilidad reducida después de su reconstitución, dilución o su apertura, indicarán el tiempo de validez de la preparación reconstituida, diluida o tras su apertura e incluirán un recuadro para su consignación por los usuarios. En los medicamentos que contengan radionucleidos, se expresará día/mes/año, y en su caso, hora: minutos y país de la referencia horaria.

12. Precauciones particulares de conservación, en su caso.

13. Precauciones especiales de eliminación de los medicamentos no utilizados y de los materiales de desecho derivados de su uso, cuando corresponda, y en su caso los símbolos autorizados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios, a efectos de facilitar la aplicación y desarrollo de los sistemas de recogida de medicamentos y favorecer la protección del medio ambiente.

14. Nombre y dirección del titular de la autorización de comercialización del medicamento y, en su caso, el nombre del representante local designado por el titular.

15. Código Nacional del Medicamento.

16. Lote de fabricación.

17. Para los medicamentos no sujetos a prescripción médica, la indicación de uso.

18. Condiciones de prescripción y dispensación.

19. Símbolos, siglas y leyendas descritos en el anexo IV.

20. Recuadro o espacio en blanco que permita indicar la posología recetada, duración del tratamiento y frecuencia de uso o tomas, excepto en aquellos casos que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios determine, teniendo en cuenta las particularidades de cada medicamento.

21. Cupón precinto del Sistema Nacional de Salud, cuando proceda.

Parte segunda: Información que debe incluirse en el acondicionamiento primario

1. Los acondicionamientos primarios o en su caso el blindaje de protección de los medicamentos que contengan radionucleidos, que se presenten sin embalaje exterior, habrán de incluir las informaciones recogidas en la parte primera.

2. Los acondicionamientos primarios o en su caso el blindaje de protección de los medicamentos que contengan radionucleidos, distintos de los pequeños envases y blister que se mencionan en los apartados 3 y 4, habrán de incluir las informaciones recogidas en la parte primera, excepto las correspondientes a los apartados 18, 20 y 21, y las leyendas del apartado 19.

3. Cuando el acondicionamiento primario o en su caso el blindaje de protección de los medicamentos que contengan radionucleidos, contenido en un embalaje exterior sea tan pequeño que no permita la inclusión de los datos previstos en la parte primera, deberá llevar como mínimo la información siguiente:

a) Nombre del medicamento, tal como se contempla en apartado 1 de la parte primera y, si fuera necesario, la vía de administración,

b) fecha de caducidad,

c) número de lote de fabricación,

d) forma de administración, si fuera necesario,

e) contenido en peso, en volumen o en unidades de administración y en bequerelios en caso de medicamentos que contengan radionucleidos,

f) cualquier otra información necesaria para la conservación y uso seguro del medicamento.

g) símbolo internacional de radiactividad, en el caso de los medicamentos que contengan radionucleidos.

h) nombre del fabricante, en el caso de los medicamentos que contengan radionucleidos.

4. Los acondicionamientos primarios de medicamentos presentados en forma de blister y tiras cuando estén contenidos en un embalaje exterior, deberá llevar como mínimo la información siguiente:

- a) Nombre del medicamento, tal como se contempla en el apartado 1 de la parte primera,
- b) fecha de caducidad,
- c) número de lote de fabricación,
- d) nombre del titular de la autorización de comercialización del medicamento,
- e) cualquier otra información necesaria para la conservación y uso seguro del medicamento.

En el caso de que el acondicionamiento primario esté preparado para cortarse en unidades, la integridad de la identificación del producto, la fecha de caducidad y el número de lote, deberá garantizarse en cada unidad.

5. Información en las ampollas del disolvente:

- a) Identificación del contenido;
- b) contenido en volumen;
- c) nombre del titular de la autorización de comercialización del medicamento;
- d) número de lote de fabricación;
- e) fecha de caducidad;
- f) cualquier otra información necesaria para la conservación y uso seguro del medicamento.

ANEXO IV

Símbolos, siglas y leyendas

Los símbolos, siglas y leyendas que deben aparecer en el etiquetado de los medicamentos serán los siguientes:

1. Símbolos:

a) Dispensación sujeta a prescripción médica:



b) Dispensación con receta oficial de estupefacientes de la lista I anexa a la Convención Única de 1961:



c) Medicamentos que contengan sustancias psicotrópicas incluidas en el anexo I del Real Decreto 2829/1977, de 6 de octubre:



d) Medicamentos que contengan sustancias psicotrópicas incluidas en el anexo II del Real Decreto 2829/1977, de 6 de octubre:



e) Conservación en frigorífico:



f) Medicamentos que pueden reducir la capacidad de conducir o manejar maquinaria peligrosa:



Conducción: ver prospecto

Sobre fondo blanco, un triángulo equilátero rojo, con el vértice hacia arriba, y con un coche negro en el interior sobre fondo blanco. Su tamaño se adaptará al del envase; en todo caso, el lado del triángulo no será inferior a 10 mm.

g) **(Suprimida)**

h) Símbolo Internacional de radiactividad recogido en la norma UNE-73302 de 1991, sobre distintivos para señalización de radiaciones ionizantes:



Material radiactivo

Sobre fondo blanco, un triángulo equilátero negro, con el vértice hacia arriba. En su interior y sobre fondo amarillo, el símbolo establecido por la norma UNE-73302 indicativo de radiactividad en negro. Su tamaño se adaptará al del envase; en todo caso, el lado del triángulo no será inferior a 10 mm.

La leyenda se imprimirá sobre el mismo fondo blanco, en negrita y color negro. Se situará debajo o, en caso necesario, al lado del triángulo.

i) Símbolo de gas medicinal comburente:



Sobre fondo blanco, un rombo negro. En su interior y sobre fondo amarillo anaranjado, una llama de fuego sobre un círculo impreso en negro (símbolo establecido para sustancias comburentes del anexo II del Real Decreto 363/1995, de 10 de marzo por el que se aprueba el Reglamento sobre notificación de sustancias nuevas y clasificación, envasado y etiquetado de sustancias peligrosas). Su tamaño se adaptará al del envase; en todo caso, el lado no será inferior a 10 mm.

j) Símbolo de gas medicinal inflamable:



Sobre fondo blanco, un rombo negro. En su interior y sobre fondo rojo, una llama de fuego impresa en negro. Su tamaño se adaptará al del envase; en todo caso, el lado no será inferior a 10 mm.

2. Siglas:

a) Medicamento de uso hospitalario: H.

b) Medicamento de diagnóstico hospitalario o de prescripción por determinados médicos especialistas: DH.

c) Medicamento de especial control médico: ECM.

d) Medicamentos de dispensación renovable: TLD.

e) Medicamentos tradicionales a base de plantas: MTP.

Los símbolos comprendidos entre los párrafos a) y e) inclusive, y las siglas deberán estar situados en el ángulo superior derecho de las dos caras principales del embalaje exterior al lado derecho o debajo del Código Nacional y en el ángulo superior derecho del acondicionamiento primario, cuando proceda, en las mismas condiciones. Los demás símbolos deberán situarse en otro lugar bien visible del embalaje exterior con el fin de garantizar su máxima legibilidad.

3. Leyendas: Los símbolos y siglas previstos en los apartados 1 y 2 se acompañarán en el embalaje exterior con las siguientes leyendas situadas en lugar bien visible:

- a) «Medicamento no sujeto a prescripción médica»
- b) «MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA»

La leyenda «MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA» habrá de situarse en lugar bien visible en el embalaje exterior y, con el fin de garantizar su máxima legibilidad, se imprimirá en letras mayúsculas, con un tamaño no inferior a 2 mm de altura, en negrita y en color negro o en otro color que destaque claramente con relación al fondo.

Además, si las condiciones de prescripción y dispensación lo requieren se incluirán también las leyendas:

- c) «Uso hospitalario».
- d) «Diagnóstico hospitalario».
- e) «Especial control médico».

En los medicamentos homeopáticos con indicación terapéutica se incluirá la leyenda:

- f) «Medicamento homeopático».

En los medicamentos tradicionales a base de plantas, se incluirá en el apartado correspondiente a la indicación, del etiquetado y prospecto, la siguiente leyenda:

- g) «Basado exclusivamente en su uso tradicional».

ANEXO V

Contenido mínimo del prospecto de los medicamentos de fabricación industrial

El prospecto se elaborará de conformidad con la ficha técnica, y deberá incluir los siguientes datos, en este orden:

1. Para la identificación del medicamento:

a) Denominación del medicamento, seguida de la dosificación y de la forma farmacéutica y, cuando proceda, la mención de los destinatarios lactantes, niños o adultos; cuando el producto no contenga más que un único principio activo y su denominación sea un nombre de fantasía, se incluirá la Denominación Oficial Española (DOE), en su defecto, la Denominación Común Internacional (DCI) o, en su defecto, su denominación común o científica.

b) Grupo farmacoterapéutico, o tipo de actividad, en términos fácilmente comprensibles para el consumidor o usuario

2. Indicaciones terapéuticas.

3. Enumeración de las informaciones necesarias previas a la toma del medicamento:

- a) Contraindicaciones,
- b) precauciones de empleo adecuadas,
- c) interacciones medicamentosas y otras interacciones (por ejemplo, alcohol, tabaco, alimentos) que puedan afectar a la acción del medicamento,
- d) advertencias especiales que deberán:

1.º Tener en cuenta la situación particular de ciertas categorías de usuarios (niños, mujeres embarazadas o durante el período de lactancia, ancianos, deportistas, personas con ciertas patologías específicas).

2.º mencionar los posibles efectos del tratamiento sobre la capacidad para conducir un vehículo o manipular determinadas máquinas;

3.º incluir las advertencias relativas a los excipientes cuyo conocimiento sea importante para una utilización segura y eficaz del medicamento.

4. Instrucciones necesarias y habituales para una buena utilización, en particular:

- a) Posología;
- b) forma y, si fuere necesario, vía de administración; así como, en caso, las instrucciones para la preparación extemporánea del medicamento con objeto de una correcta administración;
- c) frecuencia de administración, precisando, si fuere necesario, el momento en que deba o pueda administrarse el medicamento;

d) en caso de los medicamentos radiofármacos, todas las precauciones que deban tomar el usuario y el paciente durante la preparación y administración del medicamento, y en caso necesario, cuando la naturaleza del medicamento lo requiera;

e) duración del tratamiento, cuando tenga que ser limitada;

f) medidas que deban tomarse en caso de sobredosis (por ejemplo: síntomas, tratamiento de urgencia);

g) actitud que deba tomarse en caso de que se haya omitido la administración de una o varias dosis;

h) indicación del riesgo de síndrome de abstinencia, si procede;

i) recomendación específica de consultar al médico o farmacéutico, según proceda, para cualquier aclaración sobre la utilización del producto;

5. Descripción de los efectos adversos que puedan observarse durante el uso normal del medicamento y, en su caso, medidas que deban adoptarse. Se indicará expresamente al usuario que debe comunicar a su médico, farmacéutico o profesional sanitario, cualquier efecto adverso. Además se incluirá en este apartado un texto estándar en el que se informe a los pacientes sobre la posibilidad de que notifiquen cualquier sospecha de reacción adversa directamente al Sistema Español de Farmacovigilancia (se incluirá enlace al formulario web que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios establecerá al efecto).

6. Referencia a la fecha de caducidad que figure en el envase, con:

a) Una advertencia para no sobrepasar esta fecha y, en su caso, otra advertencia para indicar el periodo de validez máximo de aquellos preparados con una estabilidad reducida después de su dilución, de su reconstitución o después de abrir el envase;

b) si procede, las precauciones especiales de conservación y, en su caso, las condiciones de conservación para los preparados después de su dilución, su reconstitución, o después de abrir el envase;

c) en su caso, una advertencia con respecto a ciertos signos visibles de deterioro;

d) precauciones que deban adoptarse para la eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él;

7. Composición cualitativa completa (en principios activos y excipientes), así como la composición cuantitativa en principios activos, para cada presentación del medicamento, utilizando las Denominaciones Oficiales Españolas o, en su defecto, las Denominaciones Comunes Internacionales, o en su defecto, las denominaciones comunes o científicas.

8. Forma farmacéutica y el contenido en peso, en volumen, o en unidades de administración, para cada presentación del medicamento.

9. Nombre y dirección del titular de la autorización de comercialización y, en su caso, de su representante local.

10. Nombre y dirección del responsable de la fabricación, si difiere del titular.

11. Cuando el medicamento se autorice mediante procedimiento de reconocimiento mutuo y procedimiento descentralizado con diferentes nombres en los Estados miembros afectados, una lista de los nombres autorizados en cada uno de los Estados miembros.

12. Fecha de la última revisión del prospecto.

13. Adicionalmente, los medicamentos sometidos a un seguimiento adicional deberán incluir junto al nombre del medicamento la siguiente declaración: «Este medicamento está sujeto a un seguimiento adicional». Esta declaración irá precedida por el símbolo negro a que se refiere el artículo 1 del Reglamento de ejecución (UE) n.º 198/2013 de la Comisión, de 7 de marzo de 2013, y seguida por la frase explicativa normalizada que corresponda.

Este texto consolidado no tiene valor jurídico.
Más información en info@boe.es