

III. OTRAS DISPOSICIONES

MINISTERIO DE SANIDAD

17234 *Resolución de 24 de septiembre de 2021, de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, por la que se dictan instrucciones sobre excipientes en la información de los medicamentos.*

Uno de los objetivos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) es garantizar ante la sociedad la calidad, seguridad, eficacia e información de los medicamentos autorizados en España. De acuerdo con el Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, y del 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, se establece, entre otras, la obligación de que el etiquetado y el prospecto sean conformes con la ficha técnica y que incluyan la información de los excipientes que sea necesaria para la correcta administración y uso del medicamento.

La Comisión Europea dictó, en desarrollo del artículo 65 e) de la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano modificada por la Directiva 2004/27/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, la Directriz de julio de 2003 sobre excipientes, en la que se incluyen, en su anexo, los excipientes de declaración obligatoria y la información que debe figurar sobre estos excipientes en el etiquetado y prospecto de los medicamentos. La Directriz se actualizó en marzo de 2018 (Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use, SANTE-2017-11668, March 2018) implementándose a nivel nacional mediante la Circular 1/2018. Tanto la Directriz de la Comisión Europea como su anexo son documentos sujetos a actualizaciones constantes. Dicho anexo ha sido de nuevo modificado, dejando obsoleta a la actual Circular 1/2018 de excipientes, por lo que surge la necesidad de actualizarla.

Con el fin de agilizar y simplificar el procedimiento de implementación de estas advertencias en la correspondiente resolución, a medida que se vaya actualizando la información del anexo de la Directriz Europea, se hará referencia únicamente a dicho anexo, traducido y publicado en español, eliminando así la posibilidad de futuras divergencias y duplicidades con documentos nacionales. De esta manera, el criterio y las advertencias a incluir serán las mismas para todos los medicamentos autorizados por cualquier tipo de procedimiento: nacional, reconocimiento mutuo, descentralizado o centralizado.

Las instrucciones que se dictan a continuación serán de aplicación a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, así como a los Titulares de Autorización de Comercialización.

El anexo proporciona la información referida a aquellos excipientes de declaración obligatoria; no es de aplicación a estas sustancias cuando se utilicen como principios activos.

Estas instrucciones dejan sin efecto la Circular 1/2018 de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Con el objetivo de garantizar que la ficha técnica, prospecto y etiquetado de los medicamentos autorizados en España contengan la información más actualizada sobre los excipientes de declaración obligatoria, asegurando que los profesionales sanitarios y pacientes dispongan de la información necesaria para un uso correcto y adecuado de los medicamentos, la Directora de la Agencia Española de Medicamentos y Productos

Sanitarios resuelve dictar las presentes Instrucciones sobre excipientes en la información de los medicamentos:

Primera.

Estos criterios se aplicarán a las nuevas solicitudes de autorización de comercialización de medicamentos de uso humano y a las que se encuentren pendientes de autorización; así como a las solicitudes, tanto nuevas como en trámite, de cualquier modificación que afecte al etiquetado, prospecto y ficha técnica de los medicamentos contempladas en el Reglamento 1234/2008 de la Comisión, de 24 de noviembre de 2008, relativo al examen de las modificaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización de medicamentos para uso humano y medicamentos veterinarios.

Segunda.

La implementación de nueva información se deberá adaptar a los plazos establecidos en la Directriz Europea. Si la información en ficha técnica, prospecto y etiquetado de un medicamento estuviera actualizada de acuerdo a la anterior Circular 1/2018, cuyo redactado no coincide exactamente con el establecido en la Directriz, no será necesario volver a presentar una variación para ello, permitiendo la adaptación de las advertencias que procedan en la siguiente variación, tipo IB o II, que afecte a los textos autorizados.

Para aquellos medicamentos que todavía tienen pendiente la implementación de la Circular 1/2018 y todavía no lo han hecho, se mantiene el plazo previsto en dicha Circular para actualizar la información de excipientes.

Tercera.

En el anexo de la Directriz Europea se incluye la lista de excipientes de declaración obligatoria, la fecha en la que se ha actualizado la información, vía de administración, el umbral por encima del cual el excipiente se debe declarar, la advertencia de que se debe incluir en el prospecto y comentarios con información adicional. Dado que la información en prospecto debe estar alineada con la información en ficha técnica, las advertencias en prospecto deben estar contempladas en la ficha técnica.

Cuarta.

La nomenclatura de aplicación a todos los excipientes del etiquetado, del prospecto y de la ficha técnica es la siguiente:

1.º Para un excipiente no se debe utilizar el nombre patentado. Se debe aludir a los excipientes por su denominación oficial española (DOE) o, en su defecto por su denominación común internacional (DCI) o, en su defecto por su nombre según la Real Farmacopea Española o, en su defecto, por su nombre común.

2.º El nombre de los excipientes relacionados en el anexo debe ir acompañado del número E, si existe. En el etiquetado se puede utilizar el nombre del excipiente acompañado, si fuera posible, del número E, y sólo el número E, cuando no haya espacio, para referirse a un excipiente, siempre que en la sección de composición cualitativa completa del prospecto se especifique el nombre completo y el número E.

3.º Los aromas y saborizantes patentados se pueden declarar en términos genéricos (por ejemplo, «aroma de/perfume de/sabor a naranja»); se debe declarar de forma específica cualquier componente relevante conocido, así como aquellos que tengan una acción o efecto reconocidos.

4.º En el caso de excipientes que pertenezcan a un grupo químico contemplado en el anexo, aunque no estén específicamente incluidos (por ej. otras sales, estructura química relacionada), la información a incluir en prospecto/ficha técnica será la misma a no ser que se justifique.

5.º Los excipientes químicamente modificados se deben declarar de tal forma que se evite la confusión con el excipiente sin modificar (como por ejemplo, almidón de – planta de la que procede – pregelatinizado).

6.º Los reguladores del pH se deben denominar por su nombre y también se puede especificar su función, por ejemplo, ácido clorhídrico, para ajuste del pH. La función no será indicada en el etiquetado.

7.º Se deben declarar todos los componentes de un excipiente compuesto o de una mezcla, relacionándolos bajo un término general descriptivo, por ejemplo, tinta de impresión que contiene x, y, z. En el etiquetado, si no hubiera espacio, se puede utilizar un término general descriptivo siempre que en el prospecto se aporte más información. No obstante, en este último caso, en el etiquetado se debe hacer mención a cualquier componente que tenga una acción o efecto reconocidos.

8.º De forma general no se deben utilizar abreviaturas para los excipientes. No obstante, cuando esté justificado por razones de espacio, se podrán utilizar abreviaturas y/o nombres en latín para la inclusión de los excipientes en el etiquetado. En estos casos excepcionales el nombre completo del excipiente en castellano deberá estar incluido en la ficha técnica y prospecto.

Quinta.

Se considera que el excipiente es cualquier componente del medicamento tomado o administrado al paciente o usuario distinto del principio activo, sin perjuicio de lo establecido en el artículo 2 d) del Real Decreto Legislativo 1/2015 y 2.3 del Real Decreto 1345/2007.

De acuerdo con el anexo I del Real Decreto 1345/2007, dichos componentes pueden ser:

- colorantes, conservantes, coadyuvantes, estabilizantes, espesantes, emulsificantes, saborizantes, sustancias aromáticas o sustancias similares,
- componentes del recubrimiento externo de los medicamentos destinados a ser ingeridos por el paciente o administrados de cualquier otra forma (cápsulas, cápsulas de gelatina, cápsulas rectales, etc.),
- componentes de los parches transdérmicos,
- mezclas de excipientes, como los utilizados en la compresión directa o en el recubrimiento o en el pulido de formas farmacéuticas orales,
- reguladores del pH,
- componentes de tintas utilizadas para marcar las formas farmacéuticas orales,
- diluyentes presentes, por ejemplo, en extractos de plantas o en concentrados de vitaminas,
- componentes presentes en la mezcla de compuestos químicamente relacionados (por ejemplo, conservantes).

Sin embargo, en el contexto de este documento, esta definición de excipiente no incluye residuos de sustancias originadas en el proceso de fabricación, las impurezas, los disolventes residuales, los productos de degradación o sustancias similares.

En general, se considera que los excipientes son «inertes». Si bien es deseable que los excipientes tengan poca o ninguna acción farmacológica propia, algunos, efectivamente, tienen una acción o efecto reconocido en determinadas circunstancias. Por tanto, los solicitantes así como los titulares de una autorización de comercialización, deben asegurarse de que los excipientes se utilizan de forma adecuada en la formulación de sus respectivos medicamentos, en lo que respecta a la información que se incluye en el anexo.

Sexta.

A continuación se detalla cómo se debe incluir esta información en ficha técnica, prospecto y etiquetado.

Ficha técnica:

– Los excipientes con acción o efecto reconocido, de acuerdo a los umbrales especificados en el anexo I de la Directriz Europea, se deben declarar cualitativamente y cuantitativamente en la sección 2.

– De forma general, las advertencias pertinentes deben incluirse en la sección 4.4, preferiblemente, al final de la misma. Se incluirán con la siguiente introducción: «X contiene {nombre del (de los) excipiente(s)}» para especificar que la advertencia se debe a ese excipiente y no al principio activo.

– Puede haber casos en los que sea necesario incluir información en distintas secciones específicas como son 4.3, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, y si procede, hacer referencia cruzada a la sección 4.4.

– En la sección 6.1 se deben declarar cualitativamente todos los excipientes que contiene el medicamento.

Prospecto:

– De forma general, las advertencias pertinentes deben incluirse en la sección 2, preferiblemente, al final de la misma. Se incluirán con la siguiente introducción: «X contiene {nombre del (de los) excipiente(s)}» para especificar que la advertencia se debe a ese excipiente y no al principio activo.

– Al igual que en ficha técnica, puede haber casos en los que sea necesario incluir información en distintos apartados específicos como son «conducción y uso de máquinas», «reacciones adversas», etc., y si procede hacer una referencia cruzada entre apartados.

– En la sección 6 se deben declarar cualitativamente todos los excipientes que contiene el medicamento.

Etiquetado:

– En el etiquetado de los medicamentos, de administración por vía parenteral, tópica u oftalmológica se debe especificar todos los excipientes incluidos en su composición. Entre los medicamentos de administración tópica se incluyen aquellos medicamentos que se aplican externamente sobre la piel (incluyendo los parches transdérmicos), los medicamentos que se administran por vía inhalatoria y cualquier otro medicamento aplicado en la mucosa del oído, oral, nasal, rectal o vaginal, esto es, donde la acción pueda ser local, o a través de la piel o de las mucosas.

– Para todos los demás medicamentos, en el etiquetado solo se deben declarar aquellos excipientes que tengan una acción o efecto reconocidos, de acuerdo a los umbrales especificados en el anexo de la Directriz Europea, para los cuales es necesaria una advertencia. A continuación de estos excipientes se debe añadir la leyenda: «Para mayor información consultar el prospecto»

Séptima.

A continuación se detalla el contenido del anexo de la Directriz Europea:

– Nombre del excipiente: incluye el nombre del excipiente utilizando, siempre que exista, la DOE o la DCI, acompañado de la sal cuando sea relevante, o, en su defecto, la nomenclatura de la Real Farmacopea Española o, en su defecto, su nombre común, incluyendo, cuando proceda, la referencia al número E.

– Fecha de actualización: figura la fecha resaltada en color para nuevos excipientes incluidos y para aquellos excipientes que se han actualizado.

– Vía de administración: se especifica porque la información a incluir puede depender de la vía de administración. Por ejemplo, en el caso del cloruro de benzalconio la información relativa al broncoespasmo solo procede para la administración por vía inhalatoria.

– Umbral: el umbral es un valor, igual o por encima del cual es necesario incluir la información que se especifica en la tabla. No es un límite de seguridad. Cuando el umbral es 'cero' la información indicada debe incluirse siempre que el excipiente esté presente en el medicamento. A no ser que se indique lo contrario, el umbral está expresado como la cantidad de excipiente contenida en la Dosis Máxima Diaria del medicamento indicada en la ficha técnica. Cuando el texto hace referencia a 'por dosis' se refiere a la dosis del medicamento. Se acepta que algunos excipientes solo tienen efecto cuando están presentes por encima de una determinada cantidad. Este potencial efecto ha sido considerado durante la evaluación del beneficio/riesgo del medicamento autorizado.

– Información a incluir en el prospecto: la información a incluir en el prospecto se debe presentar de forma sencilla, utilizando términos claros y comprensibles para el paciente. Las referencias específicas a poblaciones concretas sólo deben incluirse cuando sean relevantes (por ej. si existe indicación pediátrica).

En el caso de formas farmacéuticas sólidas como son comprimidos, cápsulas, supositorios, polvo en sobres, etc. se recomienda expresar el contenido por unidad de dosificación, por ej. Comprimido, cápsula, etc. Si es una forma farmacéutica líquida será preferible expresarlo por unidad de volumen (por ej. mililitro).

Cuando se trate de una contraindicación, la información deberá aparecer de forma expresa en el apartado «No tome/use X» del prospecto.

– Comentarios: la información incluida en esta columna no está dirigida al paciente. Su objetivo es proporcionar, a los solicitantes y autoridades sanitarias, información adicional a la incluida en la columna anterior.

En algunos casos, se indica la propuesta de la información que debe aparecer en la ficha técnica del medicamento. En aquellos casos que no figura ninguna propuesta, se incluirá la información en ficha técnica acorde a la información del prospecto.

Octava.

El anexo al que se hace referencia en estas instrucciones, se puede encontrar actualizado en la siguiente dirección de internet:

<https://www.ema.europa.eu/en/annex-european-commission-guideline-excipients-labelling-package-leaflet-medicinal-products-human#current-effective-version-section>

Para ciertos excipientes, existen unas recomendaciones adicionales que se describen en el documento de preguntas y respuestas publicado en la siguiente dirección de internet:

https://www.aemps.gob.es/industria-farmaceutica/etiquetado-y-prospectos/industria_etiquetado_preguntasrespuestas/

Madrid, 24 de septiembre de 2021.–La Directora de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, María Jesús Lamas Díaz.