P9_TA(2024)0220

Código de la Unión sobre medicamentos para uso humano

Resolución legislativa del Parlamento Europeo, de 10 de abril de 2024, sobre la propuesta de Directiva del Parlamento Europeo y del Consejo por la que se establece un código de la Unión sobre medicamentos para uso humano y por la que se derogan la Directiva 2001/83/CE y la Directiva 2009/35/CE (COM(2023)0192 – C9-0143/2023 – 2023/0132(COD))

(Procedimiento legislativo ordinario: primera lectura)

(C/2025/1328)

El Parlamento Europeo,

— Vista la propuesta de la Comisión al Parlamento Europeo y al Consejo (COM(2023)0192),

— Vistos el artículo 294, apartado 2, el artículo 114, apartado 1, y el artículo 168, apartado 4, letra c), del Tratado de Funcionamiento de la Unión Europea, conforme a los cuales la Comisión le ha presentado su propuesta (C9-0143/2023),

— Visto el artículo 294, apartado 3, del Tratado de Funcionamiento de la Unión Europea,

— Visto el dictamen del Comité Económico y Social Europeo de 25 de octubre de 2023 ([1]),

— Previa consulta al Comité de las Regiones,

— Visto el artículo 59 de su Reglamento interno,

— Vista la opinión de la Comisión de Industria, Investigación y Energía,

— Vista la carta de la Comisión de Asuntos Jurídicos,

— Visto el informe de la Comisión de Medio Ambiente, Salud Pública y Seguridad Alimentaria (A9-0140/2024),

1. Aprueba la Posición en primera lectura que figura a continuación;

2. Pide a la Comisión que le consulte de nuevo si sustituye su propuesta, la modifica sustancialmente o se propone modificarla sustancialmente;

3. Encarga a su presidenta que transmita la Posición del Parlamento al Consejo y a la Comisión, así como a los Parlamentos nacionales.

([1]) DO C, C/2024/879, 6.2.2024, ELI: http://data.europa.eu/eli/C/2024/879/oj.

P9_TC1-COD(2023)0132

Posición del Parlamento Europeo aprobada en primera lectura el 10 de abril de 2024 con vistas a la adopción de la Directiva (UE) 2024/... del Parlamento Europeo y del Consejo por la que se establece un código de la Unión sobre medicamentos para uso humano y por la que se derogan la Directiva 2001/83/CE y la Directiva 2009/35/CE

(Texto pertinente a efectos del EEE)

EL PARLAMENTO EUROPEO Y EL CONSEJO DE LA UNIÓN EUROPEA,

Visto el Tratado de Funcionamiento de la Unión Europea y, en particular, su artículo 114, apartado 1, y su artículo 168, apartado 4, letra c),

Vista la propuesta de la Comisión Europea,

Previa transmisión del proyecto de acto legislativo a los Parlamentos nacionales,

Visto el dictamen del Comité Económico y Social Europeo,

Visto el dictamen del Comité de las Regiones,

De conformidad con el procedimiento legislativo ordinario,

Considerando lo siguiente:

(1) La legislación farmacéutica general de la Unión se estableció en 1965 con el doble objetivo de proteger la salud pública y armonizar el mercado interior de los medicamentos. Desde entonces se ha desarrollado considerablemente, pero estos objetivos generales han guiado todas las revisiones. La legislación regula la concesión de autorizaciones de comercialización para todos los medicamentos de uso humano mediante la definición de condiciones y procedimientos para la entrada y la permanencia en el mercado. Un principio fundamental es que la autorización de comercialización solo se concede a los medicamentos con una relación beneficio-riesgo positiva tras evaluar su calidad, seguridad y eficacia.

(2) La revisión exhaustiva más reciente se llevó a cabo entre 2001 y 2004, mientras que posteriormente se adoptaron revisiones específicas sobre el seguimiento posterior a la autorización (farmacovigilancia) y sobre los medicamentos falsificados. En los casi veinte años transcurridos desde la última revisión exhaustiva, el sector farmacéutico ha cambiado y se ha globalizado, tanto en términos de desarrollo como de fabricación. Además, la ciencia y la tecnología han evolucionado a un ritmo rápido. Sin embargo, siguen existiendo necesidades médicas no satisfechas, es decir, enfermedades sin tratamientos o con tratamientos inadecuados ***o que resultan muy gravosos, o con tratamientos dirigidos únicamente a subpoblaciones de una enfermedad***. Además, es posible que algunos pacientes no se beneficien de la innovación porque los medicamentos sean imposibles de costear o no se comercialicen en el Estado miembro de que se trate. También ha aumentado la concienciación sobre el impacto ambiental de los medicamentos. Más recientemente, la pandemia de COVID-19 ha puesto a prueba el marco. **[Enm. 1]**

(2 bis) La presente Directiva debe contribuir a la aplicación del enfoque de «Una sola salud», poniendo de relieve la interconexión demostrada entre la salud de las personas, los animales y los ecosistemas, y la necesidad de incluir estas tres dimensiones a la hora de abordar las amenazas para la salud pública. La presión sobre el medio ambiente y la degradación de este, en particular la pérdida de biodiversidad, contribuyen a la transmisión de enfermedades entre los seres humanos y los animales, así como a la carga de morbimortalidad. Además, la contaminación procedente de ingredientes farmacéuticos activos repercute negativamente en la calidad de las aguas y los ecosistemas, lo que plantea riesgos para la salud pública a nivel mundial. **[Enm. 2]**

(3) La presente revisión forma parte de la aplicación de la Estrategia Farmacéutica para Europa y tiene por objeto promover la innovación, en particular para las necesidades médicas no satisfechas, reduciendo al mismo tiempo la carga normativa y el impacto ambiental de los medicamentos; ***crear un entorno atractivo para la investigación, el desarrollo y la fabricación de medicamentos en la Unión;*** garantizar el acceso de los pacientes a medicamentos innovadores y de uso establecido***, así como la asequibilidad de estos***, prestando especial atención a la mejora de la seguridad del suministro y al abordaje de los riesgos de escasez, teniendo en cuenta los retos de los mercados más pequeños de la Unión; y crear un sistema equilibrado y competitivo que mantenga la asequibilidad de los medicamentos para los sistemas sanitarios y ***los pacientes y*** recompense al mismo tiempo la innovación. **[Enm. 3]**

(3 bis) En paralelo a esta revisión, la Unión debe reforzar el ecosistema farmacéutico europeo para acelerar la investigación y el desarrollo de nuevos medicamentos y favorecer la innovación mediante el establecimiento de asociaciones público-privadas y la multiplicación de institutos hospitalarios universitarios, centros de excelencia y bioagrupaciones. **[Enm. 4]**

(3 ter) Existen diversos programas de la Unión que pueden utilizarse para financiar proyectos de investigación farmacéutica, como Horizonte Europa, el programa InvestEU, el programa UEproSalud, la política de cohesión y el programa Europa Digital. La Unión debe también dar prioridad en su agenda de investigación a la colaboración entre distintos países de modo que la investigación transnacional pueda satisfacer necesidades de salud pública. **[Enm. 5]**

(4) Esta revisión se centra en las disposiciones pertinentes para alcanzar sus objetivos específicos; por lo tanto, abarca todas las disposiciones relativas a los medicamentos falsificados, los ~~medicamentos~~***productos*** homeopáticos y los medicamentos tradicionales a base de plantas. No obstante, en aras de la claridad, es necesario sustituir la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo ([1]) por una nueva Directiva. Por lo tanto, las disposiciones sobre medicamentos falsificados, ~~medicamentos~~***productos*** homeopáticos y medicamentos tradicionales a base de plantas se mantienen en la presente Directiva sin modificar su sustancia en comparación con las armonizaciones anteriores. No obstante, a la vista de los cambios en la gobernanza de la Agencia, el Comité de Medicamentos a base de Plantas se sustituye por un grupo de trabajo. **[Enm. 6]**

(5) Toda regulación en materia de autorización, fabricación, supervisión, distribución y uso de los medicamentos debe tener por objetivo esencial la salvaguardia de la salud pública. Dicha regulación también debe garantizar la libre circulación de los medicamentos y la eliminación de los obstáculos al comercio de medicamentos a todos los pacientes de la Unión.

(6) El marco reglamentario ~~para el uso de~~***aplicable a*** los medicamentos ***para uso humano*** también debe tener en cuenta las necesidades de las empresas del sector farmacéutico y el comercio de medicamentos en el seno de la Unión, sin poner en peligro la calidad, la seguridad y la eficacia de los medicamentos. **[Enm. 7]**

(7) La UE y todos sus Estados miembros en calidad de Partes en la Convención sobre los Derechos de las Personas con Discapacidad de las Naciones Unidas están vinculados por sus disposiciones en la medida de sus competencias. Esto comprende el derecho de acceso a la información, tal como se establece en el artículo 21, y el derecho a gozar del más alto nivel posible de salud sin discriminación por motivos de discapacidad, tal como se establece en el artículo 25.

(8) Esta revisión mantiene el nivel de armonización alcanzado. En caso necesario y apropiado, reduce aún más las disparidades que subsisten, estableciendo normas sobre la supervisión y el control de los medicamentos y los derechos y obligaciones que incumben a las autoridades competentes de los Estados miembros con vistas a garantizar el cumplimiento de los requisitos legales. A la luz de la experiencia adquirida con la aplicación de la legislación farmacéutica de la Unión y la evaluación de su funcionamiento, el marco regulador debe adaptarse a los avances científicos y tecnológicos, a las condiciones actuales del mercado y a la realidad económica en la Unión. Los avances científicos y tecnológicos dan lugar a la innovación y el desarrollo de medicamentos, también en los ámbitos terapéuticos en los que aún existe una necesidad médica no satisfecha. Para aprovechar estos avances, el marco farmacéutico de la Unión debe adaptarse para responder a los avances científicos, como la genómica, dar cabida a los medicamentos de vanguardia, por ejemplo, los medicamentos personalizados***, los nuevos tratamientos sanitarios*** y la transformación tecnológica, como el análisis de datos, las herramientas digitales y el uso de la inteligencia artificial. Estas adaptaciones también contribuyen a la competitividad de la industria farmacéutica de la Unión. **[Enm. 8]**

(8 bis) La presente Directiva debe tener por objeto reforzar la autonomía estratégica abierta de la Unión con respecto a sus objetivos de salud pública. El incremento del número de ensayos clínicos con base en la Unión y de la producción local de sustancias farmacéuticas activas contribuiría a un ecosistema sanitario europeo más resiliente y sostenible. **[Enm. 9]**

(9) Los medicamentos para enfermedades raras y para niños deben estar sujetos a las mismas condiciones que cualquier otro medicamento en relación con su calidad, seguridad y eficacia, por ejemplo en lo que se refiere a los procedimientos para la autorización de comercialización y a los requisitos de calidad y farmacovigilancia. No obstante, también se les aplican requisitos específicos teniendo en cuenta sus características únicas. Estos requisitos, actualmente definidos en legislaciones distintas, deben integrarse en el marco jurídico farmacéutico general con el fin de garantizar la claridad y la coherencia de todas las medidas aplicables a estos medicamentos. Además, dado que son los Estados miembros los que autorizan algunos medicamentos para su uso pediátrico, deben integrarse

([1]) Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano (DO L 311 de 28.11.2001, p. 67).

disposiciones específicas en la presente Directiva. ***Es necesario un esfuerzo para abordar los problemas surgidos en relación con los medicamentos para niños, entre ellos el de no lograr completar oportunamente los estudios clínicos pediátricos u obtener los datos necesarios para la autorización de la comercialización, lo que se traduce en un retraso considerable en la aprobación de medicamentos para niños en comparación con los medicamentos para adultos.*** **[Enm. 10]**

(10) Debe mantenerse el sistema de una directiva y un reglamento para la legislación farmacéutica general con el fin de evitar la fragmentación de la legislación nacional sobre medicamentos de uso humano, dado que la legislación se basa en un sistema de autorizaciones nacionales de comercialización de los Estados Miembros y autorizaciones de comercialización de la Unión. Las autorizaciones nacionales de comercialización de los Estados miembros se conceden y gestionan sobre la base de la normativa nacional por la que se aplica el Derecho de la Unión en materia farmacéutica. La evaluación de la legislación farmacéutica general no ha demostrado que la elección del instrumento jurídico haya causado problemas específicos ni haya creado falta de armonización. Además, un dictamen de la Plataforma REFIT ([2]) de 2019 puso de manifiesto que no había apoyo entre los Estados miembros para convertir la Directiva 2001/83/CE en un Reglamento.

(11) La Directiva debe funcionar en sinergia con el Reglamento para permitir la innovación y promover la competitividad de la industria farmacéutica de la Unión, en particular de las pymes. A este respecto, se propone un sistema equilibrado de incentivos que recompense la innovación, especialmente en ámbitos con necesidades médicas no satisfechas ~~e~~***,*** innovación que llegue a los pacientes y mejore el acceso en toda ***la Unión e innovación surgida del desarrollo en*** la Unión. A fin de hacer que el sistema regulador sea más eficiente y favorable a la innovación, la Directiva también tiene por objeto reducir la carga administrativa y simplificar los procedimientos para las empresas. **[Enm. 11]**

(11 bis) La presente Directiva debe ser coherente con los objetivos de la Unión en lo que respecta a la promoción de la investigación, la innovación, la digitalización, el comercio, el desarrollo internacional y la competitividad industrial. **[Enm. 12]**

(12) Deben aclararse las definiciones y el ámbito de aplicación de la Directiva 2001/83/CE con el fin de alcanzar unos niveles elevados de calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos y abordar ~~las posibles lagunas normativas~~, sin modificar el ámbito de aplicación general ***y sin que se vean afectadas las correspondientes competencias nacionales***, ***las posibles lagunas normativas*** debidas a los avances científicos y tecnológicos, por ejemplo, las definiciones de productos de bajo volumen, fabricación «de cabecera» o medicamentos personalizados que no implican un proceso de fabricación industrial. **[Enm. 13]**

(13) A fin de evitar la duplicación de requisitos para los medicamentos en la presente Directiva y en el Reglamento, las normas generales en materia de calidad, seguridad ~~y~~***,*** eficacia ***y riesgo para el medio ambiente*** de los medicamentos establecidas en la presente Directiva serán aplicables tanto a los medicamentos cubiertos por una autorización nacional de comercialización como a los cubiertos por una autorización de comercialización centralizada. Por lo tanto, los requisitos para una solicitud de medicamento son válidos para ambos; además, las normas relativas al estado de prescripción, la información sobre el producto, la protección normativa y las normas sobre fabricación, suministro, publicidad, supervisión y otros requisitos nacionales serán aplicables a los medicamentos amparados por una autorización de comercialización centralizada. **[Enm. 14]**

(14) La determinación de si un producto se ajusta a la definición de medicamento debe hacerse caso por caso, teniendo en cuenta los factores enunciados en la presente Directiva, como la presentación del producto o sus propiedades farmacológicas, inmunológicas o metabólicas.

(15) Para tener en cuenta, por una parte, la aparición de nuevas terapias y, por otra, el número creciente de productos denominados «frontera» entre el sector de los medicamentos y los demás sectores, resulta conveniente modificar determinadas definiciones y excepciones, con el fin de evitar cualquier duda sobre la legislación aplicable***. En los casos en que persista la falta de claridad respecto a la situación reglamentaria de un producto, las autoridades competentes o la Agencia y los organismos consultivos pertinentes responsables de otros marcos reglamentarios, a saber, los productos sanitarios y las sustancias de origen humano, deben iniciar consultas. En tales casos, se consultará, cuando proceda, el compendio al que se hace referencia en el Reglamento (UE) 2024/1938 del Parlamento Europeo y del Consejo*** ([3])***. Si, tras consultar el compendio, siguen existiendo dudas sobre la situación reglamentaria, los organismos pertinentes deberán seguir realizando consultas para determinar dicha situación. La Comisión y los Estados miembros deben facilitar la cooperación entre la Agencia, las autoridades nacionales***

([2]) The EU's efforts to simplify legislation – 2019 Annual Burden survey [«Los esfuerzos de la UE para simplificar la legislación - Estudio anual de la carga administrativa de 2019», documento en inglés], https://commission.europa.eu/system/files/2020-08/annual_burden_survey_2019_4_digital.pdf.

([3]) ***Reglamento (UE) 2024/1938 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de junio de 2024, sobre las normas de calidad y seguridad de las sustancias de origen humano destinadas a su aplicación en el ser humano y por el que se derogan las Directivas 2002/98/CE y 2004/23/CE (DO L, 2024/1938, 17.7.2024, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2024/1938/oj).***

competentes y los organismos consultivos establecidos por otros textos legislativos de la Unión. Los dictámenes y las recomendaciones de la Agencia y los organismos consultivos pertinentes sobre la situación reglamentaria del producto deben ponerse a disposición del público tras la finalización de las consultas. Con el mismo objetivo de aclarar las situaciones en las que un producto se ajusta plenamente a la definición de medicamento y también se ajusta a la definición de otros productos regulados, se aplican las normas aplicables a los medicamentos en virtud de la presente Directiva. Además, para garantizar la claridad de las normas aplicables, conviene también mejorar la coherencia de la terminología de la legislación farmacéutica e indicar claramente los productos excluidos del ámbito de aplicación de la presente Directiva. **[Enm. 15]**

(16) La nueva definición de sustancia de origen humano («SoHO») que figura en el [Reglamento sobre SoHO] abarca cualquier sustancia obtenida del cuerpo humano del modo que sea, tanto si contiene células como si no e incluso si no se ajusta a la definición de «sangre», «tejido» o «célula», por ejemplo, leche materna humana, microbiota intestinal y cualquier otra SoHO que pueda aplicarse a seres humanos en el futuro. Estas sustancias de origen humano, distintas de los tejidos y las células, pueden convertirse en medicamentos derivados de SoHO, distintos de los medicamentos de terapia avanzada, cuando la SoHO se somete a un proceso industrial que implica la sistematización, la reproducibilidad y a operaciones realizadas de forma rutinaria o por lotes que dan lugar a un producto de consistencia normalizada. Cuando un proceso se refiera a la extracción de una sustancia activa de la SoHO, distinta de los tejidos y las células, o a la transformación de una SoHO, distinta de los tejidos y las células, mediante la modificación de sus propiedades intrínsecas, también debe considerarse un medicamento derivado de SoHO. Cuando un proceso se refiera a la concentración, la separación o el aislamiento de elementos en la preparación de componentes sanguíneos, ello no debe considerarse un cambio de sus propiedades inherentes.

(17) Para evitar dudas, la seguridad y la calidad de los órganos humanos destinados al trasplante solo están reguladas por la Directiva 2010/53/UE del Parlamento Europeo y del Consejo ([4]), y la seguridad y la calidad de las sustancias de origen humano destinadas a la reproducción asistida solo están reguladas por el [Reglamento sobre SoHO o, de no estar este en vigor, la Directiva 2004/23/CE].

(18) Deben excluirse del ámbito de la presente Directiva los medicamentos de terapia avanzada preparados ocasionalmente, de acuerdo con normas de calidad específicas, y empleados en un mismo Estado miembro, en un hospital y bajo la responsabilidad profesional exclusiva de un médico colegiado ***y un farmacéutico hospitalario***, con el fin de cumplir una prescripción facultativa individual de un producto hecho a medida destinado a un solo paciente, asegurando, al mismo tiempo, que no se menoscaban las normas de la Unión relativas a la calidad y la seguridad («excepción hospitalaria»). La experiencia ha demostrado que existen grandes diferencias en la aplicación de la excepción hospitalaria entre los Estados miembros. Para mejorar ***y armonizar*** la aplicación de la excepción hospitalaria, la presente Directiva introduce medidas para la recogida, la notificación de datos y la revisión anual de estos datos por parte de las autoridades competentes y su publicación por la Agencia en un repositorio. Además, la Agencia debe presentar un informe sobre la aplicación de la excepción hospitalaria sobre la base de las contribuciones de los Estados miembros con el fin de examinar si debe establecerse un marco adaptado para determinados medicamentos de terapia avanzada menos complejos ~~que se hayan desarrollado y utilizado al amparo de la excepción hospitalaria~~. Cuando se revoque una autorización para la fabricación y el uso de un medicamento de terapia avanzada sujeto a una excepción hospitalaria por motivos de seguridad, las autoridades competentes pertinentes informarán a las autoridades competentes de los demás Estados miembros. ***Las autoridades competentes deben apoyar a las instituciones académicas y otras entidades sin ánimo de lucro por medio de los requisitos de la cláusula de exención hospitalaria.*** **[Enm. 16]**

(18 bis) La Agencia debe crear un programa destinado a orientar a las entidades académicas y otras entidades sin ánimo de lucro a lo largo del procedimiento centralizado de autorización de la comercialización. Dicho programa debe poder aprovechar los resultados del programa piloto de la Agencia para mejorar el apoyo a los desarrolladores académicos y sin ánimo de lucro de medicamentos de terapia avanzada, que se puso en marcha en septiembre de 2022. **[Enm. 17]**

(19) La presente Directiva debe entenderse sin perjuicio de las disposiciones de la Directiva 2013/59/Euratom del Consejo ([5]), incluidas las relativas a la justificación y optimización de la protección de los pacientes y otras personas sujetas a exposición médica de radiaciones ionizantes. En el caso de los radiofármacos utilizados con fines terapéuticos, las autorizaciones de comercialización, la posología y las normas de administración deben respetar,

([4]) Directiva 2010/45/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 7 de julio de 2010, sobre normas de calidad y seguridad de los órganos humanos destinados al trasplante (DO L 207 de 6.8.2010, p. 14).

([5]) Directiva 2013/59/Euratom del Consejo, de 5 de diciembre de 2013, por la que se establecen normas de seguridad básicas para la protección contra los peligros derivados de la exposición a radiaciones ionizantes, y se derogan las Directivas 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom y 2003/122/Euratom (DO L 13 de 17.1.2014, p. 1).

en particular, los requisitos de la Directiva de que las exposiciones del volumen blanco se planifiquen individualmente y su realización se verifique convenientemente, teniendo en cuenta que las dosis de los volúmenes y tejidos fuera del blanco deben ser lo más bajas que sea razonablemente posible y estar de acuerdo con el fin terapéutico deseado de la exposición.

(20) En interés de la salud pública, solo debe permitirse la comercialización de un medicamento en la Unión cuando se haya concedido la autorización de comercialización al medicamento y se haya demostrado su calidad, seguridad ~~y~~***,*** eficacia ***y riesgo para el medio ambiente***. No obstante, debe preverse una exención de este requisito en situaciones caracterizadas por una necesidad urgente de administrar un medicamento para satisfacer las necesidades específicas de un paciente, o en el caso de propagación confirmada de agentes patógenos, toxinas, agentes químicos o radiación nuclear que sean capaces de causar daños. En particular, con vistas a atender necesidades especiales, debe permitirse a los Estados miembros que excluyan de las disposiciones de la presente Directiva los medicamentos que se suministren atendiendo a una prescripción para uso compasivo, elaborados de acuerdo con las indicaciones de un facultativo reconocido y que los destine a un paciente individual bajo su responsabilidad personal directa. También debe permitirse a los Estados miembros autorizar temporalmente la distribución de medicamentos no autorizados en respuesta a la propagación supuesta o confirmada de agentes patógenos, toxinas, agentes químicos o radiación nuclear que sean capaces de causar daños. **[Enm. 18]**

(21) Las decisiones de conceder una autorización de comercialización deben adoptarse a partir de criterios científicos objetivos sobre la calidad, la seguridad y la eficacia del medicamento de que se trate, excluyendo cualquier consideración económica o de otro tipo. No obstante, debe darse a los Estados miembros la posibilidad, con carácter excepcional de prohibir la utilización en su territorio de medicamentos.

(22) Los datos y los documentos que se adjuntan a la solicitud de autorización de comercialización de un medicamento demuestran que la eficacia terapéutica del producto supera los riesgos potenciales. La relación beneficio-riesgo de todos los medicamentos se evaluará en el momento de su comercialización y en cualquier otro momento que la autoridad competente juzgue oportuno.

(22 bis) Debe prestarse especial atención a la composición de los ensayos clínicos para garantizar la equidad de género y unos datos clínicos exhaustivos. **[Enm. 19]**

(23) Dado que las fuerzas del mercado por sí solas han demostrado ser insuficientes para estimular procedimientos adecuados de investigación, desarrollo y autorización de medicamentos para uso en la población pediátrica, se ha establecido un sistema de obligaciones, recompensas e incentivos.

(24) En el caso de los medicamentos nuevos y cuando se desarrollen indicaciones pediátricas de medicamentos ya autorizados protegidos por patentes o certificados complementarios de protección, es preciso instaurar la obligación de presentar en el momento de cumplimentar las solicitudes de autorización de comercialización, o las solicitudes de autorización de nuevas indicaciones terapéuticas, nuevas formas farmacéuticas o nuevas vías de administración, ya sea los resultados de los estudios en la población pediátrica de conformidad con un plan de investigación pediátrica aprobado o bien la prueba de que se dispone de una dispensa o un aplazamiento. No obstante, para evitar exponer a los niños a ensayos clínicos innecesarios o debido a la naturaleza de los medicamentos, deben estar exentos de este requisito los genéricos o los medicamentos biológicos similares y los autorizados mediante el procedimiento de uso médico bien establecido, así como los ~~medicamentos~~***productos*** homeopáticos y los medicamentos tradicionales a base de plantas autorizados mediante los procedimientos de registro simplificado de la presente Directiva. **[Enm. 20]**

(25) Para garantizar que los datos en los que se basa la autorización de comercialización relativos al uso de un medicamento en niños que se vaya a autorizar con arreglo al presente Reglamento se hayan desarrollado correctamente, las autoridades competentes deben comprobar el cumplimiento del plan de investigación pediátrica aprobado, con sus correspondientes dispensas y aplazamientos, en la fase de validación de las solicitudes de autorización de comercialización.

(26) Con el fin de recompensar el cumplimiento de todas las medidas incluidas en el plan de investigación pediátrica aprobado, en el caso de los productos amparados por un certificado complementario de protección, si en la información sobre el producto se incluye información pertinente sobre los resultados de los estudios realizados, debe concederse una recompensa en forma de prórroga de seis meses del certificado complementario de protección creado por el [Reglamento (CE) n.º 469/2009 del Parlamento Europeo y del Consejo ([6]). OP: sustitúyase la referencia por el nuevo instrumento cuando se adopte].

([6]) Reglamento (CE) n.º 469/2009 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de mayo de 2009, relativo al certificado complementario de protección para los medicamentos (DO L 152 de 16.6.2009, p. 10).

(27) Determinados datos y documentos que suelen tener que presentarse con la solicitud de autorización de comercialización no deben exigirse si un medicamento es un medicamento genérico o un medicamento biológico similar (biosimilar) que está autorizado o ha sido autorizado en la Unión. Tanto los medicamentos genéricos como los biosimilares son importantes para garantizar el acceso a los medicamentos de una población más amplia de pacientes ***a precios más asequibles*** y crear un mercado interior competitivo. En una declaración conjunta de los Estados miembros, las autoridades de los Estados miembros confirmaron que la experiencia con medicamentos biosimilares aprobados en los últimos quince años ha demostrado que, en términos de eficacia, seguridad e inmunogenicidad, son comparables a su medicamento de referencia y, por lo tanto, son intercambiables y pueden utilizarse en lugar de su medicamento de referencia (o viceversa) o sustituirse por otro biosimilar del mismo medicamento de referencia. **[Enm. 21]**

(28) La experiencia demuestra que conviene concretar los casos en que, con vistas a la autorización de un medicamento esencialmente similar a un medicamento autorizado, sea innecesario facilitar los resultados de las pruebas toxicológicas y farmacológicas o de los estudios clínicos, sin dejar de velar por que no se desfavorezca a las empresas innovadoras. Para estas categorías específicas de medicamentos, un procedimiento abreviado permite a los solicitantes basarse en datos presentados por solicitantes anteriores y, por lo tanto, presentar solo cierta documentación específica.

(29) En el caso de los medicamentos genéricos, solo debe demostrarse la equivalencia del medicamento genérico con el medicamento de referencia. En el caso de los medicamentos biológicos, solo se facilitan a las autoridades competentes los resultados de las pruebas y los estudios de comparabilidad. En el caso de los medicamentos híbridos, es decir, en los casos en que el medicamento no se ajuste a la definición de medicamento genérico o tenga cambios en la dosis, la forma farmacéutica, la vía de administración o las indicaciones terapéuticas, en comparación con el medicamento de referencia, los resultados de las pruebas no clínicas o los estudios clínicos adecuados se facilitarán en la medida necesaria para establecer un puente científico con los datos en los que se basa la autorización de comercialización del medicamento de referencia. Lo mismo se aplica a los biohíbridos, es decir, cuando un medicamento biosimilar presenta cambios en la dosis, la forma farmacéutica, la vía de administración o las indicaciones terapéuticas, en comparación con el medicamento biológico de referencia. En estas dos últimas situaciones, el puente científico establece que las propiedades de la sustancia activa del medicamento híbrido no difieren significativamente en términos de seguridad o eficacia. En caso de que existan diferencias significativas en relación con dichas propiedades, el solicitante deberá presentar una solicitud completa.

(30) La toma de decisiones reguladoras sobre el desarrollo, la autorización y la supervisión de medicamentos puede apoyarse mediante el acceso a datos sanitarios, incluidos los datos del mundo real, cuando proceda, es decir, los datos sanitarios generados fuera de los estudios clínicos, y su análisis. Las autoridades competentes deben poder utilizar dichos datos, también a través de la infraestructura interoperable del Espacio Europeo de Datos Sanitarios. ***Los datos generados mediante métodos in silico, como la modelización y simulación computacionales, la modelización molecular, la modelización mecánica, el gemelo digital y la inteligencia artificial, cuando proceda, podrían también utilizarse para apoyar la toma de decisiones reguladoras.*** **[Enm. 22]**

(31) La Directiva 2010/63/UE del Parlamento Europeo y del Consejo ([7]) establece disposiciones relativas a la protección de los animales utilizados para fines científicos sobre la base de los principios de reemplazo, reducción y refinamiento. Cualquier estudio que implique la utilización de animales y aporte información esencial sobre la calidad, la seguridad y la eficacia de un medicamento debe tener en cuenta dichos principios de reemplazo, reducción y refinamiento aplicables al cuidado y la utilización de animales vivos con fines científicos, y debe ***utilizarse únicamente cuando sea necesario y*** optimizarse a fin de hacer posible obtener los resultados más satisfactorios utilizando el menor número de animales***. El solicitante de la autorización de comercialización no debe llevar a cabo ensayos con animales cuando se disponga de métodos de ensayo sin animales científicamente satisfactorios. Cuando no se disponga de métodos de ensayo sin animales científicamente satisfactorios, los solicitantes que utilicen ensayos con animales deben velar por que, en relación con cualquier estudio con animales realizado para fundamentar la solicitud, se haya aplicado el principio de reemplazo, reducción y refinamiento de los ensayos con animales para fines científicos***. Los procedimientos de dichos ensayos deben estar concebidos de modo que eviten causar dolor, sufrimiento, angustia o daño duraderos a los animales y deben seguir las directrices disponibles de la EMA y de la ICH. En particular, el solicitante de la autorización de comercialización y el titular de dicha autorización deben tener en cuenta los principios establecidos en la Directiva 2010/63/UE, incluido, en la medida de lo posible, el uso de metodologías del nuevo enfoque en lugar de los ensayos con animales. Entre estas metodologías pueden figurar: los modelos in vitro, como los sistemas microfisiológicos, incluidos los órganos en chip, los modelos de cultivos celulares (2D y 3D), los organoides y los modelos basados en células madre humanas; las herramientas in silico o ***la agrupación y*** las extrapolaciones***, los modelos de huevos acuáticos y las especies de invertebrados***. **[Enm. 23]**

([7]) Directiva 2010/63/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 22 de septiembre de 2010, relativa a la protección de los animales utilizados para fines científicos (DO L 276 de 20.10.2010, p. 33).

(32) Deben establecerse procedimientos para facilitar los ensayos conjuntos con animales, siempre que sea posible, a fin de evitar ~~la duplicación innecesaria de~~ los ensayos ***innecesarios*** con animales vivos regulados por la Directiva 2010/63/UE. Los solicitantes de autorizaciones de comercialización y los titulares de dichas autorizaciones deben hacer todo lo posible por reutilizar los resultados de los estudios con animales y por hacer públicos los resultados de estos estudios. En el caso de las solicitudes abreviadas, los solicitantes de autorizaciones de comercialización deben remitirse a los estudios pertinentes realizados para el medicamento de referencia. **[Enm. 24]**

(33) Con respecto a los ensayos clínicos, en particular los realizados fuera de la Unión, sobre medicamentos que vayan a autorizarse en la Unión, en el momento de evaluar la solicitud de autorización de comercialización se verificará si en la realización de dichos ensayos se respetaron los principios de buena práctica clínica y los requisitos éticos equivalentes a los establecidos en el Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo ([8]).

(34) En determinadas circunstancias, existe la posibilidad de conceder autorizaciones de comercialización, sujetas a obligaciones o condiciones específicas, con carácter condicional o en circunstancias excepcionales. La legislación debe permitir, en circunstancias similares, que los medicamentos con una autorización de comercialización estándar para nuevas indicaciones terapéuticas se autoricen con carácter condicional o en circunstancias excepcionales. Los medicamentos autorizados con carácter condicional o en circunstancias excepcionales deben, en principio, cumplir los requisitos de una autorización de comercialización estándar, salvo en condiciones o casos excepcionales específicos indicados en la autorización de comercialización condicional o excepcional pertinente, y estarán sujetos a una revisión específica del cumplimiento de las condiciones u obligaciones específicas impuestas. Los motivos de denegación de una autorización de comercialización deben aplicarse mutatis mutandis en tales casos.

(34 bis) Cuando la evaluación del riesgo para el medio ambiente esté incompleta o no esté suficientemente fundamentada para un medicamento autorizado antes del 30 de octubre de 2005, debe existir la posibilidad de revocar la autorización nacional de comercialización. No obstante, antes de tomar una decisión sobre la revocación esta debe considerarse debidamente para evitar restringir el acceso de los pacientes a dichos medicamentos. **[Enm. 25]**

(35) A excepción de los medicamentos sujetos al procedimiento centralizado de autorización establecido por el [Reglamento (UE) n.º 726/2004 revisado], son las autoridades competentes de los Estados Miembros quienes deben conceder las autorizaciones de comercialización de los medicamentos. A fin de evitar cargas administrativas y financieras innecesarias para los solicitantes y las autoridades competentes, la evaluación detallada y en profundidad de la solicitud de autorización de un medicamento solo debe realizarse una vez. Por tanto, conviene establecer procedimientos especiales para el reconocimiento mutuo de las autorizaciones nacionales. Además, debe ser posible presentar la misma solicitud en paralelo en varios Estados miembros a efectos de una evaluación común bajo la dirección de uno de los Estados miembros de que se trate.

(36) Por otra parte, deben establecerse normas en el marco de dichos procedimientos para resolver sin demora indebida los desacuerdos entre autoridades competentes en un grupo de coordinación de los procedimientos de reconocimiento mutuo y descentralizados de medicamentos («el grupo de coordinación»). En caso de discrepancias entre Estados miembros acerca de la calidad, seguridad o eficacia de un medicamento, debe llevarse a cabo a nivel de la Unión una evaluación científica de la cuestión, que conduzca a una decisión única sobre los puntos litigiosos, vinculante para los Estados miembros interesados. Tal decisión debe adoptarse siguiendo un procedimiento rápido que garantice una estrecha colaboración entre la Comisión y los Estados miembros.

(37) En determinados casos de desacuerdo importante que no puede resolverse, el caso debe elevarse y someterse a un dictamen científico de la Agencia, que se aplica a continuación mediante una Decisión de la Comisión.

(38) Para proteger mejor la salud pública y evitar la duplicidad innecesaria de esfuerzos mientras se estudien las solicitudes de autorización de comercialización de los medicamentos, los Estados miembros deben preparar de forma sistemática informes de evaluación respecto de todos los medicamentos que hayan autorizado, e intercambiar dichos informes previa solicitud. Además, cualquier Estado miembro debe poder suspender el estudio de una solicitud de autorización de comercialización de un medicamento que esté tramitándose en otro Estado miembro con vistas al reconocimiento de la decisión que adopte este último Estado miembro.

([8]) Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE (DO L 158 de 27.5.2014, p. 1).

(39) En aras de un acceso lo más amplio posible a los medicamentos, un Estado miembro que tenga interés en recibir acceso a un medicamento concreto objeto de autorización a través de los procedimientos descentralizados y de reconocimiento mutuo debe poder optar por dicho procedimiento.

(40) Para conseguir una mayor disponibilidad de medicamentos, sobre todo en los mercados de menor tamaño, cuando un solicitante no solicite una autorización para un medicamento en el contexto del procedimiento de reconocimiento mutuo en un Estado miembro determinado, dicho Estado miembro debe poder autorizar, por motivos justificados de salud pública, la comercialización del citado medicamento.

(41) En cuanto a los medicamentos genéricos, los solicitantes de autorización de comercialización cuyo medicamento de referencia haya obtenido una autorización de comercialización mediante el procedimiento centralizado deben poder elegir uno de los dos procedimientos, bajo determinadas condiciones. Del mismo modo, se debe seguir pudiendo optar por el procedimiento de reconocimiento mutuo o el descentralizado en el caso de determinados medicamentos, incluso si constituyen innovaciones terapéuticas o aportan un beneficio a la sociedad o a los pacientes. Dado que los medicamentos genéricos representan una parte importante del mercado de medicamentos, debe facilitarse su acceso al mercado de la Unión a la luz de la experiencia adquirida, por lo que deben simplificarse aún más los procedimientos para incluir a otros Estados miembros interesados en dicho procedimiento.

(42) La simplificación de los procedimientos no debe repercutir en las normas ni en la calidad de la evaluación científica de los medicamentos para garantizar su calidad, seguridad y eficacia, por lo que debe mantenerse el período de evaluación científica. Sin embargo, se prevé la reducción del período global para el procedimiento de autorización de comercialización de 210 a 180 días.

(43) Los Estados miembros deben garantizar una financiación adecuada de las autoridades competentes para llevar a cabo sus tareas con arreglo a la presente Directiva y al [Reglamento (UE) n.º 726/2004 revisado]. Además, los Estados miembros deben garantizar que las autoridades competentes asignen recursos adecuados a efectos de su contribución al trabajo de la Agencia, teniendo en cuenta la remuneración basada en los costes que reciben de la Agencia.

(44) Por lo que se refiere al acceso a los medicamentos, las modificaciones anteriores de la legislación farmacéutica de la Unión han abordado esta cuestión estableciendo una evaluación acelerada de las solicitudes de autorización de comercialización o permitiendo la autorización condicional de comercialización de medicamentos para necesidades médicas no satisfechas. Si bien estas medidas aceleraron la autorización de terapias innovadoras y prometedoras ***en algunos ámbitos***, ***hay algunas prioridades de salud pública que siguen sin atender y*** estos medicamentos no siempre llegan al paciente y los pacientes de la Unión siguen teniendo distintos niveles de acceso a los medicamentos. El acceso de los pacientes a los medicamentos depende de muchos factores. Los titulares de autorizaciones de comercialización no están obligados a comercializar un medicamento en todos los Estados miembros; pueden optar por no comercializar sus medicamentos en uno o varios Estados miembros o retirarlos de ellos***, a menudo por razones comerciales***. Las políticas nacionales de fijación de precios y reembolsos, el tamaño de la población, la organización de los sistemas sanitarios y los procedimientos administrativos nacionales son otros factores que influyen en el lanzamiento al mercado y el acceso de los pacientes. ***Además, un entorno reglamentario complejo y la carga administrativa asociada pueden impedir que las pymes, los institutos de investigación y las instituciones académicas desarrollen tratamientos innovadores prometedores y que soliciten una autorización condicional de comercialización.*** **[Enm. 26]**

(44 bis) A fin de aumentar la disponibilidad de medicamentos y contribuir a reducir las desigualdades de acceso dentro de la Unión, los titulares de una autorización de comercialización de medicamentos deben presentar, previa petición, una solicitud de fijación de precios y reembolsos en los Estados miembros. **[Enm. 27]**

(45) Abordar el acceso desigual de los pacientes a los medicamentos y su asequibilidad se ha convertido en una prioridad clave de la Estrategia Farmacéutica para Europa, tal como también han destacado las Conclusiones del Consejo ([9]) y una Resolución del Parlamento Europeo ([10]). Los Estados miembros pidieron mecanismos e incentivos revisados para el desarrollo de medicamentos adaptados al nivel de las necesidades médicas no satisfechas, garantizando al mismo tiempo la sostenibilidad del sistema sanitario, el acceso de los pacientes y la disponibilidad de medicamentos asequibles en todos los Estados miembros. ***Supervisar y evaluar el acceso a los medicamentos en la Unión es importante para entender los resultados alcanzados gracias a los incentivos.*** **[Enm. 28]**

([9]) Conclusiones del Consejo sobre el refuerzo del equilibrio de los sistemas farmacéuticos en la Unión Europea y sus Estados miembros (DO C 269 de 23.7.2016, p. 31). Conclusiones del Consejo sobre el acceso a los medicamentos y a los productos sanitarios para una UE más fuerte y resiliente (2021/C 269 I/02).

([10]) Resolución del Parlamento Europeo, de 2 de marzo de 2017, sobre las opciones de la Unión para mejorar el acceso a los medicamentos [2016/2057 (INI)]; Resolución del Parlamento Europeo, de 17 de septiembre de 2020, sobre la escasez de medicamentos: cómo abordar un problema emergente [2020/2071 (INI)].

(46) El acceso también incluye la asequibilidad. A este respecto, la legislación farmacéutica de la Unión respeta la competencia de los Estados miembros en materia de fijación de precios y reembolsos. De forma complementaria, aspira a tener un impacto positivo en la asequibilidad y la sostenibilidad de los sistemas sanitarios con medidas que apoyen la competencia de los medicamentos genéricos y biosimilares. La competencia de los medicamentos genéricos y biosimilares también debería, a su vez, aumentar el acceso de los pacientes a los medicamentos.

(46 bis) Los Estados miembros aplican procedimientos y medidas diversos para la fijación de precios y el reembolso de los medicamentos. Estos procedimientos y medidas afectan significativamente al acceso a los medicamentos, especialmente en lo que se refiere a la velocidad de acceso. Del mismo modo, los Estados miembros aplican procedimientos y medidas específicos relativos al fomento de la competencia por parte de los medicamentos genéricos y biosimilares. Habida cuenta de las competencias de los Estados miembros, y reconociendo las disparidades que pueden observarse en el acceso a los medicamentos en toda la Unión, debe darse mayor prioridad al intercambio de mejores prácticas entre las autoridades nacionales competentes en este ámbito. A este respecto, la Comisión debe desempeñar un papel diferenciado a la hora de facilitar el intercambio de mejores prácticas. **[Enm. 29]**

(47) Para garantizar el diálogo entre todos los agentes del ciclo de vida de los medicamentos, el Comité Farmacéutico celebrará debates sobre cuestiones estratégicas relacionadas con la aplicación de las normas relativas a la prolongación de la protección normativa de datos ~~para el lanzamiento al mercado~~. La Comisión podrá invitar a los organismos responsables de la evaluación de las tecnologías sanitarias a que se refiere el Reglamento (UE) 2021/2282 o a los organismos nacionales responsables de la fijación de precios y reembolsos ~~que lo soliciten~~***, según proceda,*** a participar en las deliberaciones del Comité Farmacéutico. **[Enm. 30]**

(48) Aunque las decisiones sobre la fijación de precios y reembolsos son competencia de los Estados miembros, la Estrategia Farmacéutica para Europa anunció acciones para promover la cooperación de los Estados miembros a fin de mejorar la asequibilidad***. Si bien el precio pagado en un Estado miembro determinado refleja la preferencia de un sistema nacional de salud, incrementar la coordinación en materia de fijación de precios y contratación pública podría contribuir a un acceso a los medicamentos más equitativo y oportuno, también en el caso de los Estados miembros con menor poder adquisitivo. La Comisión puede prestar su apoyo a iniciativas tales como la Iniciativa Beneluxa sobre Política Farmacéutica y la Declaración de La Valeta***. La Comisión ha transformado el grupo de Autoridades Nacionales Competentes para la Fijación de Precios y el Reembolso (NCAPR) y los organismos públicos de asistencia sanitaria de un foro ad hoc en una plataforma de cooperación voluntaria continua con el objetivo de intercambiar información y mejores prácticas sobre las políticas de fijación de precios, pago y adquisición para mejorar la asequibilidad y la rentabilidad de los medicamentos y la sostenibilidad del sistema sanitario. La Comisión se ha comprometido a intensificar esta colaboración y a seguir contribuyendo al intercambio de información entre las autoridades nacionales, especialmente por lo que se refiere a la contratación pública en materia de medicamentos, sin dejar de respetar plenamente las competencias de los Estados miembros en este ámbito. La Comisión ***debe publicar orientaciones sobre la mejor manera de aplicar los criterios de «oferta económicamente más ventajosa» en la contratación pública, cuyo objetivo es garantizar la mejor relación calidad-precio en lugar de examinar únicamente los criterios del precio más bajo. La Comisión*** podrá invitar asimismo a los miembros de las NCAPR a participar en las deliberaciones del Comité Farmacéutico sobre temas que puedan repercutir en las políticas de fijación de precios o reembolsos, como el incentivo para el lanzamiento al mercado. ***La adquisición conjunta debe aspirar a no causar un perjuicio a los países que no participen en dicha adquisición en lo que respecta al acceso a los medicamentos.*** **[Enm. 31]**

(49) La adquisición conjunta, ya sea dentro de un país o entre países, puede mejorar el acceso, la asequibilidad y la seguridad del suministro de medicamentos, en particular para los países más pequeños. Los Estados miembros interesados en la adquisición conjunta de medicamentos pueden hacer uso de la Directiva 2014/24/UE ([11]), que establece los procedimientos de compra para los compradores públicos, el Acuerdo de Adquisición Conjunta ([12]) y la propuesta de Reglamento Financiero revisado ([13]). A petición de los Estados miembros, la Comisión podrá apoyar a los Estados miembros interesados mediante la facilitación de la coordinación para permitir el acceso de los pacientes de la Unión a los medicamentos, así como el intercambio de información, en particular en el caso de

([11]) Directiva 2014/24/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 26 de febrero de 2014, sobre contratación pública y por la que se deroga la Directiva 2004/18/CE (DO L 94 de 28.3.2014, p. 65).

([12]) Reglamento (UE) 2022/2371 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 23 de noviembre de 2022, sobre las amenazas transfronterizas graves para la salud y por el que se deroga la Decisión n.º 1082/2013/UE.

([13]) COM(2022) 223 final.

los medicamentos para enfermedades raras y crónicas. ***En caso de adquisición conjunta de medicamentos como contramedida médica en casos de amenazas transfronterizas graves para la salud, se aplicará el Reglamento (UE) 2022/2371 del Parlamento Europeo y del Consejo*** [14]**. [Enm. 32]**

(50) Es necesario establecer una definición basada en criterios de «necesidad médica no satisfecha» para incentivar el desarrollo de medicamentos en ámbitos terapéuticos insuficientemente atendidos en la actualidad. Para garantizar que el concepto de necesidad médica no satisfecha refleje los avances científicos y tecnológicos y los conocimientos actuales sobre enfermedades insuficientemente atendidas***, y que evite prórrogas de la protección de datos que no coincidan con este objetivo debido a una interpretación poco clara de lo que constituye una «necesidad médica no satisfecha»***, la Comisión debe especificar y actualizar mediante actos de ejecución, los criterios para un método satisfactorio de diagnóstico, prevención o tratamiento, «una morbilidad o mortalidad que se mantienen elevadas» y «una población de pacientes pertinente» tras la evaluación científica de la Agencia. La Agencia recabará la contribución de un amplio abanico de autoridades u organismos que intervienen a lo largo del ciclo de vida de los medicamentos en el marco del proceso de consulta establecido en virtud del [Reglamento (CE) ~~n.º 726/2004~~***n.º 726/2004*** revisado] y también tendrá en cuenta las iniciativas científicas a escala de la UE o entre Estados miembros relacionadas con el análisis de las necesidades médicas no satisfechas, la carga de morbimortalidad y el establecimiento de prioridades para la investigación y el desarrollo. ***La Agencia también debe recabar contribuciones de otras partes interesadas pertinentes, incluidas poblaciones de pacientes pertinentes.*** Los criterios de «necesidad médica no satisfecha» pueden ser utilizados posteriormente por los Estados miembros para determinar ámbitos terapéuticos específicos de interés***, pero no es necesario que tengan ningún efecto automático en las decisiones de los Estados miembros sobre la fijación de precios y el reembolso de medicamentos, que deben tener en cuenta factores distintos a los de la definición establecida en la presente Directiva, en particular la evaluación de las tecnologías sanitarias***. **[Enm. 33]**

(50 bis) El concepto de morbilidad en la definición de «necesidad médica no satisfecha» debe abarcar una multiplicidad de factores. Debe entenderse que la morbilidad incluye aspectos de la calidad de vida de los pacientes, una elevada carga de morbimortalidad y tratamiento y la incapacidad de llevar a cabo actividades cotidianas. Por lo tanto, la evaluación de la «necesidad médica no satisfecha» debe tener en cuenta datos pertinentes relativos a la experiencia de los pacientes. **[Enm. 34]**

(51) La inclusión de nuevas indicaciones terapéuticas en un medicamento autorizado contribuye al acceso de los pacientes a terapias adicionales y, por tanto, debe incentivarse.

(51 bis) Debe apoyarse la reorientación de medicamentos sin protección de patentes para desarrollar nuevas opciones terapéuticas, ya que puede permitir un mayor acceso de manera asequible y generar beneficios considerables a los pacientes. **[Enm. 35]**

(52) Para la solicitud inicial de autorización de comercialización de medicamentos que contengan un nuevo principio activo (sustancia activa), debe incentivarse la presentación de ensayos clínicos que incluyan como comparador un tratamiento existente basado en pruebas, con el fin de fomentar la generación de pruebas clínicas comparativas pertinentes y que, en consecuencia, puedan apoyar las evaluaciones posteriores de las tecnologías sanitarias y las decisiones sobre fijación de precios y reembolsos por parte de los Estados miembros. ***Las autoridades nacionales competentes y la Agencia deben promover, siempre que sea posible, el uso de estudios comparativos que comparen los nuevos principios activos con el tratamiento existente a la hora de ofrecer asesoramiento reglamentario antes de conceder la autorización de comercialización de medicamentos.*** **[Enm. 36]**

(53) El titular de una autorización de comercialización***, en el ámbito de sus responsabilidades,*** debe garantizar el suministro adecuado y continuo de un medicamento durante toda su vida útil~~, independientemente de que dicho medicamento esté cubierto por un incentivo para el suministro o no~~. **[Enm. 37]**

(54) Las microempresas, y las pequeñas y medianas empresas («pymes»), las entidades sin ánimo de lucro o las entidades con experiencia limitada en el sistema de la Unión deben beneficiarse de más tiempo para ~~comercializar~~***presentar una solicitud de fijación de precios y reembolso para*** un medicamento en los Estados miembros en los que la autorización de comercialización sea válida ~~a efectos de recibir una protección normativa de datos adicional~~***y cuando un Estado miembro la haya solicitado***. **[Enm. 38]**

(55) ~~Al aplicar las disposiciones sobre los incentivos para el lanzamiento al mercado,~~ Los titulares de autorizaciones de comercialización y los Estados miembros deben hacer todo lo posible para lograr un suministro mutuamente acordado de medicamentos de acuerdo con las necesidades del Estado miembro de que se trate, sin retrasar ni obstaculizar indebidamente el disfrute por la otra parte de los derechos que le confiere la presente Directiva. **[Enm. 39]**

---

[14] ***Reglamento (UE) 2022/2371 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 23 de noviembre de 2022, sobre las amenazas transfronterizas graves para la salud y por el que se deroga la Decisión n.º 1082/2013/UE (DO L 314 de 6.12.2022, p. 26).***

~~(56) Los Estados miembros tienen la posibilidad de renunciar a aplicar la condición de lanzamiento en su territorio a efectos de la prolongación del período de protección de los datos para el lanzamiento al mercado. Esto puede hacerse mediante una declaración de no oposición a prolongar el período de protección normativa de datos. Se espera que así suceda, en particular, en situaciones en las que el lanzamiento en un Estado miembro concreto sea materialmente imposible o porque existan razones especiales por las que un Estado miembro desee que el lanzamiento tenga lugar más tarde.~~ **[Enm. 40]**

(57) La ~~expedición de documentación de~~***solicitud de fijación de precios y reembolsos en*** los Estados miembros ~~relativa a la prolongación del período de protección de datos a efectos del suministro de medicamentos en todos los Estados miembros en los que es válida una autorización de comercialización, en particular la dispensa de las condiciones de dicha prolongación,~~ no afecta en ningún momento a las competencias de los Estados miembros en materia de suministro, fijación de precios de los medicamentos o su inclusión en el ámbito de aplicación de los sistemas nacionales de seguridad social. ~~Los Estados miembros no renuncian a la posibilidad de solicitar la liberación o el suministro del producto en cuestión en cualquier momento antes, durante o después de la prolongación del período de protección de los datos.~~ **[Enm. 41]**

(58) Una forma alternativa de demostrar el suministro se refiere a la inclusión de medicamentos en una lista positiva de medicamentos reconocidos por el sistema nacional de seguridad social de conformidad con la Directiva 89/105/CEE ***del Consejo*** ([15]). Las negociaciones conexas entre las empresas y el Estado miembro deben llevarse a cabo de buena fe***, y todas las partes deben respetar los plazos establecidos en la Directiva 89/105/EEC***. **[Enm. 42]**

(58 bis) La asistencia sanitaria transfronteriza es una vía importante para que los pacientes accedan a medicamentos que, de otro modo, podrían no estar disponibles para ellos. A fin de facilitar el acceso a los medicamentos, en especial en el caso de pequeñas poblaciones de pacientes, como ocurre con las enfermedades pediátricas o las enfermedades raras, a menudo en desventaja en lo que se refiere al acceso a medicamentos, o cuando la administración de un medicamento requiera competencias o infraestructuras especiales, debe apoyarse la plena aplicación de la Directiva 2011/24/UE del Parlamento Europeo y del Consejo ([16]). A este respecto, es importante considerar todas las vías alternativas para poner medicamentos a disposición de los pacientes. Por consiguiente, las autoridades competentes de los Estados miembros deben utilizar la NCAPR para intercambiar y compartir las mejores prácticas en relación con la aplicación de los acuerdos y negociaciones de acceso transfronterizo. **[Enm. 43]**

~~(59) Un Estado miembro que considere que no se han cumplido las condiciones de suministro en su territorio debe presentar una declaración motivada de incumplimiento, a más tardar durante el procedimiento de la modificación relacionada con la prestación del incentivo correspondiente del Comité Permanente de Medicamentos de Uso Humano.~~ **[Enm. 44]**

(60) La Comisión y los Estados miembros supervisarán continuamente todos los datos y aprendizajes de la aplicación del sistema de incentivos con el fin de mejorar, incluso mediante actos de ejecución, el modo en que se aplican estas disposiciones. La Comisión elaborará una lista de puntos de contacto nacionales a este respecto.

(61) Cuando una autoridad competente de la Unión***, con arreglo a las condiciones estipuladas en el Derecho de la Unión y en cumplimiento de los acuerdos internacionales,*** haya concedido una licencia obligatoria para hacer frente a una emergencia de salud pública, la protección normativa de datos, si sigue en vigor, puede entorpecer el uso efectivo de la licencia obligatoria, ya que impide la autorización de medicamentos genéricos y, por tanto, el acceso a los medicamentos necesarios para hacer frente a la crisis. Por este motivo, la protección de los datos y comercial debe suspenderse ~~cuando se haya expedido una licencia obligatoria para hacer frente a una emergencia de salud pública~~. Esta suspensión de la protección normativa de datos solo debe permitirse en relación con la licencia obligatoria concedida y su beneficiario. La suspensión debe cumplir el objetivo, el alcance territorial, la duración y el objeto de la licencia obligatoria concedida. **[Enm. 45]**

(62) La suspensión de la protección normativa de datos debe concederse únicamente durante el período de vigencia de la licencia obligatoria ***en los Estados miembros en los que se ha concedido la licencia obligatoria***. Una «suspensión» de la protección de los datos y comercial ~~en casos de emergencia de salud pública~~***de conformidad con una licencia obligatoria concedida por una autoridad competente de la Unión en las condiciones estipuladas en el Derecho de***

([15]) ***Directiva 89/105/CEE del Consejo, de 21 de diciembre de 1988, relativa a la transparencia de las medidas que regulan la fijación de precios de los medicamentos para uso humano y su inclusión en el ámbito de los sistemas nacionales de seguro de enfermedad (DO L 40 de 11.2.1989, p. 8).***

([16]) ***Directiva 2011/24/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 9 de marzo de 2011, relativa a la aplicación de los derechos de los pacientes en la asistencia sanitaria transfronteriza (DO L 88 de 4.4.2011, p. 45).***

la Unión y en cumplimiento de los acuerdos internacionales significará que la protección de los datos y comercial no surtirá efecto alguno en relación con el licenciatario concreto de la licencia obligatoria mientras dicha licencia esté en vigor. Cuando finalice la licencia obligatoria, la protección de los datos y comercial volverán a tener efecto. La suspensión no debe dar lugar a una ampliación de la duración original. **[Enm. 46]**

(63) En la actualidad, los solicitantes de una autorización de comercialización de medicamentos genéricos, biosimilares, híbridos y biohíbridos pueden realizar estudios, ensayos y los consiguientes requisitos prácticos necesarios para obtener autorizaciones reglamentarias para dichos medicamentos durante el período de protección de la patente o del certificado complementario de protección (CCP) del medicamento de referencia, sin que ello se considere una violación de la patente o del CCP. Sin embargo, la aplicación de esta exención limitada está fragmentada en toda la Unión y se considera necesario, para facilitar la entrada en el mercado de medicamentos genéricos, biosimilares, híbridos y biohíbridos que se basan en un medicamento de referencia, aclarar su ámbito de aplicación a fin de garantizar una aplicación armonizada en todos los Estados miembros, tanto en términos de los beneficiarios como de las actividades contempladas. La exención debe limitarse a la realización de estudios y ensayos y otras actividades necesarias para el proceso de aprobación reglamentaria, la evaluación de las tecnologías sanitarias y la solicitud de reembolso, aunque ello pueda requerir cantidades sustanciales de producción de ensayos para demostrar la fiabilidad de la fabricación. Durante el período de protección de la patente o del CCP del medicamento de referencia, no se puede realizar ningún uso comercial de los medicamentos finales resultantes obtenidos a efectos del proceso de aprobación reglamentaria.

(64) Esto permitirá ***que se den todos los pasos necesarios para apoyar un acceso a tiempo a medicamentos genéricos***, entre ~~otras cosas~~***ellos***, realizar estudios que sean de utilidad para la fijación de precios y reembolsos, así como para la fabricación o adquisición de sustancias activas protegidas por patentes con el fin de solicitar autorizaciones de comercialización durante ese período, de manera que se contribuya a que los medicamentos ***entren oportunamente en el mercado, y en particular que los medicamentos*** genéricos y biosimilares entren en el mercado desde el primer día en que se haya perdido la cobertura de la patente o del CCP. **[Enm. 47]**

(65) ***La disponibilidad oportuna de medicamentos genéricos y biosimilares fue destacada como prioridad en las Conclusiones del Consejo sobre el refuerzo del equilibrio de los sistemas farmacéuticos en la Unión Europea y sus Estados miembros*** [17]***, en las Conclusiones del Consejo sobre el acceso a los medicamentos y a los productos sanitarios para una UE más fuerte y resiliente*** [18] ***y en la Resolución del Parlamento Europeo, de 2 de marzo de 2017, sobre las opciones de la UE para mejorar el acceso a los medicamentos*** [19]**.** Las autoridades competentes deben denegar la validación de una solicitud de autorización de comercialización relativa a los datos de un medicamento de referencia únicamente por los motivos establecidos en la presente Directiva. Otro tanto ocurre con cualquier decisión de conceder, modificar, suspender, restringir o revocar la autorización de comercialización. Las autoridades competentes no pueden basar su decisión en ningún otro motivo. En particular, dichas decisiones no pueden basarse en el estado de la patente o del CCP del medicamento de referencia. ***Procede, por tanto, prohibir explícitamente esta práctica.*** **[Enm. 48]**

(65 bis) El enfoque «Una sola salud» es necesario para hacer frente a la resistencia a los antimicrobianos, una de las amenazas sanitarias actuales más significativas. Se calcula que más de 35 000 personas en la Unión/Espacio Económico Europeo y más de 1,2 millones de personas en todo el mundo mueren cada año como consecuencia directa de una infección debida a bacterias resistentes a los antibióticos [20]***. Se requieren altos niveles de cooperación entre sectores y a escala mundial. La presente Directiva plantea una actuación coordinada para garantizar la prevención y la minimización de los riesgos ambientales a lo largo de toda la cadena de suministro, el uso y la eliminación, la sensibilización entre los pacientes, consumidores y profesionales sanitarios, y un uso prudente y responsable de los antimicrobianos.*** **[Enm. 49]**

(66) A fin de abordar el reto de la resistencia a los antimicrobianos, estos deben envasarse en cantidades adecuadas para el ciclo terapéutico pertinente para dicho producto***, dispensándose también, cuando sea posible, por unidades***, y las normas nacionales sobre antimicrobianos sujetos a receta médica deben garantizar que se dispensen de forma que se corresponda con las cantidades descritas en la receta médica. ***La dispensación del número exacto de unidades necesarias podría ayudar a atajar la resistencia a los antimicrobianos y a reducir el impacto para el medio ambiente.*** **[Enm. 50]**

---

[17] ***DO C 269 de 23.7.2016, p. 31.***

[18] ***DO C 269 I de 7.7.2021, p. 3.***

[19] ***DO C 263 de 25.7.2018, p. 4.***

[20] ***Murray, C.J.L., Ikuta, K.S., Sharara, F., et al. «Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis» («Carga mundial de la resistencia bacteriana a los antimicrobianos en 2019: un análisis sistemático»), Lancet, vol. 399, n.º 10325, pp. 629-655.***

(67) El suministro de información a los profesionales de la salud y a los pacientes sobre el uso, el almacenamiento y la eliminación adecuados de antimicrobianos es una responsabilidad conjunta de los titulares de autorizaciones de comercialización y de los Estados miembros~~, que~~. ***Los Estados miembros*** deben garantizar un sistema de recogida ***y eliminación*** adecuado para todos los medicamentos. **[Enm. 51]**

(67 bis) Los farmacéuticos y otros profesionales sanitarios deben desempeñar un papel en la gestión de los antimicrobianos, incluido el asesoramiento sobre el uso prudente de antibióticos y otros antimicrobianos, así como su correcta eliminación. **[Enm. 52]**

(68) Aunque esta Directiva restringe el uso de antimicrobianos al establecer ~~determinadas categorías de~~***los antibióticos y los*** antimicrobianos ***respecto a los cuales se ha identificado la existencia de un riesgo de resistencia que están*** sujetos a receta médica, debido a la creciente resistencia a los antimicrobianos en la Unión, las autoridades competentes de los Estados miembros deben considerar ~~otras~~***diversas*** medidas, ~~por ejemplo~~***entre ellas***, la ampliación del estado de prescripción de los antimicrobianos***, la restricción del uso de ciertos antimicrobianos a su uso en hospitales, la formación obligatoria de los profesionales sanitarios en lo que respecta al impacto ambiental del uso de medicamentos y la gestión del uso de antimicrobianos,*** o el uso obligatorio de pruebas de diagnóstico antes de la prescripción. ***Los Estados miembros también deben velar por que se adopten medidas para proteger la prescripción de antibióticos frente a la influencia de cualquier forma de incentivo económico proporcionado directa o indirectamente a las personas que prescriben medicamentos, habida cuenta de los riesgos asociados a la resistencia a los antimicrobianos y para evitar riesgos para el medio ambiente, en consonancia con el enfoque estratégico de la Unión Europea en materia de productos farmacéuticos en el medio ambiente. Además, el uso combinado de varios principios activos antimicrobianos puede representar un riesgo específico en lo que se refiere al desarrollo de resistencia a los antimicrobianos. Por consiguiente, dicho uso combinado solo debe prescribirse en situaciones excepcionales en las que la relación beneficio-riesgo de la combinación sea favorable.*** Las autoridades competentes de los Estados miembros ***deben fomentar la disponibilidad de pruebas de diagnóstico rápido en los Estados miembros y*** deben considerar estas medidas adicionales en función del nivel de resistencia a los antimicrobianos que exista en su territorio y de las necesidades de los pacientes. **[Enm. 53]**

(69) La contaminación de aguas y suelos con residuos farmacéuticos es un problema medioambiental emergente, y existen pruebas científicas de que la presencia de esas sustancias en el medio ambiente derivada de su fabricación, uso y eliminación supone un riesgo para el medio ambiente y la salud pública. La evaluación de la legislación mostró que es necesario reforzar las medidas existentes para reducir el impacto del ciclo de vida de los medicamentos en el medio ambiente y la salud pública. Las medidas en virtud ~~del~~***de la*** presente ~~Reglamento~~ ***Directiva*** complementan la principal legislación medioambiental, en particular la Directiva marco sobre el agua (2000/60/CE ([21])), la Directiva sobre normas de calidad ambiental (2008/105/CE ([22])), la Directiva sobre aguas subterráneas (2006/118/CE ([23])), la Directiva sobre el tratamiento de aguas residuales urbanas (91/271/CEE ([24])), la Directiva relativa a la calidad de las aguas destinadas al consumo humano (2020/2184 ([25])) y la Directiva sobre las emisiones industriales (2010/75/UE ([26])) ***y la Directiva marco sobre residuos (2008/98/CE*** ([27])). **[Enm. 54]**

(69 bis) Las emisiones de principios activos durante la fabricación pueden suponer una amenaza para el medio ambiente y la salud pública. Por consiguiente, deben evaluarse y abordarse los riesgos para el medio ambiente durante todo el ciclo de vida de los medicamentos, desde la fabricación, pasando por el uso, y hasta la eliminación. **[Enm. 55]**

(69 ter) El envasado unitario de medicamentos, en particular en farmacias hospitalarias, para las cuales dichos medicamentos se envasan y distribuyen a granel, podría dar lugar a una disminución de los materiales de envasado utilizados y contribuir así a reducir la huella ambiental de los medicamentos, incluidos sus residuos.

([21]) Directiva 2000/60/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 23 de octubre de 2000, por la que se establece un marco comunitario de actuación en el ámbito de la política de aguas (DO L 327 de 22.12.2000, p. 1).

([22]) Directiva 2008/105/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 2008, relativa a las normas de calidad ambiental en el ámbito de la política de aguas, por la que se modifican y derogan ulteriormente las Directivas 82/176/CEE, 83/513/CEE, 84/156/CEE, 84/491/CEE y 86/280/CEE del Consejo, y por la que se modifica la Directiva 2000/60/CE (DO L 348 de 24.12.2008, p. 84).

([23]) Directiva 2006/118/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de diciembre de 2006, relativa a la protección de las aguas subterráneas contra la contaminación y el deterioro (DO L 372 de 27.12.2006, p. 19).

([24]) Directiva 91/271/CEE del Consejo, de 21 de mayo de 1991, sobre el tratamiento de las aguas residuales urbanas (DO L 135 de 30.5.1991, p. 40).

([25]) Directiva (UE) 2020/2184 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 2020, relativa a la calidad de las aguas destinadas al consumo humano, versión consolidada (DO L 435 de 23.12.2020, p. 1).

([26]) Directiva 2010/75/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 24 de noviembre de 2010, sobre las emisiones industriales (prevención y control integrados de la contaminación) (versión refundida) (DO L 334 de 17.12.2010, p. 17).

([27]) ***Directiva 2008/98/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 19 de noviembre de 2008, sobre los residuos y por la que se derogan determinadas directivas (DO L 312 de 22.11.2008, p. 3).***

También puede contribuir a mitigar la escasez de medicamentos y la resistencia a los antimicrobianos. El uso de dosis únicas que contengan toda la información necesaria en medio hospitalario podría representar también una mejora en cuanto al riesgo de errores en la administración y, por ende, aumentar la protección de los pacientes. Los Estados miembros deben fomentar el uso de blísteres cortados previamente en dosis unitarias en medio hospitalario y, progresivamente, en las farmacias abiertas al público, en caso necesario. **[Enm. 56]**

(69c) El uso de productos farmacéuticos en medicamentos de uso humano y veterinarios, incluidos antimicrobianos, ha hecho que en los últimos veinte años se haya incrementado su concentración en numerosos depósitos naturales, como por ejemplo suelos, sedimentos y masas de agua, y es posible que su concentración en el medio ambiente crezca a medida que aumente y envejezca la población. El vertido de productos farmacéuticos en el medio ambiente no solo puede perjudicar a los ecosistemas y a la fauna silvestre, sino que también puede socavar la eficacia de esos mismos productos farmacéuticos. La estabilidad química y metabólica de determinados productos farmacéuticos implica que hasta el 90 % de sus principios activos se liberan al medio ambiente en su forma original tras su uso. **[Enm. 57]**

(70) Las solicitudes de autorización de comercialización de medicamentos en la Unión deben incluir una evaluación de los riesgos para el medio ambiente y medidas de mitigación del riesgo. Si el solicitante no presenta una evaluación del riesgo para el medio ambiente completa o suficientemente fundamentada o no propone medidas de mitigación del riesgo para abordar suficientemente los riesgos detectados en dicha evaluación, debe denegarse la autorización de comercialización. La evaluación del riesgo para el medio ambiente debe actualizarse cuando se disponga de nuevos datos o conocimientos sobre los riesgos pertinentes.

(70 bis) En situaciones excepcionales en las que la evaluación del riesgo para el medio ambiente esté incompleta por falta de datos y el titular de la autorización de comercialización pueda justificar y fundamentar debidamente tal falta, debe ser posible aún, por razón de interés para la salud pública, que el medicamento se comercialice con determinadas condiciones y obligaciones posteriores a la autorización. Cuando un medicamento haya sido autorizado y la evaluación del riesgo para el medio ambiente esté incompleta por falta de datos, el titular de la autorización de comercialización debe presentar dicha evaluación completada en el plazo acordado con las autoridades y cumplir cualquier otra obligación posterior a la autorización. **[Enm. 58]**

(71) Los solicitantes de autorizaciones de comercialización deben tener en cuenta los procedimientos de evaluación del riesgo para el medio ambiente de otros marcos jurídicos de la UE que puedan aplicarse a las sustancias químicas que dependen de su uso. Además de este Reglamento, existen otros cuatro marcos principales: i) productos químicos industriales [REACH, Reglamento (CE) n.º 1907/2006]; ii) biocidas [Reglamento (UE) n.º 528/2012]; iii) plaguicidas [Reglamento (CE) n.º 1107/2009]; y iv) medicamentos veterinarios [Reglamento (UE) 2019/6]. Como parte del Pacto Verde, la Comisión ha propuesto un enfoque de «una sustancia, una evaluación» para las sustancias químicas ([28]), con el fin de aumentar la eficiencia del sistema de registro y reducir los costes y los ensayos innecesarios con animales. ***La evaluación del riesgo para el medio ambiente cubre los riesgos asociados a la producción. El cumplimiento de la legislación pertinente de la Unión y de los Estados miembros en términos de protección del medio ambiente en la fase de fabricación debe considerarse, en general, una medida pertinente de reducción del riesgo en términos de producción. Lo mismo ocurre con la producción en terceros países con un nivel de protección medioambiental equivalente al de la Unión. Unos productos farmacéuticos más respetuosos con el medio ambiente contribuirían positivamente a la salud humana.*** **[Enm. 59]**

(72) Las emisiones y los vertidos de antimicrobianos al medio ambiente procedentes de los centros de fabricación pueden dar lugar a resistencia a los antimicrobianos, lo que constituye una preocupación mundial independientemente de dónde se produzcan. Por lo tanto, el ámbito de aplicación de la evaluación del riesgo para el medio ambiente debe ampliarse para cubrir el riesgo de selección de la resistencia a los antimicrobianos durante todo el ciclo de vida de los antimicrobianos, incluida la fabricación. ***En la fecha de adopción de la presente Directiva, a efectos de la evaluación del riesgo para el medio ambiente, no existe un método científicamente acordado para medir la resistencia a los antimicrobianos distinto al de la resistencia a los antibióticos. Por consiguiente, la Comisión debe publicar, previa consulta a la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), al Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades (ECDC) y a la Agencia Europea de Medio Ambiente (AEMA), directrices sobre cómo llevar a cabo evaluaciones del riesgo de selección de la resistencia a los antimicrobianos para microbios distintos de las bacterias.*** **[Enm. 60]**

(73) La propuesta también incluye disposiciones para un enfoque basado en el riesgo en relación con las obligaciones en materia de evaluación del riesgo para el medio ambiente que atañen a aquellos que se convirtieron en titulares de autorizaciones de comercialización antes de octubre de 2005 y la creación de un sistema de monografías sobre la evaluación del riesgo para el medio ambiente para las sustancias activas. Este sistema de monografías sobre la evaluación del riesgo para el medio ambiente debe estar a disposición de los solicitantes para su uso cuando lleven a cabo una evaluación para una nueva solicitud.

([28]) Comunicación de la Comisión al Parlamento Europeo, al Consejo Europeo, al Consejo, al Comité Económico y Social Europeo y al Comité de las Regiones, «El Pacto Verde Europeo», Bruselas (2019), COM(2019) 640 final.

(74) En el caso de los medicamentos autorizados antes de octubre de 2005, sin evaluación del riesgo para el medio ambiente, deben introducirse disposiciones específicas para establecer un programa de priorización basado en el riesgo para la presentación o actualización de la evaluación del riesgo para el medio ambiente por parte de los titulares de autorizaciones de comercialización.

(74 bis) De conformidad con el Convenio de Aarhus sobre el acceso a la información, la participación del público en la toma de decisiones y el acceso a la justicia en materia de medio ambiente ([29]), el público tiene derecho a obtener información sobre cuestiones medioambientales, incluida la evaluación del riesgo para el medio ambiente de un producto farmacéutico. **[Enm. 61]**

(75) Chipre, Irlanda, Malta e Irlanda del Norte han sido tradicionalmente dependientes del suministro de medicamentos desde o a través de otras partes del Reino Unido distintas de Irlanda del Norte. A raíz de la retirada del Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte de la Unión Europea y de la Comunidad Europea de la Energía Atómica, para evitar la escasez de medicamentos y, en última instancia, garantizar un nivel elevado de protección de la salud pública, deben incluirse excepciones específicas en la presente Directiva en relación con los medicamentos suministrados a Chipre, Irlanda, Malta e Irlanda del Norte desde o a través de otras partes del Reino Unido distintas de Irlanda del Norte. Con el fin de garantizar la aplicación uniforme del Derecho de la Unión en los Estados miembros, las excepciones aplicables en Chipre, Irlanda y Malta deben ser solo de carácter temporal.

(76) Para garantizar que todos los niños de la Unión tengan acceso a los productos específicamente autorizados para uso pediátrico, cuando un plan de investigación pediátrica aprobado haya conducido a la autorización de una indicación pediátrica de un medicamento ya comercializado para otras indicaciones terapéuticas, el titular de la autorización de comercialización debe estar obligado a comercializarlo en los mismos mercados en un plazo de dos años a partir de la fecha de aprobación de tal indicación.

(77) En interés de la salud pública, es preciso garantizar la disponibilidad permanente de medicamentos seguros y eficaces autorizados para indicaciones pediátricas. Por lo tanto, cuando el titular de una autorización de comercialización vaya a retirar del mercado un medicamento de este tipo, deben existir medidas para que la población pediátrica pueda seguir teniendo acceso al medicamento de que se trate. Para ello, debe informarse a la Agencia con antelación suficiente de cualquier propósito de retirada, y esta lo hará público.

(78) A fin de evitar cargas administrativas y financieras innecesarias tanto para los titulares de las autorizaciones de comercialización como para las autoridades competentes, deben introducirse determinadas medidas de racionalización, en consonancia con el principio de «digital por defecto». Debe introducirse una solicitud electrónica de autorización de comercialización y de modificaciones de los términos de la autorización de comercialización.

(79) Como norma general, no deben elaborarse ni presentarse planes de gestión de riesgos para medicamentos genéricos y biosimilares, teniendo en cuenta que el medicamento de referencia dispone de un plan de este tipo, excepto en casos específicos, en los que debe facilitarse un plan de gestión de riesgos. Además, por regla general, la autorización de comercialización debe concederse por un período ilimitado; excepcionalmente, una renovación solo puede decidirse por motivos justificados relacionados con la seguridad del medicamento.

(80) En caso de riesgo para la salud pública, el titular de la autorización de comercialización o las autoridades competentes deben poder aplicar restricciones urgentes de seguridad o eficacia por iniciativa propia. En tal caso, cuando se inicie el procedimiento de arbitraje, debe evitarse cualquier duplicación de las evaluaciones.

(81) Para atender las necesidades de los pacientes, un número cada vez mayor de medicamentos innovadores se derivan o se combinan con otros productos que pueden fabricarse o someterse a prueba y regularse en virtud de más de un marco jurídico de la Unión. Del mismo modo, los mismos centros reciben cada vez más supervisiones de las autoridades establecidas en virtud de diferentes marcos jurídicos de la Unión. Para garantizar una producción y una supervisión seguras y eficientes de dichos productos y permitir un suministro adecuado a los pacientes, es importante garantizar la coherencia. La coherencia y una armonización suficiente solo pueden garantizarse mediante una cooperación adecuada en el desarrollo de las prácticas y los principios aplicados en virtud de los distintos marcos jurídicos de la Unión. Por consiguiente, debe incluirse una cooperación adecuada en varias disposiciones de la presente Directiva, como las relativas al asesoramiento en materia de clasificación, la supervisión o la elaboración de directrices.

([29]) ***DO L 124 de 17.5.2005, p. 4.***

(82) En el caso de los productos que combinan un medicamento y un producto sanitario, debe especificarse la aplicabilidad de los dos marcos reglamentarios respectivos y debe garantizarse la interacción adecuada entre los dos marcos reglamentarios aplicables. Lo mismo debe aplicarse a las combinaciones de medicamentos y productos distintos de productos sanitarios.

(83) Para garantizar que las autoridades competentes dispongan de toda la información necesaria para su evaluación en el caso de combinaciones integradas de un medicamento con un producto sanitario o de combinaciones de un medicamento con un producto distinto de un producto sanitario, el solicitante de la autorización de comercialización presentará datos que demuestren el uso seguro y eficaz de la combinación integrada del medicamento con el producto sanitario o de la combinación de un medicamento con el otro producto. La autoridad competente debe evaluar la relación beneficio-riesgo de la combinación integrada teniendo en cuenta la idoneidad del uso del medicamento junto con el producto sanitario o el otro producto.

(84) Para garantizar que las autoridades competentes dispongan de toda la información necesaria para efectuar la evaluación de los medicamentos de uso exclusivo con un producto sanitario (es decir, medicamentos presentados en un envase con un producto sanitario o que vayan a utilizarse con un producto sanitario mencionado en el resumen de características del producto), el solicitante de la autorización de comercialización presentará datos que demuestren el uso seguro y eficaz del medicamento teniendo en cuenta su uso con el producto sanitario. La autoridad competente debe evaluar la relación beneficio-riesgo del medicamento, teniendo también en cuenta el uso del medicamento con el producto sanitario.

(85) La Directiva también aclara que un producto sanitario que forme parte de una combinación integrada debe cumplir los requisitos generales de seguridad y funcionamiento establecidos en el anexo I del Reglamento (UE) 2017/745 del Parlamento Europeo y del Consejo ([30]). Un producto sanitario de uso exclusivo con un producto sanitario debe cumplir todos los requisitos establecidos en el Reglamento (UE) 2017/745. Un medicamento de uso exclusivo con un producto sanitario cuyo uso no sea accesorio al del producto sanitario deberá cumplir los requisitos de la presente Directiva y del [Reglamento (CE) n.º 726/2004 revisado] teniendo en cuenta su uso con el producto sanitario, sin perjuicio de los requisitos específicos establecidos en el Reglamento (UE) 2017/745.

(86) Para todos estos productos (combinaciones integradas de un medicamento y un producto sanitario, medicamentos de uso exclusivo con productos sanitarios y combinaciones de un medicamento con un producto distinto de un producto sanitario), la autoridad competente también debe poder pedir al solicitante de la autorización de comercialización que transmita toda la información adicional necesaria, y el solicitante de la autorización de comercialización debe estar obligado a presentar la información solicitada. En el caso de un medicamento de uso exclusivo con un producto sanitario cuyo uso no sea accesorio al del producto sanitario, el solicitante de la autorización de comercialización también presentará, a petición de la autoridad competente, cualquier información adicional relacionada con el producto sanitario, teniendo en cuenta su uso con el medicamento y que sea pertinente para el seguimiento posterior a la autorización del medicamento, sin perjuicio de los requisitos específicos del [Reglamento (CE) n.º 726/2004 revisado].

(87) En el caso de una combinación integrada de un medicamento con un producto sanitario y de las combinaciones de un medicamento con un producto distinto de un producto sanitario, el titular de la autorización de comercialización también debe asumir la responsabilidad general de todo el producto en términos de conformidad del medicamento con los requisitos de la presente Directiva y del [Reglamento (CE) n.º 726/2004 revisado] y debe garantizar la coordinación del flujo de información entre los sectores a lo largo del procedimiento de evaluación y del ciclo de vida del medicamento.

(88) Con el fin de garantizar la calidad, la seguridad y la eficacia del medicamento en todas las fases de fabricación y distribución, el titular de la autorización de comercialización será responsable, cuando sea necesario, de rastrear un principio activo, excipiente o cualquier otra sustancia que se haya utilizado en la fabricación del medicamento y que esté destinada a formar parte de este o que se espere que esté presente en este, por ejemplo, impurezas, productos de degradación o contaminantes.

([30]) Reglamento (UE) 2017/745 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 5 de abril de 2017, sobre los productos sanitarios, por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE, el Reglamento (CE) n.º 178/2002 y el Reglamento (CE) n.º 1223/2009 y por el que se derogan las Directivas 90/385/CEE y 93/42/CEE del Consejo (DO L 117 de 5.5.2017, p. 1).

(89) En interés de la salud pública, los titulares de autorizaciones de comercialización deben estar en disposición de garantizar la trazabilidad de cualquier sustancia utilizada, destinada a estar presente en un medicamento o con probabilidad de estarlo en todas las fases de fabricación y distribución, e identificar a cualquier persona física o jurídica que haya suministrado dichas sustancias. Por consiguiente, deben establecerse procedimientos y sistemas para proporcionar dicha información en caso de que sea necesaria con vistas a garantizar la calidad, la seguridad o la eficacia de los medicamentos.

(90) Se reconoce que el desarrollo de los productos farmacéuticos es un ámbito en el que la ciencia y la tecnología no dejan de avanzar. En las últimas décadas han surgido nuevas categorías de medicamentos, desde los medicamentos biológicos hasta los biosimilares o los medicamentos de terapia avanzada o, en el futuro, las fagoterapias. En algunos casos, estas categorías de productos pueden requerir normas adaptadas para tener plenamente en cuenta sus características específicas. Por esta razón, un marco jurídico con visión de futuro debe incluir disposiciones que permitan dichos marcos adaptados, sujetos a criterios estrictos y en virtud de una habilitación de la Comisión guiada por las aportaciones científicas de la Agencia Europea de Medicamentos.

(91) Las adaptaciones pueden implicar la adaptación, la mejora, la dispensa o el aplazamiento de requisitos con respecto a los medicamentos estándar. En particular, podrían incluir cambios en los requisitos aplicables a los expedientes de dichos medicamentos, la forma en que los solicitantes demuestran su calidad, seguridad y eficacia o los requisitos aplicables a los controles de fabricación adaptados y las prácticas correctas de fabricación, así como métodos de control adicionales antes y durante su administración y uso. No obstante, las adaptaciones no deben ir más allá de lo necesario para alcanzar el objetivo de adaptación a las características específicas.

(92) Con el fin de aumentar la preparación y la capacidad de respuesta frente a las amenazas para la salud, en particular la aparición de resistencia a los antimicrobianos, pueden ser pertinentes marcos adaptados para facilitar el cambio rápido de la composición de los antimicrobianos a fin de mantener su eficacia. El uso de plataformas establecidas permitiría una adaptación eficiente y oportuna de dichos medicamentos al contexto clínico.

(93) Para optimizar el uso de los recursos tanto para los solicitantes de una autorización de comercialización como para las autoridades competentes y evitar la duplicación de las evaluaciones de las sustancias activas químicas de los medicamentos***, incluidas las terapias celulares y génicas***, los solicitantes de una autorización de comercialización deben poder basarse en un certificado del archivo maestro de la sustancia activa o en una monografía de la Farmacopea Europea, en lugar de presentar los datos pertinentes como se exige de conformidad con el anexo II. La Agencia podrá conceder un certificado del archivo maestro de la sustancia activa cuando los datos pertinentes sobre la sustancia activa en cuestión no estén ya cubiertos por una monografía de la Farmacopea Europea o por otro certificado del archivo maestro de la sustancia activa. La Comisión debe estar facultada para establecer el procedimiento para la evaluación única de un archivo maestro de la sustancia activa. Para optimizar aún más el uso de los recursos, la Comisión debe estar facultada para permitir el uso de un sistema de certificación también para archivos maestros ~~de calidad~~ adicionales***, incluidos archivos maestros de calidad***, es decir, para sustancias activas distintas de las sustancias activas químicas, o para otras sustancias presentes o utilizadas en la fabricación de un medicamento, exigidas de conformidad con el anexo II, por ejemplo en el caso de nuevos excipientes, adyuvantes, ***materias primas, vectores virales y otros materiales de partida, medios de cultivo,*** precursores radiofarmacéuticos y sustancias activas intermedias, cuando la sustancia intermedia sea una sustancia activa química por sí misma o se utilice en conjunción con una sustancia biológica***, así como para las materias primas y los materiales de partida utilizados para la fabricación de terapias celulares y génicas***. **[Enm. 62]**

(94) Por motivos de salud pública y coherencia jurídica, y a fin de reducir la carga administrativa y aumentar la previsibilidad para los agentes económicos, las modificaciones introducidas en las autorizaciones de comercialización de cualquier tipo deben estar sujetas a normas armonizadas.

(95) Los términos de una autorización de comercialización de un medicamento pueden modificarse, una vez concedida. Si bien los elementos básicos de una modificación se establecen en la presente Directiva, la Comisión debe estar facultada para complementar estos elementos estableciendo otros elementos necesarios, adaptar el sistema a los avances científicos y tecnológicos, incluida la digitalización, y garantizar que se evite una carga administrativa innecesaria tanto para los titulares de la autorización de comercialización como para las autoridades competentes.

(96) Los avances científicos y tecnológicos en el análisis y la infraestructura de datos proporcionan un valioso apoyo al desarrollo, la autorización y el control de los medicamentos. La transformación digital ha afectado a la toma de decisiones reguladoras, haciéndola más basada en los datos y multiplicando las posibilidades de que las autoridades reguladoras accedan a las pruebas, a lo largo de todo el ciclo de vida de un medicamento. La presente Directiva

reconoce a las autoridades competentes de los Estados miembros la capacidad para acceder a los datos presentados y analizarlos, con independencia del solicitante o del titular de la autorización de comercialización. Sobre esta base, las autoridades competentes de los Estados miembros deben tomar la iniciativa de actualizar el resumen de las características del producto en caso de que los nuevos datos de eficacia o seguridad repercutan en la relación beneficio-riesgo de un medicamento.

(97) El acceso a los datos individuales de los pacientes procedentes de estudios clínicos en un formato estructurado que permita realizar análisis estadísticos es valioso para ayudar a los reguladores a comprender las pruebas presentadas y para fundamentar la toma de decisiones reguladoras sobre la relación beneficio-riesgo de un medicamento. La introducción de esta posibilidad en la legislación es importante para fomentar las evaluaciones de riesgos y beneficios basadas en datos en todas las fases del ciclo de vida de un medicamento. Por consiguiente, la presente Directiva faculta a las autoridades competentes de los Estados miembros para solicitar dichos datos como parte de la evaluación de las solicitudes de autorización iniciales y posteriores a la comercialización. Debido al carácter sensible de los datos sanitarios, las autoridades competentes deben proteger sus operaciones de tratamiento y garantizar que estas respetan los principios en materia de protección de datos de licitud, lealtad y transparencia, limitación de la finalidad, minimización de datos, exactitud, limitación del plazo de conservación, integridad y confidencialidad. Cuando sea necesario a los efectos de la presente Directiva proceder al tratamiento de datos personales, este debe realizarse de conformidad con el Derecho de la Unión sobre protección de datos personales. Cualquier tratamiento de datos personales en virtud de la presente Directiva debe llevarse a cabo de conformidad con los Reglamentos (UE) 2016/679 ([31]) y (UE) 2018/1725 ([32]) del Parlamento Europeo y del Consejo.

(98) Las normas de farmacovigilancia son necesarias a fin de proteger la salud pública para prevenir, detectar y evaluar las reacciones adversas a los medicamentos comercializados en la Unión, puesto que el perfil de seguridad completo de los medicamentos solo puede conocerse tras su comercialización.

(99) A fin de garantizar la seguridad de los medicamentos tras su comercialización, los sistemas de farmacovigilancia en la Unión deben adaptarse permanentemente al progreso científico y técnico.

(100) Es necesario tener en cuenta las modificaciones resultantes de la armonización internacional de las definiciones, la terminología y el desarrollo tecnológico en el ámbito de la farmacovigilancia.

(101) Con el uso creciente de las redes electrónicas para comunicar información sobre reacciones adversas a los medicamentos comercializados en la Unión se pretende hacer posible que las autoridades competentes compartan la información al mismo tiempo. ***A este respecto, los Estados miembros deben tratar de informar directamente a las partes interesadas que notifiquen reacciones adversas en caso de que haya alguna actualización del perfil de seguridad de los medicamentos.*** **[Enm. 63]**

(102) Interesa a la Unión velar por la coherencia de los sistemas de farmacovigilancia de, por una parte, los medicamentos objeto de un proceso autorización centralizada y, por otra, de los autorizados por otros procedimientos.

(103) Los titulares de autorizaciones de comercialización deben responsabilizarse proactivamente de la farmacovigilancia continua de los medicamentos que comercializan.

(104) El uso de colorantes en medicamentos humanos y veterinarios está regulado actualmente por la Directiva 2009/35/CE del Parlamento Europeo y del Consejo ([33]), y está restringido a los autorizados de conformidad con el Reglamento (CE) n.º 1333/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo sobre aditivos alimentarios ([34]), cuyas especificaciones se establecen en el

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

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

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

([34]) Reglamento (CE) n.º 1333/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 2008, sobre aditivos alimentarios (DO L 354 de 31.12.2008, p. 16).

Reglamento (UE) n.º 231/2012 de la Comisión ([35]). Los usos de excipientes distintos de los colorantes en los medicamentos están sujetos a las normas de la Unión sobre medicamentos y se evalúan dentro del perfil beneficio-riesgo general de un medicamento.

(105) La experiencia ha demostrado la necesidad de mantener en cierta medida el principio del uso en medicamentos de los colorantes autorizados como aditivos alimentarios. No obstante, también conviene prever una evaluación específica del uso del colorante en los medicamentos cuando se retire un aditivo alimentario de la lista de aditivos alimentarios de la Unión. Por lo tanto, en este caso concreto, la EMA debe llevar a cabo su propia evaluación del uso del colorante en los medicamentos, teniendo en cuenta el dictamen de la EFSA y sus pruebas científicas subyacentes, así como cualquier prueba científica adicional y prestando especial atención al uso en medicamentos. La EMA también debe responsabilizarse del seguimiento de cualquier prueba científica relacionada con los colorantes reservados únicamente para usos médicos específicos. En consecuencia, debe derogarse la Directiva 2009/35/CE.

(106) Por lo que se refiere al control y las inspecciones, la fabricación y la importación de materiales de partida o productos intermedios y también de excipientes funcionales estarán bajo vigilancia debido a su acción de carácter accesorio con respecto a la sustancia activa y a su posible repercusión en la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos.

(107) Toda regulación en materia de fabricación y distribución de los medicamentos debe tener por objetivo esencial la salvaguardia de la salud pública.

(108) Se debe garantizar que, en los Estados miembros, la vigilancia y el control de la fabricación y la distribución de medicamentos se lleve a cabo por representantes oficiales de la autoridad competente que respondan a unas condiciones mínimas de capacitación profesional.

(109) Puede haber casos en los que las fases de fabricación o ensayo de medicamentos deban llevarse a cabo en emplazamientos cercanos a los pacientes, por ejemplo, medicamentos de terapia avanzada con un período de conservación breve. En tales casos, es posible que estas fases de fabricación o ensayo deban descentralizarse a múltiples emplazamientos para llegar a los pacientes de toda la Unión. Cuando las fases de fabricación o ensayo estén descentralizadas, deben llevarse a cabo bajo la responsabilidad de una persona cualificada de una sede central autorizada***. Además, para garantizar el correcto funcionamiento de las sedes descentralizadas en virtud del presente marco con las actividades pertinentes para otros marcos jurídicos de la Unión, las autoridades competentes de los Estados miembros que supervisen la sede descentralizada deben coordinar sus actividades y funciones de supervisión con las autoridades pertinentes responsables de la supervisión de las actividades de fabricación o ensayo de conformidad con otros actos de la Unión***. Las sedes descentralizadas no deben exigir una autorización de fabricación distinta de la concedida a la sede central pertinente, sino que deben ser registradas por la autoridad competente del Estado miembro en el que esté establecida la sede descentralizada. En el caso de los medicamentos que contienen o consisten en una SoHO autógena o se derivan de ella, las sedes descentralizadas deben registrarse como una entidad de SoHO, tal como se define en el [Reglamento sobre SoHO] y con arreglo a él, para las actividades de revisión y evaluación de la admisibilidad de los donantes, examen de donantes y obtención, o solo para la obtención en el caso de los productos fabricados para uso autógeno. **[Enm. 64]**

(110) Debe garantizarse la calidad de los medicamentos fabricados o disponibles en la Unión, exigiendo que las sustancias activas de su composición respeten los principios relativos a las prácticas correctas de fabricación de estos medicamentos. Asimismo, es necesario reforzar las disposiciones de la Unión relativas a las inspecciones y crear una base de datos de la Unión sobre los resultados de estas inspecciones.

(111) La verificación del cumplimiento de los requisitos legales de fabricación, distribución y uso de medicamentos por parte de las entidades pertinentes a través de un sistema de supervisión reviste una importancia fundamental para garantizar la consecución efectiva de los objetivos de la presente Directiva. Por consiguiente, las autoridades competentes de los Estados miembros deben estar facultadas para realizar inspecciones in situ o a distancia en el marco del sistema de supervisión en todas las fases de fabricación, distribución y uso de medicamentos o sustancias activas, y confiar en los resultados de las inspecciones realizadas por autoridades competentes de terceros países de confianza. Para preservar la eficacia de las inspecciones, las autoridades competentes deben tener la posibilidad de realizar inspecciones conjuntas y también, cuando sea necesario, inspecciones sin previo aviso.

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

(112) Las autoridades competentes deben determinar la frecuencia de los controles teniendo en cuenta el riesgo y el nivel de cumplimiento previsto en las distintas situaciones. Conforme a ese enfoque, esas autoridades competentes deben poder asignar recursos allí donde el riesgo sea más alto. En algunos casos, el sistema de supervisión debe aplicarse con independencia del nivel de riesgo o de sospecha de incumplimiento, por ejemplo, antes de la concesión de autorizaciones de fabricación.

(113) En el marco del procedimiento de «Certificación de la conformidad con las monografías de la Farmacopea Europea», la Dirección Europea de Calidad del Medicamento y la Asistencia Sanitaria verifica mediante inspecciones si los datos presentados por el solicitante establecidos por el Consejo de Europa confirman la conformidad con las monografías para controlar la pureza química, la calidad microbiológica y el riesgo de EET (si procede). También verifica si la fabricación cumple las prácticas correctas de fabricación de las sustancias activas. En función del resultado de la inspección, la Dirección Europea de Calidad del Medicamento y la Asistencia Sanitaria o el Estado miembro que participe en la inspección expide un certificado de conformidad o de no conformidad de las prácticas correctas de fabricación.

(114) Cada empresa fabricante o importadora de medicamentos debe instaurar un mecanismo mediante el cual pueda garantizarse que toda la información comunicada respecto a un medicamento se ajusta a las condiciones de uso aprobadas.

(115) Es preciso armonizar las condiciones en las que se dispensan los medicamentos a la población.

(116) A tal efecto, toda persona que se desplace por la Unión tiene derecho a llevar consigo una cantidad razonable de medicamentos obtenidos lícitamente para su uso personal. También debe ser posible que una persona establecida en un Estado miembro reciba desde otro Estado miembro una cantidad razonable de medicamentos destinados a su uso personal.

(117) En virtud del [Reglamento (CE) n.° 726/2004 revisado], algunos medicamentos son objeto de una autorización de comercialización de la Unión. En este contexto, es necesario establecer el estado de prescripción de los medicamentos amparados por una autorización de comercialización de la Unión. En consecuencia, conviene fijar los criterios en que se basarán las decisiones de la Unión que se adopten.

(118) Conviene, pues, armonizar los principios básicos aplicables al estado de prescripción de los medicamentos en la Unión o en el Estado miembro de que se trate, inspirándose en los principios ya establecidos en la materia por el Consejo de Europa y en los trabajos de armonización realizados en el marco de las Naciones Unidas en relación con las sustancias psicotrópicas o estupefacientes: la Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes y el Convenio sobre Sustancias Psicotrópicas de 1971.

(119) Muchas operaciones de distribución al por mayor de medicamentos pueden abarcar simultáneamente varios Estados miembros.

(120) Procede controlar el conjunto de la cadena de distribución de medicamentos, desde su fabricación o su importación en la Unión hasta su despacho al público, de forma que quede garantizado que los medicamentos se conservan, transportan y manipulan en condiciones adecuadas. Las disposiciones que convendría adoptar con este objetivo facilitarán considerablemente la retirada del mercado de productos defectuosos y permitirán luchar más eficazmente contra las imitaciones fraudulentas.

(121) Cualquier persona que participe en la distribución al por mayor de medicamentos debe ser titular de una autorización especial. No obstante, conviene dispensar de dicha autorización a los farmacéuticos y a las personas habilitadas a despachar medicamentos a la población y que se limiten a esta actividad. Sin embargo, para controlar el conjunto de la cadena de distribución de medicamentos, es necesario que los farmacéuticos y personas facultadas para dispensar medicamentos a la población conserven registros en los que se indiquen los movimientos de entrada.

(122) La autorización de comercialización debe someterse a ciertos requisitos esenciales, cuyo cumplimiento debe verificar el Estado miembro interesado, mientras que cada Estado miembro debe reconocer las autorizaciones concedidas por los demás Estados miembros.

(123) Determinados Estados miembros imponen a los mayoristas que suministran medicamentos a los farmacéuticos y a las personas autorizadas a dispensar medicamentos a la población determinadas obligaciones de servicio público. Dichos Estados miembros deben poder seguir imponiendo dichas obligaciones a los mayoristas establecidos en su territorio. Asimismo, deben poder aplicarlas a los mayoristas de los demás Estados miembros siempre que no

impongan ninguna obligación más estricta que las que imponen a sus propios mayoristas y que puedan considerarse justificadas por razones de protección de la salud pública y proporcionadas al objetivo relativo a dicha protección.

(123 bis) Los farmacéuticos y otros profesionales sanitarios tienen un papel en la atención primaria, en particular en lo que se refiere a la formulación magistral de los medicamentos que necesitan los pacientes y su dispensación y venta, el asesoramiento sobre cómo utilizarlos adecuadamente y las posibles reacciones adversas, y el apoyo a los pacientes que sufren enfermedades agudas y crónicas. En medio hospitalario, los farmacéuticos del hospital crean consultas farmacéuticas y diseñan planes farmacéuticos personalizados, en cooperación con otros profesionales sanitarios, pacientes y cuidadores. Los farmacéuticos hospitalarios y los farmacéuticos comunitarios podrían desempeñar un papel importante en el uso de prospectos electrónicos, así como para entender la información contenida en los prospectos en papel. **[Enm. 65]**

(124) Es conveniente precisar las normas a las que debe ajustarse el etiquetado y los prospectos. ***El prospecto debe ser fácilmente legible, claramente comprensible para los usuarios, incluidos especialmente los grupos de pacientes destinatarios, e indeleble. Los prospectos para los pacientes pertenecen a la categoría de lectura consultiva, lo que significa que la información pertinente debe poder encontrarse sin leer el prospecto completo. Para facilitar la lectura y la comprensión, puede resultar útil que el prospecto utilice una jerarquía tipográfica y un tipo de letra legible. Las decisiones sobre diseño deben obedecer a criterios de funcionalidad y legibilidad, más que de estética.*** **[Enm. 66]**

(125) ***Es fundamental compartir información precisa con el público en general para fomentar la confianza en la ciencia y el sistema regulador, y promover la alfabetización sanitaria de pacientes y consumidores. Cuando sea oportuno, las autoridades competentes también deben compartir información actualizada con los profesionales sanitarios, incluidos los farmacéuticos, y con la comunidad científica.*** Las disposiciones relativas a la información a los pacientes deben garantizar un nivel elevado de protección de los consumidores, para permitir el uso correcto de los medicamentos a partir de una información completa y comprensible. **[Enm. 67]**

(126) La comercialización de los medicamentos cuyo etiquetado y cuyo prospecto estén realizados con arreglo a lo dispuesto en la presente Directiva no debe prohibirse ni obstaculizarse por motivos relacionados con el etiquetado o el prospecto.

(127) El uso de posibilidades electrónicas y tecnológicas distintas de los prospectos en papel ***para complementar dichos prospectos, fundamentales para los pacientes con una alfabetización sanitaria digital limitada,*** puede facilitar el acceso a los medicamentos y su distribución, y debe garantizar siempre una información de igual o mejor calidad para todos los pacientes en comparación con la forma en papel de la información sobre el producto. ***En ese sentido, es necesario garantizar la protección de los datos personales de conformidad con el Reglamento (UE) 2016/679 y evitar la identificación o el seguimiento de las personas o la elaboración de perfiles.*** **[Enm. 68]**

(128) Los Estados miembros tienen distintos niveles de alfabetización digital y acceso a internet. Además, las necesidades de los pacientes y de los profesionales de la salud pueden diferir. Por lo tanto, es necesario que los Estados miembros dispongan de una facultad discrecional para adoptar medidas que permitan el suministro electrónico de información sobre el producto, garantizando al mismo tiempo que ningún paciente se quede atrás, teniendo en cuenta las necesidades de las diferentes categorías de edad y los diferentes niveles de alfabetización digital de la población, y velando por que la información sobre el producto sea fácilmente accesible para todos los pacientes. ~~Los Estados miembros deben permitir progresivamente la posibilidad de~~***El prospecto debe estar disponible en formato electrónico e incluirse en papel, excepto cuando el Estado miembro, tras una consulta, decida facilitar únicamente la*** información electrónica ~~de los productos, garantizando al mismo tiempo el pleno cumplimiento de~~***sobre el producto. La información electrónica del producto debe hacerse pública de conformidad con*** las normas sobre protección de datos personales, y adherirse a las normas armonizadas elaboradas a escala de la UE. ***La información en formato digital debe ser fácilmente accesible para todos los pacientes. Atendiendo a las conclusiones de los pilotos hospitalarios, la obligación de proporcionar un prospecto en papel no debe aplicarse cuando se trate de medicamentos que no estén destinados a ser administrados por el propio paciente.*** **[Enm. 69]**

(129) ~~Cuando~~ Los Estados miembros ~~decidan que, en principio~~***deben poner el prospecto a disposición por vía electrónica y en papel, excepto cuando el Estado miembro decida facilitar únicamente la información electrónica sobre el producto. Cuando*** el prospecto solo ~~debe estar~~***esté*** disponible en formato electrónico, ~~también~~***los Estados miembros*** deben velar por que se facilite una versión en papel del prospecto, previa petición y sin costes adicionales para los pacientes. También deben garantizar que la información en formato digital sea fácilmente accesible para todos los pacientes, por ejemplo, mediante la inclusión en el embalaje exterior del producto de un código de barras legible digitalmente, que dirija al paciente a la versión electrónica del prospecto. **[Enm. 70]**

(130) El uso de envases multilingües puede ser una herramienta para el acceso a los medicamentos, en particular para los mercados pequeños y en emergencias de salud pública. Cuando se utilicen envases multilingües, los Estados miembros podrán permitir el uso en el etiquetado y en el prospecto de una lengua oficial de la Unión de comprensión común en los Estados miembros en los que se comercialice el envase multilingüe. ***Si bien la información electrónica de los medicamentos puede facilitar la redistribución de los prospectos entre los Estados miembros, los requisitos lingüísticos sobre las etiquetas pueden seguir siendo un desafío. La concesión de una excepción al requisito para una lengua oficial, así como la obligación de utilizar la denominación común internacional en el caso de los medicamentos que no estén destinados a ser administrados por el propio paciente, además de facilitar información electrónica sobre el producto, podría mejorar la disponibilidad de medicamentos y permitir una redistribución más sencilla entre los Estados miembros.*** **[Enm. 71]**

(131) Para garantizar un alto nivel de transparencia del apoyo público a la investigación y el desarrollo de medicamentos, la presentación de información sobre la contribución pública al desarrollo de un medicamento concreto debe ser un requisito para todos los medicamentos. Sin embargo, dada la dificultad práctica que entraña la determinación ***en terceros países*** del modo en que los instrumentos de financiación pública indirecta, como son las ventajas fiscales, han apoyado un producto concreto, la obligación de informar ***sobre el apoyo económico recibido de entidades fuera de la Unión*** solo debe afectar a la ayuda financiera pública directa, como son las subvenciones o los contratos directos. Por consiguiente, las disposiciones de la presente Directiva garantizan, sin perjuicio de las normas sobre protección de datos confidenciales y personales, la transparencia en relación con cualquier ayuda financiera ~~directa~~ recibida de cualquier autoridad pública u organismo público***, o de una organización o fondo filantrópico o sin ánimo de lucro,*** para llevar a cabo cualquier actividad de investigación y desarrollo de medicamentos. **[Enm. 72]**

(132) Para garantizar la exactitud de la información publicada por el titular de la autorización de comercialización, la información declarada debe ser auditada por un auditor independiente.

(133) A fin de garantizar una presentación de información armonizada y coherente sobre la contribución pública al desarrollo de un medicamento concreto, la Comisión debe poder adoptar actos de ejecución para aclarar los principios y el formato a los que debe atenerse el titular de la autorización de comercialización al comunicar esta información.

(134) La presente Directiva se entiende sin perjuicio de la aplicación de las medidas adoptadas en virtud de la Directiva 2006/114/CE del Parlamento Europeo y del Consejo ([36]) o de la Directiva 2005/29/CE del Parlamento Europeo y del Consejo ([37]). Por consiguiente, las disposiciones relativas a la publicidad de medicamentos de la presente Directiva deben considerarse, cuando proceda, una lex specialis con respecto a la Directiva 2005/29/CE.

(135) La publicidad, incluso de medicamentos no sujetos a prescripción, puede tener repercusión en la salud pública y distorsionar la competencia. Por lo tanto, la publicidad de medicamentos debe cumplir determinados criterios. Las personas facultadas para prescribir, administrar o dispensar medicamentos pueden evaluar adecuadamente la información que aporta la publicidad merced a sus conocimientos, su formación y su experiencia. La publicidad de medicamentos dirigida a personas que no pueden evaluar adecuadamente el riesgo que conlleva su uso puede dar lugar a un uso indebido o excesivo del medicamento, con posibles perjuicios para la salud pública. Por lo tanto, debe prohibirse la publicidad a la población general de medicamentos que solo estén disponibles con receta médica. Además, debe prohibirse la distribución gratuita de muestras a la población general con fines promocionales, así como la televenta de medicamentos con arreglo a la Directiva 2010/13/UE del Parlamento Europeo y del Consejo ([38]). Conviene poder suministrar muestras gratuitas de medicamentos, respetando determinadas condiciones restrictivas, a las personas facultadas para prescribirlos o dispensarlos, con el fin de que se familiaricen con los nuevos medicamentos y adquieran experiencia respecto a su utilización.

([36]) Directiva 2006/114/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de diciembre de 2006, sobre publicidad engañosa y publicidad comparativa (DO L 376 de 27.12.2006, p. 21).

([37]) Directiva 2005/29/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 11 de mayo de 2005, relativa a las prácticas comerciales desleales de las empresas en sus relaciones con los consumidores en el mercado interior, que modifica la Directiva 84/450/CEE del Consejo, las Directivas 97/7/CE, 98/27/CE y 2002/65/CE del Parlamento Europeo y del Consejo y el Reglamento (CE) n.º 2006/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo («Directiva sobre las prácticas comerciales desleales») (DO L 149 de 11.6.2005, p. 22).

([38]) Directiva 2010/13/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 10 de marzo de 2010, sobre la coordinación de determinadas disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros relativas a la prestación de servicios de comunicación audiovisual (Directiva de servicios de comunicación audiovisual) (DO L 95 de 15.4.2010, p. 1).

(135 bis) La comunicación clara, imparcial e independiente del profesional sanitario con el público en relación con un medicamento y la forma correcta de utilizarlo puede desempeñar un papel importante a la hora de informar a los ciudadanos y luchar contra la desinformación, en particular durante emergencias sanitarias como la pandemia de COVID-19. Los Estados miembros deben garantizar que no se menoscabe la capacidad de los profesionales sanitarios de compartir información clara, imparcial e independiente, ya sea en una conversación directa con un paciente o en una comunicación más amplia. **[Enm. 73]**

(136) La publicidad de medicamentos debe tener como objetivo difundir información objetiva e imparcial sobre el medicamento. A tal efecto, está expresamente prohibido destacar aspectos negativos de otro medicamento o sugerir que el medicamento anunciado podría ser más seguro o más eficaz que otro medicamento. La comparación de medicamentos solo debe permitirse si dicha información figura en el resumen de las características del producto ***para las indicaciones y la población de pacientes correspondientes*** del medicamento publicitado. Esta prohibición se aplica a cualquier medicamento, también biosimilar, por lo que sería engañoso mencionar en la publicidad que un medicamento biosimilar no sería intercambiable por el medicamento biológico original u otro biosimilar del mismo medicamento biológico original. Otras normas estrictas sobre la publicidad negativa y comparativa de medicamentos de la competencia prohibirán afirmaciones que puedan inducir a error a las personas facultadas para prescribirlos, administrarlos o dispensarlos. **[Enm. 74]**

(137) La difusión de información que incite a la compra de medicamentos debe considerarse dentro del concepto de publicidad de medicamentos, incluso cuando dicha información no se refiera a un medicamento concreto, sino a medicamentos no especificados.

(138) La publicidad de medicamentos debe estar sujeta a condiciones estrictas y a un control eficaz y adecuado. A este respecto, es conveniente inspirarse en los mecanismos de control establecidos por la Directiva 2006/114/CE.

(138 bis) Debido al alcance mundial de las redes sociales, los pacientes y los consumidores están cada vez más expuestos a las prácticas promocionales de recurrir a famosos para anunciar medicamentos. La Comisión debe evaluar la exposición y el impacto de la publicidad y las promociones farmacéuticas en línea y adoptar normas específicas para regular dichas prácticas publicitarias y promocionales. **[Enm. 75]**

(139) Los visitadores médicos desempeñan un papel importante en la promoción de los medicamentos. Por este motivo, conviene imponerles determinadas obligaciones y, en concreto, la obligación de entregar a la persona que visiten un resumen de las características del producto.

(139 bis) Incluso un incentivo mínimo puede dar lugar a decisiones sesgadas en lo que respecta al comportamiento de los médicos en relación con las prescripciones. Por consiguiente, para evitar conflictos de intereses, los Estados miembros deben mantener un registro de transparencia de la transferencia de valor en relación con las actividades publicitarias dirigidas a personas facultadas para prescribir medicamentos. La Comisión debe establecer un portal web en el que figuren todos los registros nacionales de transferencias de valor en relación con las personas facultadas para prescribir medicamentos. **[Enm. 76]**

(140) Los «medicamentos de combinación» innovadores y otros medicamentos desarrollados son complejos en cuanto a su composición y administración. Por lo tanto, además de las personas facultadas para prescribir medicamentos, las personas facultadas para administrar medicamentos también deben estar familiarizadas con todas las características de dichos medicamentos, especialmente con la administración y el uso seguros, incluidas las instrucciones completas para los pacientes. A tal efecto, también está claramente permitida la información sobre medicamentos sujetos a receta médica a las personas facultadas para administrarlos.

(141) Las personas facultadas para prescribir, administrar o dispensar medicamentos deben tener acceso a una fuente neutral y objetiva de información sobre los productos disponibles en el mercado. No obstante, corresponde a los Estados miembros adoptar todas las medidas necesarias a tal fin, habida cuenta de su situación particular.

(142) Para garantizar que la información sobre el uso de los medicamentos en niños se tenga debidamente en cuenta en el momento de la autorización de comercialización, en el caso de los medicamentos nuevos o cuando se desarrollen indicaciones pediátricas de medicamentos ya autorizados protegidos por patentes o certificados complementarios de protección, es preciso instaurar la obligación de presentar en el momento de cumplimentar las solicitudes de autorización de comercialización, o las solicitudes de autorización de nuevas indicaciones terapéuticas, nuevas formas farmacéuticas o nuevas vías de administración, ya sea los resultados de los estudios en la población

pediátrica de conformidad con un plan de investigación pediátrica aprobado o bien la prueba de que se dispone de una dispensa o un aplazamiento. Para garantizar que los datos en los que se basa la autorización de comercialización relativos al uso de un medicamento en niños se hayan desarrollado correctamente, las autoridades competentes responsables de la autorización de un medicamento deben comprobar el cumplimiento del plan de investigación pediátrica aprobado, con sus correspondientes dispensas y aplazamientos, en la fase de validación de las solicitudes de autorización de comercialización.

(143) Para que los profesionales de la salud y los pacientes dispongan de información sobre el uso seguro y eficaz de los medicamentos para la población pediátrica, los resultados de los estudios realizados de conformidad con un plan de investigación pediátrica, independientemente de que apoyen o no el uso del medicamento en niños, deberán incluirse en el resumen de las características del producto y, en su caso, en el prospecto. La información sobre las dispensas también debe incluirse en la información sobre el producto. Cuando se hayan cumplido todas las medidas del plan de investigación pediátrica, dicho cumplimiento debe quedar registrado en la autorización de comercialización y debe constituir la base sobre la cual las empresas podrán obtener recompensas.

(144) Los datos y la información pertinentes recogidos mediante estudios clínicos realizados antes de la introducción en la Unión de un Reglamento sobre medicamentos pediátricos y recibidos por las autoridades competentes deben evaluarse sin demora indebida y tomarse en consideración para una eventual modificación de las autorizaciones de comercialización existentes.

(145) A fin de garantizar condiciones uniformes de ejecución ~~del~~***de la*** presente ~~Reglamento~~***Directiva***, deben conferirse a la Comisión competencias de ejecución. Dichas competencias deben ejercerse de conformidad con el Reglamento (UE) n.º 182/2011 del Parlamento Europeo y del Consejo ([39]). **[Enm. 77]**

(146) Debido a la necesidad de reducir los tiempos globales de aprobación de los medicamentos, el plazo entre el dictamen del Comité de Medicamentos de Uso Humano y la decisión final sobre cualquier decisión de la Comisión relativa a las autorizaciones nacionales de comercialización, en particular para los procedimientos de arbitraje, debe reducirse, en principio, a cuarenta y seis días.

(147) Sobre la base del dictamen de la Agencia, la Comisión debe adoptar una decisión sobre el procedimiento de arbitraje mediante actos de ejecución. En casos justificados, la Comisión puede devolver el dictamen para un examen ulterior o diferir en su decisión del dictamen de la Agencia. Teniendo en cuenta la necesidad de poner los medicamentos rápidamente a disposición de los pacientes, debe reconocerse que el presidente del Comité Permanente de Medicamentos de Uso Humano utilizará los mecanismos disponibles en virtud del Reglamento (UE) n.º 182/2011 y, en particular, la posibilidad de obtener el dictamen de los comités mediante procedimiento escrito y en plazos rápidos que, en principio, no excederán de diez días naturales.

(148) Es necesario atribuir a la Comisión la facultad de adoptar cualquier cambio necesario en el anexo II con el fin de adaptarlo al progreso científico y técnico.

(149) A fin de completar o modificar determinados elementos no esenciales de la presente Directiva, deben delegarse en la Comisión los poderes para adoptar actos con arreglo al artículo 290 del TFUE por lo que respecta a la especificación del procedimiento de examen de la solicitud del certificado del archivo maestro de la sustancia activa, la publicación de dichos certificados, el procedimiento de modificación del archivo maestro de la sustancia activa y de su certificado, el acceso al archivo maestro de la sustancia activa y a su informe de evaluación; la especificación de los archivos maestros ~~de calidad~~ adicionales para proporcionar información sobre un componente de un medicamento, el procedimiento de examen de la solicitud de un certificado del archivo maestro de calidad ***o un certificado del archivo maestro de calidad de la tecnología de plataforma***, la publicación de dichos certificados, el procedimiento de modificación del archivo maestro ~~de calidad~~ y de su certificado, y el acceso al archivo maestro ~~de calidad~~ y a su informe de evaluación; la determinación de las situaciones en las que pueden ser necesarios estudios de eficacia posautorización; la especificación de las categorías de medicamentos a las que se podría conceder una autorización de comercialización sujeta a obligaciones específicas y la especificación de los procedimientos y los requisitos para conceder tal autorización de comercialización y para su renovación; la especificación de las exenciones en relación con las modificaciones y de las categorías en las que deben clasificarse las modificaciones y el establecimiento de procedimientos de examen de solicitudes de modificaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización, así como la especificación de las condiciones y los procedimientos de

([39]) Reglamento (UE) n.º 182/2011 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de febrero de 2011, por el que se establecen las normas y los principios generales relativos a las modalidades de control por parte de los Estados miembros del ejercicio de las competencias de ejecución por la Comisión (DO L 55 de 28.2.2011, p. 13).

cooperación con terceros países y organizaciones internacionales para el examen de las solicitudes de estas modificaciones. Reviste especial importancia que la Comisión lleve a cabo las consultas oportunas durante la fase preparatoria, en particular con expertos, y que esas consultas se realicen de conformidad con los principios establecidos en el Acuerdo Interinstitucional de 13 de abril de 2016 sobre la Mejora de la Legislación ([40]). En particular, a fin de garantizar una participación equitativa en la preparación de los actos delegados, el Parlamento Europeo y el Consejo reciben toda la documentación al mismo tiempo que los expertos de los Estados miembros, y sus expertos tienen acceso sistemáticamente a las reuniones de los grupos de expertos de la Comisión que se ocupen de la preparación de actos delegados. **[Enm. 78]**

(150) La presente Directiva pretende hacer posible el derecho a acceder a la prevención sanitaria y a beneficiarse de la atención sanitaria en las condiciones establecidas por las legislaciones y prácticas nacionales, así como garantizar un alto nivel de protección de la salud humana en la definición y ejecución de todas las políticas y acciones de la Unión, tal y como establece el artículo 35 de la Carta de los Derechos Fundamentales de la Unión Europea.

(151) Dado que los objetivos de la presente Directiva, a saber, el establecimiento de normas sobre los medicamentos que garanticen la protección de la salud pública y el medio ambiente, así como el funcionamiento del mercado interior, no pueden ser alcanzados de manera suficiente por los Estados miembros ya que las normas nacionales darían lugar a una falta de armonización, a un acceso desigual de los pacientes a los medicamentos y a obstáculos al mercado interior, sino que, debido a sus efectos, pueden lograrse mejor a escala de la Unión, esta puede adoptar medidas, de acuerdo con el principio de subsidiariedad consagrado en el artículo 5 del Tratado de la Unión Europea. De conformidad con el principio de proporcionalidad establecido en el mismo artículo, la presente Directiva no excede de lo necesario para alcanzar dichos objetivos.

(152) De conformidad con la Declaración política conjunta, de 28 de septiembre de 2011, de los Estados miembros y de la Comisión sobre los documentos explicativos ([41]), en casos justificados, los Estados miembros se comprometen a adjuntar a la notificación de las medidas de transposición uno o varios documentos que expliquen la relación entre los componentes de una directiva y las partes correspondientes de los instrumentos nacionales de transposición. Por lo que respecta a la presente Directiva, el legislador considera que la transmisión de tales documentos está justificada.

HAN ADOPTADO LA PRESENTE DIRECTIVA:

Capítulo I:

Objeto, ámbito de aplicación y definiciones

Artículo 1

Objeto y ámbito de aplicación

1. La presente Directiva establece normas relativas a la comercialización, la fabricación, la importación, la exportación, el suministro, la distribución, la farmacovigilancia, el control y el uso de los medicamentos para uso humano.

2. La presente Directiva se aplicará a los medicamentos para uso humano destinados a ser comercializados ***en los Estados miembros***. **[Enm. 79]**

3. Además de a los productos mencionados en el apartado 2, el capítulo XI también se aplicará a los materiales de partida, las sustancias activas, los excipientes y los productos intermedios.

4. En los casos en que, teniendo en cuenta todas sus características, un producto responda a la definición de «medicamento» y a la definición de un producto contemplado en otra norma del Derecho de la Unión y exista un conflicto entre la presente Directiva y otra norma del Derecho de la Unión, prevalecerán las disposiciones de la presente Directiva.

En los casos en que, teniendo en cuenta todas sus características, surjan dudas sobre la situación reglamentaria de una sustancia o producto, la autoridad competente o, en el caso de una autorización de comercialización centralizada, la Agencia consultará a otros organismos consultivos y reguladores pertinentes con el fin de adoptar una decisión sobre la situación reglamentaria de la sustancia o el producto de que se trate. En cualquier decisión al respecto, la autoridad competente o la Agencia harán públicas las opiniones de otras autoridades u organismos consultados. **[Enm. 80]**

([40]) DO L 123 de 12.5.2016, p. 1.
([41]) DO C 369 de 17.12.2011, p. 14.

5. Quedan excluidos del ámbito de aplicación de la presente Directiva:

a) los medicamentos preparados en una farmacia de acuerdo con una prescripción médica destinada a un paciente determinado («fórmula magistral»);

b) los medicamentos preparados en una farmacia de acuerdo con una farmacopea, destinados a su dispensación directa a los pacientes a los que abastece dicha farmacia ***o a otra farmacia que pretenda dispensar directamente el medicamento al paciente*** («fórmula oficinal»); **[Enm. 81]**

c) los medicamentos en investigación, tal como se definen en el artículo 2, punto 5, del Reglamento (UE) n.º 536/2014.

c bis) los medicamentos preparados previamente, en casos debidamente justificados, por el servicio farmacéutico de un hospital («fórmula hospitalaria») y dispensados con receta médica a uno o varios pacientes por el servicio farmacéutico del hospital. **[Enm. 82]**

6. Los medicamentos a que se refiere el apartado 5, ~~letra a)~~***letras a) y b)***, podrán ser preparados de antemano, en casos debidamente justificados, por una farmacia que preste servicio a un hospital, sobre la base de las recetas médicas estimadas en dicho hospital para los siete días siguientes***, o en casos debidamente justificados sobre la base de la estabilidad del medicamento por otra duración***. **[Enm. 83]**

7. Los Estados miembros adoptarán las medidas necesarias para desarrollar la producción y el uso de medicamentos derivados de sustancias de origen humano procedentes de donaciones voluntarias y no remuneradas***, con arreglo al Reglamento (UE) 2024/1938.*** **[Enm. 84]**

8. La presente Directiva y todos los Reglamentos que se mencionan en ella se entenderán sin perjuicio de la aplicación de la legislación nacional que prohíba o restrinja el uso de cualquier tipo específico de sustancia de origen humano o de células animales, o la venta, el suministro o el uso de medicamentos que consistan en dichas células animales o sustancias de origen humano, las contengan o deriven de ellas, por motivos no previstos en el Derecho de la Unión antes mencionado. Los Estados miembros comunicarán a la Comisión las disposiciones nacionales correspondientes.

9. Las disposiciones de la presente Directiva no afectarán a las competencias de los Estados miembros, ni en lo que respecta a la fijación de los precios de los medicamentos ni a su inclusión en el ámbito de aplicación de los sistemas nacionales de seguridad social, en función de circunstancias sanitarias, económicas y sociales.

10. La presente Directiva no afectará a la aplicación de la legislación nacional que prohíba o restrinja lo siguiente:

~~a) la venta, el suministro o el uso de medicamentos con fines contraceptivos o abortivos;~~ **[Enm. 85]**

b) el uso de cualquier tipo específico de sustancia de origen humano o de células animales, por motivos no previstos en el Derecho de la Unión antes mencionado;

c) la venta, el suministro o el uso de medicamentos que consistan en dichas células animales o sustancias de origen humano, las contengan o deriven de ellas, por motivos no previstos en el Derecho de la Unión.

Artículo 2

Medicamentos de terapia avanzada preparados al amparo de una excepción hospitalaria

1. Como excepción a lo dispuesto en el artículo 1, apartado 1, solo se aplicará el presente artículo a los medicamentos de terapia avanzada preparados ocasionalmente, de acuerdo con los requisitos establecidos en el apartado 3, y empleados en un mismo Estado miembro, en un hospital y bajo la responsabilidad profesional exclusiva de un médico ***y, cuando proceda, de un farmacéutico hospitalario. Para cumplir el criterio de prepararse «ocasionalmente», la exención solo se concederá*** con el fin de cumplir una prescripción facultativa individual de un medicamento ~~hecho~~ a medida ~~destinado a~~***que responda a las necesidades especiales de*** un solo paciente («medicamentos de terapia avanzada preparados al amparo de una excepción hospitalaria»). **[Enm. 86]**

2. La fabricación de un medicamento de terapia avanzada preparado al amparo de una excepción hospitalaria requerirá la aprobación de la autoridad competente del Estado miembro («autorización de excepción hospitalaria»). Los Estados miembros notificarán a la Agencia toda autorización de este tipo, así como los cambios posteriores.

La solicitud de autorización de excepción hospitalaria se presentará ante la autoridad competente del Estado miembro en el que esté situado el hospital. ***La solicitud incluirá pruebas sobre la calidad, la seguridad y la eficacia prevista de los medicamentos de terapia avanzada preparados al amparo de una autorización de excepción hospitalaria.*** **[Enm. 87]**

3. Los Estados miembros velarán por que los medicamentos de terapia avanzada preparados al amparo de una excepción hospitalaria cumplan ***las buenas prácticas de preparación farmacéutica que están adaptadas a los procesos hospitalarios pero siguen siendo***~~los requisitos~~ equivalentes a las prácticas correctas de fabricación y trazabilidad de los medicamentos de terapia avanzada a que se refieren los artículos 5 y 15 del Reglamento (CE) n.º 1394/2007 ***del Parlamento Europeo y del Consejo*** ([42]), respectivamente, y los requisitos de farmacovigilancia equivalentes a los establecidos a escala de la Unión con arreglo al [Reglamento (CE) n.º 726/2004 revisado]. ***Esto incluirá inspecciones in situ, así como planes de trazabilidad y farmacovigilancia y la evaluación de los datos preclínicos y clínicos generados por el solicitante.*** **[Enm. 88]**

4. Los Estados miembros velarán por que los datos sobre el uso, la seguridad y la eficacia de los medicamentos de terapia avanzada preparados al amparo de una excepción hospitalaria***, así como otros datos pertinentes obtenidos a través del seguimiento del paciente durante un período de tiempo suficiente después de la administración del medicamento de terapia avanzada,*** sean recogidos y comunicados por el titular de la autorización de excepción hospitalaria a la autoridad competente del Estado miembro al menos una vez al año***. Los datos se recopilarán y comunicarán de una manera estructurada y normalizada que permita obtener resultados y conclusiones sólidos, fiables y comparables***. La autoridad competente del Estado miembro revisará dichos datos y verificará la conformidad de los medicamentos de terapia avanzada preparados al amparo de una excepción hospitalaria con los requisitos mencionados en el apartado 3. ***Las autoridades competentes velarán por que se preste un asesoramiento científico y reglamentario a las instituciones sin ánimo de lucro y académicas con el fin de garantizar unos mecanismos de información adecuados.*** **[Enm. 89]**

5. Si se revoca una autorización de excepción hospitalaria debido a problemas de seguridad o eficacia, la autoridad competente de los Estados miembros que hayan aprobado la excepción hospitalaria informará de ello a la Agencia y a las autoridades competentes de los demás Estados miembros.

6. La autoridad competente del Estado miembro transmitirá anualmente a la Agencia los datos relativos al uso, la seguridad y la eficacia de los medicamentos de terapia avanzada preparados al amparo de una autorización de excepción hospitalaria. La Agencia, en colaboración con las autoridades competentes de los Estados miembros y la Comisión, creará y mantendrá ***mediante actualizaciones periódicas*** un repositorio de esos datos***, así como de información sobre la autorización, suspensión o retirada de autorizaciones de excepción hospitalaria, que se actualizará periódicamente. El repositorio estará a disposición del público, excepto en el caso de los datos personales y la información comercial confidencial.*** **[Enm. 90]**

7. La Comisión adoptará actos de ejecución para especificar lo siguiente:

~~a) los detalles de la solicitud de autorización de la excepción hospitalaria a que se refiere el apartado 1, párrafo segundo, incluidas las pruebas de calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos de terapia avanzada preparados al amparo de la excepción hospitalaria para la autorización y los cambios posteriores;~~ **[Enm. 91]**

b) el formato para la recogida y comunicación de los datos a que se refiere el apartado 4;

c) las modalidades para el intercambio de conocimientos entre titulares de autorizaciones de excepción hospitalaria dentro del mismo Estado miembro o de diferentes Estados miembros;

c bis) las modalidades de orientación para entidades académicas y otras entidades sin ánimo de lucro a través de los requisitos de la cláusula de excepción hospitalaria. **[Enm. 92]**

~~d) las modalidades de preparación y uso ocasional de medicamentos de terapia avanzada amparados por la excepción hospitalaria.~~ **[Enm. 93]**

Dichos actos de ejecución se adoptarán de acuerdo con el procedimiento de examen a que se refiere el artículo 214, apartado 2.

A más tardar el... [veinticuatro meses después de la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva], la Comisión adoptará actos delegados de conformidad con el artículo 215 para completar la presente Directiva mediante el establecimiento de:

a) los detalles de la solicitud de autorización de la excepción hospitalaria a que se refiere el apartado 1, párrafo segundo, incluidas las pruebas de calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos de terapia avanzada preparados al amparo de la excepción hospitalaria para la autorización y los cambios posteriores;

b) las modalidades de aplicación armonizada para la preparación y uso ocasional de medicamentos de terapia avanzada amparados por la excepción hospitalaria. **[Enm. 94]**

([42]) 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 (DO L 324 de 10.12.2007, p. 1).

8. La Agencia facilitará a la Comisión un informe sobre la experiencia adquirida con las autorizaciones de excepción hospitalaria sobre la base de las contribuciones de los Estados miembros y de los datos mencionados en el apartado 4. ***Dicho informe se pondrá a disposición pública.*** El primer informe se presentará tres años después del [OP: insértese la fecha correspondiente a dieciocho meses después de la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva] y posteriormente cada cinco años. **[Enm. 95]**

8 bis. No obstante lo dispuesto en el apartado 1, los Estados miembros podrán autorizar el intercambio transfronterizo de medicamentos de terapia avanzada preparados al amparo de una exención hospitalaria en casos justificados de necesidad médica y en ausencia de otras soluciones para un paciente en concreto. Se asignará a un segundo médico y a un farmacéutico hospitalario en el Estado miembro receptor la responsabilidad profesional exclusiva del uso y la recogida de datos de seguimiento del medicamento de terapia avanzada. La información sobre el intercambio transfronterizo se presentará a las autoridades competentes de ambos Estados miembros y será compartida en el repositorio público a que se refiere el apartado 6 por la autoridad competente del Estado miembro de origen del medicamento de terapia avanzada. **[Enm. 96]**

Artículo 3

Excepciones en determinadas circunstancias

1. Los Estados miembros podrán, con vistas a atender necesidades especiales, excluir del ámbito de aplicación de la presente Directiva a los medicamentos que se suministren atendiendo a una prescripción para uso compasivo, preparados de acuerdo con las indicaciones de un facultativo reconocido y que los destine a un paciente individual bajo su responsabilidad personal directa ***o preparados con arreglo a las especificaciones de una autoridad competente***. No obstante, en tal caso, los Estados miembros alentarán a los profesionales de la salud y ~~a~~ los pacientes a que comuniquen datos sobre la seguridad del uso de dichos productos a la autoridad competente del Estado miembro de conformidad con el artículo 97***, y establecerán canales para ello***. **[Enm. 97]**

En el caso de los medicamentos alergénicos suministrados de conformidad con el presente apartado, las autoridades competentes del Estado miembro podrán solicitar la presentación de la información pertinente de conformidad con el anexo II.

2. Sin perjuicio de lo dispuesto en el artículo 30 del [Reglamento (CE) n.º 726/2004 revisado], los Estados miembros pueden autorizar temporalmente el uso y la distribución de medicamentos no autorizados en respuesta a una propagación supuesta o confirmada de agentes patógenos, toxinas, agentes químicos o radiación nuclear que puedan causar daños.

3. Los Estados miembros velarán por que los titulares de autorizaciones de comercialización, los fabricantes y los profesionales de la salud no estén sujetos a responsabilidad civil o administrativa por todas las consecuencias derivadas del uso de un medicamento fuera de las indicaciones terapéuticas autorizadas o de la utilización de un medicamento no autorizado, siempre que este uso esté recomendado o impuesto por una autoridad competente en respuesta a la propagación supuesta o confirmada de agentes patógenos, toxinas, agentes químicos o radiación nuclear que puedan causar daños. Estas disposiciones se aplicarán independientemente de que se haya concedido o no una autorización de comercialización nacional o centralizada.

4. La responsabilidad por los daños causados por productos defectuosos, prevista en la [Directiva 85/374/CEE del Consejo ([43]). OP: sustitúyase la referencia por el nuevo instrumento COM(2022) 495 cuando se adopte], no se verá afectada por el apartado 3.

Artículo 4

Definiciones

1. A efectos de la presente Directiva, se aplicarán las siguientes definiciones:

1) «medicamento»: toda sustancia o combinación de sustancias que cumple al menos una de las condiciones siguientes:

   a) toda sustancia o combinación de sustancias que se presente como poseedora de propiedades para el tratamiento o prevención de enfermedades en seres humanos; o

([43]) Directiva 85/374/CEE del Consejo, de 25 de julio de 1985, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros en materia de responsabilidad por los daños causados por productos defectuosos (DO L 210 de 7.8.1985, p. 29).

b) toda sustancia o combinación de sustancias que pueda usarse en, 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) «sustancia»: cualquier materia, sin distinción de origen, pudiendo ser este:

a) humano, por ejemplo, tejidos y células, sangre humana, secreciones humanas y productos derivados de la sangre humana;

b) animal, como animales enteros, órganos de animales y partes de estos, tejidos y células animales, secreciones animales, toxinas, extractos, sangre animal y productos derivados de la sangre animal;

c) vegetal, como plantas, incluidas las algas, partes de plantas, secreciones y exudados vegetales, extractos;

d) químico, como los elementos, materias químicas naturales y productos químicos de transformación y de síntesis;

e) microorganismos, como bacterias, virus y protozoos;

f) hongos, incluidos los microhongos (levadura);

3) «principio activo (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 médico;

4) «material de partida»: todo material a partir del cual se fabrica o extrae un principio activo;

5) «excipiente»: todo ingrediente de un medicamento distinto del principio activo;

6) «excipiente funcional»: un excipiente que contribuye al rendimiento de un medicamento o lo mejora, o que realiza una acción accesoria a la de la sustancia activa, pero que no tiene por sí solo una contribución terapéutica;

7) «medicamento de terapia avanzada»: un medicamento de terapia avanzada tal como se define en el artículo 2, apartado 1, letra a), del Reglamento (CE) n.º 1394/2007;

8) «producto alergénico»: todo medicamento destinado a detectar o provocar una alteración adquirida y específica en la respuesta inmunológica a un alérgeno;

9) «autoridades competentes»: la Agencia y las autoridades competentes de los Estados miembros;

10) «Agencia»: la Agencia Europea de Medicamentos;

11) «no clínico»: un estudio o una prueba realizado in vitro***, ex vivo***, in silico o in chemico, o un ensayo in vivo no humano relacionado con la investigación de la seguridad y la eficacia de un medicamento. Dicha prueba puede incluir ensayos simples y complejos basados en células humanas, sistemas microfisiológicos, incluidos los órganos en chip, la modelización informática ***y otros métodos in silico***, otros métodos de prueba basados en la biología humana o no humana***, incluidos modelos de huevos acuáticos, así como*** ~~y~~ pruebas basadas en ***especies invertebradas y*** animales; **[Enm. 98]**

12) «medicamento de referencia»: un medicamento que está o ha sido autorizado en la Unión con arreglo al artículo 5, de conformidad con el artículo 6;

13) «medicamento genérico»: un medicamento que tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en sustancias activas y la misma forma farmacéutica que el medicamento de referencia;

14) «medicamento biológico»: medicamento cuya sustancia activa es producida por una fuente biológica o extraída de ella y que, debido a su complejidad, puede requerir para su caracterización y la determinación de su calidad, una combinación de ensayos físicos, químicos y biológicos, junto con su estrategia de control;

15) «carta de acceso»: un documento original, firmado por el propietario de los datos o su representante, donde se declara que dichos datos pueden ser utilizados en beneficio de un tercero por una autoridad competente o la Comisión a efectos de la presente Directiva;

16) «medicamento de combinación en dosis fijas»: un medicamento consistente en una combinación de sustancias activas destinado a ser comercializado como una única forma farmacéutica;

17) «envase multimedicamento»: un envase que contiene más de un medicamento con una única denominación de fantasía y destinado a ser utilizado en un tratamiento médico en el que los medicamentos individuales del envase se administran con fines médicos de forma simultánea o secuencial;

18) «radiofármaco»: todo medicamento que, cuando esté preparado para su uso, contenga uno o más radionucleidos (isótopos radioactivos), incorporados con algún objetivo médico;

19) «generador de radionucleidos»: todo sistema que incorpore un radionucleido padre fijo a partir del cual se produzca un radionucleido hijo obtenido por elución o por cualquier otro método y utilizado en un radiofármaco;

20) «equipo»: todo preparado que deba reconstituirse o combinarse con radionucleidos en el radiofármaco final, generalmente antes de su administración;

21) «precursor de radionucleidos»: cualquier otro radionucleido producido para el marcado radiactivo de otras sustancias antes de su administración;

22) «antimicrobiano»: todo medicamento con acción directa sobre los microorganismos utilizado para el tratamiento o la prevención de infecciones o de enfermedades infecciosas, incluidos los antibióticos, los antivirales ~~y~~***,*** los antifúngicos ***y los antiprotozoarios***; **[Enm. 99]**

23) «combinación integrada de un medicamento con un producto sanitario»: una combinación de un medicamento con un producto sanitario, tal como se define en el Reglamento (UE) 2017/745, y en la que:

   a) ambos forman un producto integrado y la acción del medicamento es principal y no accesoria a la del producto sanitario, o

   b) el medicamento está destinado a ser administrado mediante el producto sanitario y ambos se comercializan de manera que forman un único producto integrado destinado exclusivamente a ser utilizado en la combinación de que se trate y cuando el producto sanitario no sea reutilizable.

24) «medicamento combinado de terapia avanzada»: un producto tal como se define en el artículo 2 del Reglamento (CE) n.º 1394/2007, incluso cuando un medicamento de terapia génica forme parte del medicamento combinado de terapia avanzada;

25) «medicamento de uso exclusivo con un producto sanitario»: un medicamento presentado en un envase con un producto sanitario o destinado a utilizarse con un producto sanitario específico, tal como se define en el Reglamento (UE) 2017/745, y mencionado en el resumen de las características del producto;

26) «combinación de un medicamento con un producto distinto de un producto sanitario»: una combinación de un medicamento con un producto distinto de un producto sanitario [tal como se define en ~~el Reglamento~~***los Reglamentos*** (UE) 2017/745 ***y (UE) 2017/746 del Parlamento Europeo y del Consejo*** ([44])] y en la que ambos están destinados a utilizarse en la combinación dada de conformidad con el resumen de las características del producto; **[Enm. 100]**

27) «medicamento inmunológico»:

   a) toda vacuna o producto alergénico, o

   b) todo medicamento consistente en toxinas o sueros utilizado para provocar una inmunidad pasiva o para diagnosticar el estado de inmunidad;

28) «vacuna»: todo medicamento destinado a generar una respuesta inmunitaria para la prevención, incluida la profilaxis tras la exposición, y para el tratamiento de enfermedades causadas por un agente infeccioso;

29) «medicamento de terapia génica»: un medicamento, ~~excepto las vacunas contra enfermedades infecciosas, que contenga o esté constituido por:~~***de tipo 1 o de tipo 2;***

   ~~a) una sustancia o combinación de sustancias destinada a modificar el genoma del hospedador en relación con la secuencia o que contiene células sometidas a dicha modificación o está constituida por ellas; o~~

   ~~b) un ácido nucleico recombinante o sintético utilizado en seres humanos o administrado a seres humanos con el fin de regular, sustituir o añadir una secuencia genética que medie su efecto mediante la transcripción o traducción de los materiales genéticos transferidos o que contenga células sometidas a estas modificaciones o esté constituido por ellas;~~ **[Enm. 101]**

([44]) ***Reglamento (UE) 2017/746 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 5 de abril de 2017, sobre evaluación de las tecnologías sanitarias y por el que se modifica la Directiva 98/79/CE y la Decisión 2010/227/UE de la Comisión (DO L 117 de 5.5.2017, p. 176).***

29 bis) ***«medicamento de terapia génica de tipo 1»: un medicamento que consiste en parte o enteramente en una sustancia o combinación de sustancias que modifica el genoma del hospedador en relación con la secuencia o que contiene células sometidas a dicha modificación o está constituida por ellas;*** **[Enm. 102]**

29 ter) ***«medicamento de terapia génica de tipo 2»: un medicamento, excepto una vacuna contra una enfermedad infecciosa, que consiste en parte o enteramente en un ácido nucleico recombinante o sintético utilizado en seres humanos o administrado a seres humanos con el fin de regular, sustituir o añadir una secuencia genética que medie su efecto mediante la transcripción o traducción de los materiales genéticos transferidos o que contenga células sometidas a estas modificaciones o esté constituido por ellas;*** **[Enm. 103]**

30) «medicamento de terapia celular somática»: medicamento biológico que presenta las siguientes características:

a) consiste en células o tejidos que han sido objeto de manipulación sustancial de modo que se han 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, o contiene dichas células o tejidos;

b) se presenta con propiedades para ser usado por seres humanos, o administrado a estos, 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.

30 bis) ***«tecnología de plataforma»: tecnología o colección de tecnologías exhaustiva, bien caracterizada, reproducible y utilizada para dar apoyo en el desarrollo, el proceso de fabricación, el control de calidad o el ensayo de medicamentos o sus componentes que se basan en conocimientos previos y se establecen con arreglo a los mismos principios científicos subyacentes;*** **[Enm. 104]**

30 ter) ***«archivo maestro de tecnología de plataforma»: documento preparado por el propietario de la tecnología de plataforma que contiene datos de una tecnología de plataforma para la cual los principios científicos subyacentes, en virtud de los cuales se ha establecido la tecnología de plataforma, ofrecen una certeza científica razonable de mantenerse sin cambios para cualquier medicamento y ser válidos independientemente de los componentes añadidos a la plataforma para un medicamento;*** **[Enm. 105]**

31) «medicamento derivado de SoHO distinto de los medicamentos de terapia avanzada»: todo medicamento que consista en una sustancia de origen humano (SoHO), la contenga o derive de ella, tal como se define en el Reglamento [Reglamento sobre SoHO], distinta de los tejidos y las células, que tenga una consistencia normalizada y se prepare mediante:

a) un método que implique un proceso industrial que incluya la puesta en común de donaciones***, para fines que vayan más allá del procesamiento de sustancias de origen humano para concentrados o inactivación de patógenos***; o **[Enm. 106]**

b) un proceso que extraiga una sustancia activa de la sustancia de origen humano o transforme la sustancia de origen humano modificando sus propiedades intrínsecas;

32) «plan de gestión de riesgos»: una descripción detallada del sistema de gestión de riesgos;

33) «evaluación del riesgo para el medio ambiente»: la evaluación de los riesgos para el medio ambiente o los riesgos para la salud pública que plantea la liberación del medicamento en el medio ambiente derivada ~~del~~***de la fabricación, el*** uso y la eliminación del medicamento y la identificación de las medidas de prevención, limitación y mitigación de los riesgos. En el caso de los medicamentos con un modo de acción antimicrobiano, la evaluación del riesgo para el medio ambiente también incluye una evaluación del riesgo de selección de resistencia a los antimicrobianos en el medio ambiente debido a la fabricación, el uso y la eliminación de ese medicamento; **[Enm. 107]**

34) «resistencia a los antimicrobianos»: la capacidad de un microorganismo para sobrevivir o multiplicarse en presencia de una concentración de un agente antimicrobiano que normalmente es ***o antes era*** suficiente para inhibir o destruir dicho microorganismo; **[Enm. 108]**

35) «riesgos relacionados con la utilización del medicamento» significa cualquier riesgo:

a) relacionado con la calidad, la seguridad y la eficacia del medicamento para la salud del paciente o la salud pública;

b) de efectos no deseados en el medio ambiente que plantea el medicamento;

c) de efectos indeseables en la salud pública debidos a la liberación del medicamento en el medio ambiente, incluida la resistencia a los antimicrobianos;

36) «archivo maestro de la sustancia activa»: un documento que contiene una descripción detallada del proceso de fabricación, el control de calidad durante la fabricación y la validación del proceso, preparado en un documento separado por el fabricante de la sustancia activa;

37) «plan de investigación pediátrica»: un programa de investigación y desarrollo destinado a garantizar que se generen los datos necesarios para determinar las condiciones en las que un medicamento puede ser autorizado para su administración a la población pediátrica;

38) «población pediátrica»: el sector de la población cuya edad se encuentra entre el nacimiento y los dieciocho años;

39) «receta médica»: toda receta médica extendida por un profesional de la salud facultado a estos efectos;

40) «abuso de medicamentos»: el uso excesivo intencionado, persistente o esporádico, de medicamentos, acompañado de reacciones nocivas físicas o psicológicas;

41) «relación beneficio-riesgo»: una evaluación de los efectos terapéuticos positivos del medicamento en relación con los riesgos a que se refiere el punto 35, letra a);

42) «representante del titular de la autorización de comercialización»: la persona, normalmente conocida como representante local, designada por el titular de la autorización de comercialización para representarle en el Estado miembro de que se trate;

43) «prospecto»: la información para el usuario que acompaña al medicamento;

44) «embalaje exterior»: el embalaje en el que se coloca el acondicionamiento primario;

45) «acondicionamiento primario»: el envase o cualquier otra forma de acondicionamiento que se encuentre en contacto directo con el medicamento;

46) «etiquetado»: la información que figura en el acondicionamiento primario o en el embalaje exterior;

47) «denominación del medicamento»: la denominación, que podrá ser un nombre arbitrario que no pueda confundirse con la denominación común, o una denominación común o científica acompañada de una marca comercial o del nombre del titular de la autorización de comercialización;

48) «denominación común»: la denominación común internacional recomendada por la Organización Mundial de la Salud para una sustancia activa;

49) «dosis del medicamento»: el contenido de las sustancias activas de un medicamento, expresado en cantidad por unidad de toma, por unidad de volumen o por unidad de peso, según la forma farmacéutica;

50) «medicamento falsificado»: todo medicamento cuya presentación sea falsa con respecto a:

a) su identidad, incluidos el envase y etiquetado, su denominación o composición en lo que respecta a cualquiera de sus ingredientes, incluidos los excipientes o la dosis de dichos ingredientes;

b) su origen, incluidos el fabricante, el país de fabricación, el país de origen y el titular de la autorización de comercialización; o

c) su historial, incluidos los registros y documentos relativos a los canales de distribución empleados;

La presente definición no comprende los defectos de calidad involuntarios y se entiende sin perjuicio de las violaciones de los derechos de propiedad intelectual e industrial.

51) «emergencia de salud pública»: una emergencia de salud pública reconocida a escala de la Unión por la Comisión en virtud del artículo 23, apartado 1, del Reglamento (UE) 2022/2371 del Parlamento Europeo y del Consejo ([45]);

52) «entidad que no ejerce una actividad económica» significa toda persona física o jurídica que no ejerza una actividad económica y que:

a) no sea una empresa o esté bajo el control de una empresa; y que

b) no haya celebrado ningún acuerdo con ninguna empresa sobre el patrocinio o la participación en el desarrollo del medicamento;

53) «microempresas, pequeñas y medianas empresas»: microempresas, y pequeñas y medianas empresas, tal como se definen en el artículo 2 de la Recomendación 2003/361/CE de la Comisión ([46]);

([45]) Reglamento (UE) 2022/2371 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 23 de noviembre de 2022, sobre las amenazas transfronterizas graves para la salud y por el que se deroga la Decisión n.º 1082/2013/UE (DO L 314 de 6.12.2022, p. 26).

([46]) Recomendación de la Comisión, de 6 de mayo de 2003, sobre la definición de microempresas, pequeñas y medianas empresas (DO L 124 de 20.5.2003, p. 36).

54) «modificación» o «modificación de los términos de una autorización de comercialización» significa toda modificación de:

a) el contenido de los datos y documentos a que se refieren el artículo 6, apartado 2, los artículos 9 a 14, el artículo 62, los anexos I y II y el artículo 6 del [Reglamento (CE) n.º 726/2004 revisado]; o

b) los términos de la decisión por la que se concede la autorización de comercialización de un medicamento, incluido el resumen de las características del producto y cualquier condición, obligación o restricción que afecte a la autorización de comercialización, o los cambios en el etiquetado o el prospecto relacionados con cambios en el resumen de las características del producto;

55) «estudio de seguridad posautorización»: todo estudio efectuado con el propósito de identificar, caracterizar o cuantificar un riesgo para la seguridad, confirmar el perfil de seguridad de un medicamento autorizado o medir la efectividad de las medidas de gestión de riesgos;

56) «sistema de farmacovigilancia»: un sistema utilizado por los titulares de autorizaciones de comercialización y por los Estados miembros para desempeñar las funciones y asumir las responsabilidades establecidas en el capítulo IX y dirigido a controlar la seguridad de los medicamentos autorizados y descubrir cualquier modificación de su relación beneficio-riesgo;

57) «archivo maestro del sistema de farmacovigilancia»: una descripción detallada del sistema de farmacovigilancia utilizado por el titular de la autorización de comercialización en relación con uno o varios medicamentos autorizados;

58) «sistema de gestión de riesgos»: conjunto de actividades e intervenciones de farmacovigilancia dirigidas a determinar, caracterizar, prevenir o reducir al mínimo los riesgos relativos a un medicamento, incluida la evaluación de la efectividad de dichas actividades e intervenciones;

59) «reacción adversa»: una respuesta nociva y no intencionada a un medicamento;

60) «reacción adversa grave»: una reacción adversa que ocasione la muerte del paciente, ponga en peligro su vida, requiera una hospitalización o una prolongación de esta, ocasione una discapacidad o una incapacidad significativa o persistente o produzca una anomalía o malformación congénita;

61) «reacción adversa inesperada»: una reacción adversa cuya naturaleza, gravedad o consecuencias no concuerden con el resumen de las características del producto;

62) «~~medicamento~~***producto*** homeopático»: un medicamento preparado a partir de cepas homeopáticas con arreglo a un procedimiento de fabricación homeopático descrito en la Farmacopea Europea o, en su defecto, en las farmacopeas utilizadas en la actualidad de forma oficial en los Estados miembros; **[Enm. 109]**

63) «medicamento tradicional a base de plantas»: un medicamento a base de plantas que cumpla las condiciones establecidas en el artículo 134, apartado 1;

64) «medicamento a base de plantas»: todo medicamento que contenga exclusivamente como sustancias activas una o varias sustancias vegetales o uno o varios preparados vegetales, o una o varias sustancias vegetales en combinación con uno o varios preparados vegetales;

65) «sustancias vegetales»: todas las plantas principalmente enteras, fragmentadas o cortadas, las partes de plantas, algas, hongos y líquenes no tratados, normalmente en forma seca o frescos, y determinados exudados que no han sido sometidos a un tratamiento específico también se consideran 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 (género, especie, variedad y autor);

66) «preparados vegetales»: los preparados que se obtienen sometiendo sustancias vegetales a tratamientos como extracción, destilación, expresión, fraccionamiento, purificación, concentración o fermentación, incluidas las sustancias vegetales trituradas o pulverizadas, las tinturas, los extractos, los aceites esenciales, los zumos exprimidos y los exudados tratados;

67) «medicamento tradicional a base de plantas equivalente»: un medicamento tradicional a base de plantas con las mismas sustancias activas, independientemente de los excipientes utilizados, la misma o similar finalidad prevista, dosis y posología equivalentes y la misma o similar vía de administración que el medicamento tradicional a base de plantas solicitado;

68) «distribución al por mayor de medicamentos»: toda actividad que consista en obtener, conservar, suministrar o exportar medicamentos, ya sea con o sin fines de lucro, excluido el despacho de medicamentos a la población. Dichas actividades se realizan con los fabricantes o sus depositarios, los importadores, otros mayoristas o con los farmacéuticos y las personas autorizadas o facultadas, en el Estado miembro de que se trate, para dispensar medicamentos a la población;

69) «intermediación de medicamentos»: todas las actividades relativas a la venta o compra de medicamentos, a excepción de la distribución al por mayor, que no incluyen contacto físico con los medicamentos y que consisten en la negociación, de manera independiente y en nombre de otra persona jurídica o física;

70) «obligación de servicio público»: la obligación de ~~garantizar~~***velar*** permanentemente ***por*** una provisión de medicamentos suficiente para responder a las necesidades de un territorio geográficamente determinado, así como la entrega del suministro solicitado, en cualquier punto de ese territorio, en plazos muy breves. **[Enm. 110]**

2. Se faculta a la Comisión para adoptar actos delegados con arreglo al artículo 215 a fin de modificar las definiciones establecidas en el apartado 1, puntos 2 a 6, punto 8, punto 14, ~~y~~ puntos 16 a ~~31~~***28, y punto 30***, en función de los avances técnicos y científicos y teniendo en cuenta las definiciones acordadas a escala de la Unión y a nivel internacional sin ampliar el ámbito de las definiciones. **[Enm. 111]**

Capítulo II

Requisitos de las solicitudes de autorización de comercialización nacionales y centralizadas

Sección 1

Disposiciones generales

Artículo 5

Autorizaciones de comercialización

1. Un medicamento solo se comercializará en un Estado miembro cuando las autoridades competentes de un Estado miembro hayan concedido una autorización de comercialización de conformidad con el capítulo III («autorización de comercialización nacional») o cuando se haya concedido una autorización de comercialización de conformidad con el [Reglamento (CE) n.º 726/2004 revisado] («autorización de comercialización centralizada»).

2. Cuando se haya concedido una autorización de comercialización inicial de conformidad con el apartado 1, también se concederá una autorización de conformidad con el apartado 1 a cualquier desarrollo relativo al medicamento objeto de la autorización, como indicaciones terapéuticas, dosis, formas farmacéuticas, vías de administración y presentaciones adicionales, así como a cualquier modificación de la autorización de comercialización, o se incluirá dicho desarrollo o modificación en la autorización de comercialización inicial. Se considerará que todas esas autorizaciones de comercialización pertenecen a la misma autorización global de comercialización, en particular a efectos de las solicitudes de autorización de comercialización con arreglo a los artículos 9 a 12, incluso en lo que se refiere a la expiración del período de protección normativa de datos para las solicitudes que utilizan un medicamento de referencia.

Artículo 6

Requisitos generales aplicables a las solicitudes de autorización de comercialización

1. Para obtener una autorización de comercialización, se presentará una solicitud de autorización de comercialización electrónica ante la autoridad competente de que se trate en un formato común. La Agencia pondrá a disposición dicho formato previa consulta a los Estados miembros.

2. La solicitud de autorización de comercialización incluirá los datos y los documentos enumerados en el anexo I, presentados de conformidad con el anexo II.

2 bis. Podrá concederse una autorización de comercialización para un medicamento sobre la base de un archivo maestro del principio activo, un archivo maestro de calidad adicional o un archivo maestro de tecnología de plataforma cuando exista y se mencione en la aplicación. **[Enm. 112]**

3. Los documentos y la información sobre los resultados de las pruebas farmacéuticas y no clínicas y de los estudios clínicos a que se refiere el anexo I irán acompañados de resúmenes detallados de conformidad con el artículo 7 respaldados por datos en bruto.

4. El sistema de gestión de riesgos contemplado en el anexo I deberá ser proporcionado a los riesgos identificados o potenciales ***para la salud humana y el medio ambiente*** del medicamento, y a la necesidad de datos sobre seguridad en la fase posautorización. **[Enm. 113]**

5. La solicitud de autorización de comercialización de un medicamento que no esté autorizado en la Unión en el momento de la entrada en vigor de la presente Directiva y de nuevas indicaciones terapéuticas, incluidas indicaciones pediátricas, nuevas formas farmacéuticas, nuevas dosis y nuevas vías de administración de medicamentos autorizados que estén protegidos por un certificado complementario de protección con arreglo al [Reglamento (CE) n.º 469/2009. OP: sustitúyase la referencia por el nuevo instrumento cuando se adopte], o por una patente que reúna los requisitos para la concesión del certificado complementario de protección, deberá incluir uno de los siguientes elementos:

a) los resultados de todos los estudios realizados y los pormenores de toda la información recogida de conformidad con un plan de investigación pediátrica aprobado;

b) una decisión de la Agencia por la que se conceda una dispensa a ese medicamento específico con arreglo al artículo 75, apartado 1, del [Reglamento (CE) n.º 726/2004 revisado];

c) una decisión de la Agencia por la que se conceda una dispensa de clase de conformidad con el artículo 75, apartado 2, del [Reglamento (CE) n.º 726/2004 revisado];

d) una decisión de la Agencia por la que se conceda un aplazamiento de conformidad con el artículo 81 del [Reglamento (CE) n.º 726/2004 revisado];

e) una decisión de la Agencia, adoptada en consulta con la Comisión de conformidad con el artículo 83 del [Reglamento (CE) n.º 726/2004 revisado], para establecer excepciones temporales a lo dispuesto en las letras a) a d) anteriores en caso de emergencias sanitarias.

Los documentos presentados en virtud de los puntos a) a d) comprenderán, conjuntamente, a todos los subsectores de la población pediátrica.

En ausencia de un plan de investigación pediátrica conforme al párrafo primero, letra a), o cuando no se haya llevado a cabo, a este respecto, un estudio comparativo, se presentará una justificación y, cuando proceda, también se obtendrán pruebas de estudios a largo plazo posteriores a la comercialización. **[Enm. 114]**

6. Las disposiciones del apartado 5 no se aplicarán a los medicamentos autorizados en virtud de los artículos 9, 11 y 13, y los artículos 125 a 141, ni a los medicamentos autorizados en virtud de los artículos 10 y 12 que no estén protegidos ni por un certificado complementario de protección en virtud del [Reglamento (CE) n.º 469/2009. OP: sustitúyase la referencia por un nuevo instrumento cuando se adopte], ni por una patente que reúna los requisitos para la concesión del certificado complementario de protección.

7. El solicitante de la autorización de comercialización deberá demostrar que el principio de reemplazo, reducción y refinamiento de los ensayos con animales para fines científicos se ha aplicado de conformidad con la Directiva 2010/63/UE en relación con cualquier estudio con animales realizado en apoyo de la solicitud.

El solicitante de la autorización de comercialización no llevará a cabo ensayos con animales en caso de que se disponga de métodos de ensayo sin animales científicamente satisfactorios. ***Cuando no se disponga de métodos de ensayo sin animales científicamente satisfactorios, los solicitantes que utilicen ensayos con animales velarán por que se aplique en todo estudio con animales llevado a cabo con el fin de fundamentar la solicitud el principio de reemplazo, reducción y refinamiento de los ensayos con animales para fines científicos conforme a la Directiva 2010/63/UE.*** **[Enm. 115]**

Artículo 7

Verificación por expertos

1. El solicitante de la autorización de comercialización velará por que los resúmenes detallados a que se refiere el artículo 6, apartado 3, hayan sido elaborados y firmados por expertos que posean las cualificaciones técnicas o profesionales necesarias antes de ser presentados a las autoridades competentes. Las cualificaciones técnicas o profesionales de los expertos se expondrán en un breve curriculum vitae.

2. Los expertos a los que se refiere el apartado 1 deberán justificar, en su caso, el recurso a la documentación bibliográfico-científica contemplada en el artículo 13 de acuerdo con los requisitos establecidos en el anexo II.

Artículo 8

Medicamentos fabricados fuera de la Unión

Los Estados miembros adoptarán todas las medidas adecuadas a fin de que:

a) las autoridades competentes de los Estados miembros verifiquen que los fabricantes e importadores de medicamentos procedentes de terceros países estén capacitados para llevar a cabo la fabricación en observancia de las indicaciones facilitadas de conformidad con el anexo I, o para efectuar los controles según los métodos descritos en el expediente con arreglo a dicho anexo;

b) las autoridades competentes de los Estados miembros puedan autorizar a los fabricantes e importadores de medicamentos procedentes de terceros países, en casos justificados, a que determinadas fases de la fabricación o determinados controles previstos en la letra a), se efectúen por terceros; en este caso, las verificaciones de las autoridades competentes de los Estados miembros se efectuarán igualmente en el establecimiento elegido.

Sección 2

Requisitos específicos para las solicitudes abreviadas de autorización de comercialización

Artículo 9

Solicitudes relativas a medicamentos genéricos

1. No obstante lo dispuesto en el artículo 6, apartado 2, el solicitante de una autorización de comercialización de un medicamento genérico no estará obligado a facilitar a las autoridades competentes los resultados de las pruebas no clínicas y de los estudios clínicos si se demuestra la equivalencia entre el medicamento genérico y el medicamento de referencia.

2. Con el fin de demostrar la equivalencia a que se refiere el apartado 1, el solicitante presentará a las autoridades competentes estudios de equivalencia, o una justificación de las razones por las que no se realizaron dichos estudios, y demostrará que el medicamento genérico cumple los criterios pertinentes establecidos en las directrices detalladas pertinentes.

3. Lo dispuesto en el apartado 1 será asimismo de aplicación cuando el medicamento de referencia no haya sido autorizado en el Estado miembro en que se presente la solicitud para un medicamento genérico. En tal caso, el solicitante deberá indicar en el formulario de la solicitud el nombre del Estado miembro en que esté o haya sido autorizado el medicamento de referencia. A petición de la autoridad competente del Estado miembro en que se presente la solicitud, la autoridad competente del otro Estado miembro transmitirá en el plazo de un mes una confirmación 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 pertinente.

Las diferentes formas farmacéuticas orales de liberación inmediata se considerarán la misma forma farmacéutica.

4. Las diferentes sales, ésteres, éteres, isómeros, mezclas de isómeros, complejos o derivados de una sustancia activa se considerarán la misma sustancia activa, a menos que sus propiedades difieran significativamente en cuanto a seguridad o eficacia. En esos casos, el solicitante presentará información adicional para demostrar que las diferentes sales, ésteres, éteres, isómeros, mezclas de isómeros, complejos o derivados de una sustancia activa no difieren significativamente con respecto a dichas propiedades.

5. Cuando exista una diferencia significativa en las propiedades a que se refiere el apartado 4, el solicitante presentará información adicional para demostrar la seguridad o la eficacia de las diferentes sales, ésteres, éteres, isómeros, mezclas de isómeros, complejos o derivados de la sustancia activa autorizada del medicamento de referencia en una solicitud con arreglo al artículo 10.

Artículo 10

Solicitudes relativas a medicamentos híbridos

En los casos en que el medicamento no se ajuste a la definición de medicamento genérico o tenga cambios en la dosis, la forma farmacéutica, la vía de administración o las indicaciones terapéuticas, en comparación con el medicamento de referencia, se facilitarán a las autoridades competentes los resultados de las pruebas no clínicas o estudios clínicos adecuados en la medida necesaria para establecer un puente científico con los datos en que se basa la autorización de comercialización del medicamento de referencia y para demostrar el perfil de seguridad y eficacia del medicamento híbrido. ***La Agencia adoptará directrices sobre los ensayos y estudios clínicos adecuados para la autorización de comercialización de medicamentos híbridos.*** **[Enm. 116]**

Artículo 11

Solicitudes relativas a medicamentos biosimilares

En el caso de un medicamento biológico similar a un medicamento biológico de referencia («medicamento biosimilar»), se facilitarán a las autoridades competentes los resultados de las pruebas y estudios de comparabilidad adecuados. El tipo y la cantidad de datos suplementarios deben ajustarse a los criterios pertinentes expuestos en el anexo II y a las directrices detalladas afines. No será necesario aportar los resultados de otras pruebas y estudios del expediente correspondiente al medicamento de referencia.

Artículo 12

Solicitudes relativas a medicamentos biohíbridos

En los casos en que un medicamento biosimilar experimente cambios en la dosis, la forma farmacéutica, la vía de administración o las indicaciones terapéuticas, en comparación con el medicamento biológico de referencia («biohíbrido»), se facilitarán a las autoridades competentes los resultados de las pruebas no clínicas o estudios clínicos adecuados en la medida necesaria para establecer un puente científico con los datos en los que se basa la autorización de comercialización del medicamento biológico de referencia y para demostrar el perfil de seguridad o eficacia del medicamento biosimilar. ***La Agencia adoptará directrices sobre los ensayos y estudios clínicos adecuados para la autorización de comercialización de medicamentos biohíbridos.*** **[Enm. 117]**

Artículo 13

Solicitudes basadas en datos bibliográficos

En los casos en que ningún medicamento de referencia esté o haya sido autorizado para la sustancia activa del medicamento de que se trate, no se exigirá al solicitante, no obstante lo dispuesto en el artículo 6, apartado 2, que facilite los resultados de pruebas no clínicas o estudios clínicos si el solicitante puede demostrar que las sustancias activas del medicamento han tenido un uso médico bien establecido en la Unión para el mismo uso terapéutico y la misma vía de administración y durante al menos diez años, con una eficacia reconocida y un nivel aceptable de seguridad en las condiciones establecidas en el anexo II. En ese caso, los resultados de las pruebas y los ensayos se sustituirán por datos bibliográficos adecuados en forma de documentación científica. ***Se aportará una justificación de la pertinencia de dicha bibliografía para el medicamento.*** **[Enm. 118]**

Artículo 14

Solicitudes basadas en el consentimiento

Tras la concesión de una autorización de comercialización, el titular de esta podrá permitir, mediante una carta de acceso, que se utilice toda la documentación mencionada en el artículo 6, apartado 2, con vistas al examen de solicitudes posteriores relativas a otros medicamentos que tengan la misma composición cualitativa y cuantitativa en sustancias activas y la misma forma farmacéutica.

Sección 3

Requisitos específicos de las solicitudes para determinadas categorías de medicamentos

Artículo 15

Medicamentos de combinación en dosis fijas, ~~tecnologías~~***autorización de comercialización*** de plataforma y envases multimedicamento **[Enm. 119]**

1. Cuando esté justificado con fines terapéuticos, podrá concederse una autorización de comercialización para un medicamento de combinación en dosis fijas.

2. Cuando esté justificado con fines terapéuticos, podrá concederse una autorización de comercialización~~, en circunstancias excepcionales,~~ para un medicamento compuesto por un componente fijo y un componente variable predefinido para, en su caso, hacer frente a diferentes variantes de un agente infeccioso o, en caso necesario, adaptar el medicamento a las características de un paciente individual o de un grupo de pacientes («~~tecnología~~***autorización de comercialización*** de plataforma»). **[Enm. 120]**

El solicitante que tenga la intención de presentar una solicitud de autorización de comercialización para un medicamento de este tipo deberá obtener previamente el acuerdo relativo a la presentación de dicha solicitud por parte de la autoridad competente de que se trate.

3. Cuando esté justificado por razones de salud pública y cuando las sustancias activas no puedan combinarse en un medicamento de combinación en dosis fijas, podrá concederse una autorización de comercialización, en circunstancias excepcionales, a un envase multimedicamento.

El solicitante que tenga la intención de presentar una solicitud de autorización de comercialización para un medicamento de este tipo deberá obtener previamente el acuerdo relativo a la presentación de dicha solicitud por parte de la autoridad competente de que se trate.

Artículo 16

Radiofármacos

1. Se requerirá una autorización de comercialización para los generadores de radionucleidos, los equipos ***para preparación de radiofármacos («equipos»)*** y los precursores de radionucleidos, a menos que se utilicen como material de partida, sustancia activa o producto intermedio de radiofármacos cubiertos por una autorización de comercialización con arreglo al artículo 5, apartado 1. **[Enm. 121]**

2. Sin embargo no se exigirá autorización de comercialización para un radiofármaco preparado en el momento de su uso por una persona o una institución que según la legislación nacional estén autorizadas a utilizar estos radiofármacos, en un centro sanitario autorizado, exclusivamente a partir de generadores de radionucleidos, equipos o precursores de radionucleidos autorizados, con arreglo a las instrucciones del fabricante.

Artículo 17

Antimicrobianos

1. Cuando la solicitud de autorización de comercialización se refiera a un antimicrobiano, la solicitud incluirá, además de la información mencionada en el artículo 6, lo siguiente:

a) un plan de gestión ***y de acceso*** de los antimicrobianos recogido en el anexo I; **[Enm. 122]**

b) una descripción de los requisitos especiales de información contemplados en el artículo 69 y enumerados en el anexo I.

1 bis. Tras la concesión de una autorización de comercialización, la autoridad competente del Estado miembro pondrá a disposición del público los documentos a que se refiere el apartado 1. **[Enm. 123]**

2. La autoridad competente ~~podrá imponer~~***revisará la información enviada en cumplimiento del apartado 1, letra b). La autoridad competente impondrá*** obligaciones al titular de la autorización de comercialización si considera que las medidas de mitigación del riesgo incluidas en el plan de gestión ***y de acceso*** de los antimicrobianos no son satisfactorias. **[Enm. 124]**

3. ***El titular de la autorización de comercialización velará, cuando sea posible, por que el antimicrobiano pueda dispensarse por unidades en las cantidades correspondientes a la duración del tratamiento. Si no es posible dispensar un antimicrobiano por unidad,*** el titular de la autorización de comercialización velará por que el tamaño del envase del antimicrobiano se corresponda con la posología habitual y la duración del tratamiento. **[Enm. 125]**

Artículo 18

Combinaciones integradas de medicamentos y productos sanitarios

1. Para las combinaciones integradas de un medicamento y un producto sanitario, el solicitante de la autorización de comercialización presentará datos que demuestren el uso seguro y eficaz de la combinación integrada del medicamento y el producto sanitario.

Como parte de la evaluación, de conformidad con el artículo 29, de la combinación integrada de un medicamento y un producto sanitario, las autoridades competentes evaluarán la relación beneficio-riesgo de la combinación integrada de un medicamento y un producto sanitario, teniendo en cuenta la idoneidad del uso del medicamento junto con el producto sanitario***, en particular cuando proceda para pacientes pediátricos, e incluyendo aspectos como el almacenamiento, el montaje, la limpieza y la técnica requerida para la aplicación o la ingesta***. **[Enm. 126]**

2. Los requisitos generales de seguridad y funcionamiento pertinentes establecidos en el anexo I del Reglamento (UE) 2017/745 se aplicarán en lo que respecta a la seguridad y el funcionamiento de la parte del producto sanitario de la combinación integrada de un medicamento con un producto sanitario.

3. La solicitud de autorización de comercialización de una combinación integrada de un medicamento con un producto sanitario incluirá la documentación que acredite la conformidad de la parte del producto sanitario con los requisitos generales de seguridad y funcionamiento a que se refiere el apartado 2, de conformidad con el anexo II, incluido, en su caso, el informe de evaluación de la conformidad realizado por un organismo notificado.

4. En su evaluación de la combinación integrada de un medicamento con un producto sanitario, las autoridades competentes reconocerán los resultados de la evaluación de la conformidad de la parte del producto sanitario de dicha combinación integrada con los requisitos generales de seguridad y funcionamiento de conformidad con el anexo I del Reglamento (UE) 2017/745, incluidos, en su caso, los resultados de la evaluación realizada por un organismo notificado.

5. El solicitante de la autorización de comercialización presentará, a petición de la autoridad competente, cualquier información adicional relacionada con el producto sanitario y que sea pertinente para la evaluación de la relación beneficio-riesgo de la combinación integrada de un medicamento con un producto sanitario contemplada en el apartado 1.

Artículo 19

Medicamentos de uso exclusivo con productos sanitarios

1. Para los medicamentos de uso exclusivo con un producto sanitario, el solicitante de la autorización de comercialización presentará datos que demuestren el uso seguro y eficaz del medicamento teniendo en cuenta su uso con el producto sanitario.

Como parte de la evaluación, de conformidad con el artículo 29, del medicamento a que se refiere el párrafo primero, las autoridades competentes evaluarán la relación beneficio-riesgo del medicamento teniendo en cuenta el uso del medicamento junto con el producto sanitario.

2. En el caso de los medicamentos de uso exclusivo con un producto sanitario, el producto sanitario cumplirá los requisitos establecidos en el Reglamento (UE) 2017/745.

3. La solicitud de autorización de comercialización de un medicamento de uso exclusivo con un producto sanitario incluirá la documentación que acredite la conformidad del producto sanitario con los requisitos generales de seguridad y funcionamiento a que se refiere el apartado 2, de conformidad con el anexo II, incluido, en su caso, el informe de la evaluación de la conformidad realizada por un organismo notificado.

4. En su evaluación del medicamento a que se refiere el apartado 1, la autoridad competente reconocerá los resultados de la evaluación de la conformidad del producto sanitario en cuestión con los requisitos generales de seguridad y funcionamiento de conformidad con el anexo I del Reglamento (UE) 2017/745, incluidos, en su caso, los resultados de la evaluación realizada por un organismo notificado.

5. El solicitante de la autorización de comercialización presentará, a petición de la autoridad competente, cualquier información adicional relacionada con el producto sanitario que sea pertinente para la evaluación de la relación beneficio-riesgo del medicamento a que se refiere el apartado 1, teniendo en cuenta el uso del medicamento con el producto sanitario.

6. Si la acción del medicamento no es accesoria a la del producto sanitario, este cumplirá los requisitos de la presente Directiva y del [Reglamento (CE) n.º 726/2004 revisado], teniendo en cuenta su uso con el producto sanitario, sin perjuicio de los requisitos específicos del Reglamento (UE) 2017/745.

En este caso, el solicitante de la autorización de comercialización presentará, a petición de las autoridades competentes, cualquier información adicional relacionada con el producto sanitario, teniendo en cuenta su uso con el medicamento y que sea pertinente para el seguimiento posterior a la autorización del medicamento, sin perjuicio de los requisitos específicos del [Reglamento (CE) n.º 726/2004 revisado].

Artículo 20

Combinaciones de medicamentos con productos que no sean productos sanitarios

1. En el caso de combinaciones de un medicamento con un producto distinto de un producto sanitario, el solicitante de la autorización de comercialización presentará datos que demuestren el uso seguro y eficaz de la combinación del medicamento y del otro producto.

Como parte de la evaluación, de conformidad con el artículo 29, de la combinación de un medicamento con un producto distinto de un producto sanitario, la autoridad competente evaluará la relación beneficio-riesgo de la combinación de un medicamento y un producto que no sea un producto sanitario, teniendo en cuenta el uso del medicamento junto con el otro producto.

2. A petición de la autoridad competente, el solicitante de la autorización de comercialización presentará cualquier información adicional relacionada con el producto distinto de productos sanitarios que sea pertinente para la evaluación de la relación beneficio-riesgo de la combinación de medicamentos con el producto distinto de productos sanitarios, teniendo en cuenta la idoneidad del uso del medicamento con el producto a que se refiere el apartado 1.

Sección 4

Requisitos específicos del expediente

Artículo 21

Plan de gestión de riesgos

El solicitante de una autorización de comercialización de un medicamento contemplado en los artículos 9 y 11 no estará obligado a presentar un plan de gestión de riesgos ni un resumen de este, siempre que no existan medidas adicionales de minimización del riesgo para el medicamento de referencia y que la autorización de comercialización del medicamento de referencia no haya sido retirada antes de la presentación de la solicitud.

Artículo 22

Evaluación del riesgo para el medio ambiente y otra información ambiental

1. Al preparar la evaluación del riesgo para el medio ambiente que debe presentarse de conformidad con el artículo 6, apartado 2, el solicitante tendrá en cuenta las directrices científicas sobre la evaluación del riesgo para el medio ambiente de los medicamentos de uso humano a que se refiere el apartado ~~6~~ ***5***, o comunicará a la Agencia o, en su caso, a la autoridad competente del Estado miembro de que se trate, a su debido tiempo las razones ***debidamente justificadas*** de cualquier divergencia con respecto a las directrices científicas. Cuando se disponga de ellas, el solicitante tendrá en cuenta las evaluaciones del riesgo para el medio ambiente existentes realizadas en virtud de otra legislación de la Unión. **[Enm. 127]**

2. La evaluación del riesgo para el medio ambiente indicará si el medicamento o cualquiera de sus ingredientes u otros componentes es una de las siguientes sustancias con arreglo a los criterios del anexo I del Reglamento (CE) n.º 1272/2008:

a) persistente, bioacumulable y tóxica (PBT);

b) muy persistente y muy bioacumulable (mPmB);

c) persistente, móvil y tóxica (PMT), muy persistente y muy móvil (mPmM);

o son agentes activos endocrinos.

3. El solicitante también incluirá en la evaluación del riesgo para el medio ambiente medidas de mitigación del riesgo para evitar o, cuando no sea posible, limitar las emisiones a la atmósfera, el agua y el suelo de los contaminantes enumerados en la Directiva 2000/60/CE, la Directiva 2006/118/CE, la Directiva 2008/105/CE y la Directiva 2010/75/UE ***durante la fabricación, el uso y la eliminación del medicamento***. El solicitante deberá explicar detalladamente que las medidas de mitigación propuestas son adecuadas y suficientes para hacer frente a los riesgos para el medio ambiente detectados. ***Cuando sea necesario, el solicitante también incluirá información sobre las técnicas disponibles y las técnicas que se utilizarán para reducir los vertidos y las emisiones del medicamento, en particular aquellos que aparezcan en efluentes industriales antes de que dichos efluentes abandonen los centros de fabricación.*** **[Enm. 128]**

4. La evaluación del riesgo para el medio ambiente de los antimicrobianos incluirá una evaluación del riesgo para la selección de la resistencia a los antimicrobianos en el medio ambiente debido a toda la cadena de suministro de la fabricación dentro y fuera de la Unión, el uso y la eliminación del antimicrobiano, ***también por profesionales sanitarios y pacientes,*** teniendo en cuenta, cuando proceda, las normas internacionales existentes que han establecido concentraciones previstas sin efecto (PNEC) específicas para los antibióticos. **[Enm. 129]**

4 bis. A más tardar el... [doce meses a partir de la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva], la Comisión, previa consulta a la Agencia, a la AEMA y al ECDC, emitirá directrices sobre cómo llevar a cabo la evaluación del riesgo para el medio ambiente para antimicrobianos distintos de los antibióticos. **[Enm. 130]**

5. La Agencia elaborará directrices científicas de conformidad con el artículo 138 del [Reglamento (CE) n.º 726/2004 revisado] para especificar los detalles técnicos relativos a los requisitos de la evaluación del riesgo para el medio ambiente de los medicamentos de uso humano. Cuando proceda, la Agencia consultará a la Agencia Europea de Sustancias y Mezclas Químicas (ECHA), a la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) ~~y a la Agencia Europea de Medio Ambiente (AEMA)~~***, a la AEMA, al ECDC y a otras partes interesadas pertinentes, incluidos operadores de agua potable y de aguas residuales,*** sobre la elaboración de estas directrices científicas. **[Enm. 131]**

6. El titular de la autorización de comercialización actualizará la evaluación del riesgo para el medio ambiente con nueva información sin demora indebida y la facilitará a las autoridades competentes pertinentes, de conformidad con el artículo 90, apartado 2, si se dispone de nueva información relativa a los criterios de evaluación a que se refiere el artículo 29 que pueda dar lugar a un cambio en las conclusiones de la evaluación del riesgo para el medio ambiente. La actualización incluirá toda la información pertinente procedente del seguimiento medioambiental, incluido el seguimiento con arreglo a la Directiva 2000/60/CE, de estudios de ecotoxicidad, de evaluaciones de riesgos nuevas o actualizadas con arreglo a otra legislación de la Unión, tal como se contempla en el apartado 1, y de datos de exposición medioambiental.

En el caso de una evaluación del riesgo para el medio ambiente realizada antes del [OP: insértese la fecha correspondiente a dieciocho meses después de la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva], la autoridad competente solicitará al titular de la autorización de comercialización que actualice la evaluación del riesgo para el medio ambiente ***para incluir las medidas de mitigación del riesgo a que se refiere el apartado 3. La autoridad competente también solicitará al titular de la autorización de comercialización que actualice la evaluación del riesgo para el medio ambiente*** si se ha detectado la falta de información sobre medicamentos potencialmente nocivos para el medio ambiente. **[Enm. 132]**

7. En el caso de los medicamentos a que se refieren los artículos 9 a 12, el solicitante podrá hacer referencia a los estudios de la evaluación del riesgo para el medio ambiente realizados para el medicamento de referencia al preparar dicha evaluación ***y facilitará cualquier otro dato y las directrices científicas a que se refiere el apartado 1 del presente artículo***. **[Enm. 133]**

7 bis. La Agencia o, en su caso, la autoridad competente del Estado miembro publicarán el resultado de la evaluación del riesgo para el medio ambiente, incluidos los datos presentados por el titular de la autorización de comercialización. **[Enm. 134]**

7 ter. Al hacer pública la información sobre la evaluación del riesgo para el medio ambiente, incluido el plan de gestión y de acceso de los antimicrobianos a que se refiere el artículo 17, la autoridad competente suprimirá cualquier información comercial de naturaleza confidencial. **[Enm. 135]**

Artículo 23

Evaluación del riesgo para el medio ambiente de los medicamentos autorizados antes del 30 de octubre de 2005

1. A más tardar el [OP: insértese la fecha correspondiente a ~~treinta~~**24** meses después de la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva], la Agencia, previa consulta a las autoridades competentes de los Estados miembros***, al ECDC***, a la Agencia Europea de Sustancias y Mezclas Químicas (ECHA), a la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) y a la Agencia Europea de Medio Ambiente (AEMA), establecerá un programa para la evaluación del riesgo para el medio ambiente, que deberá presentarse de conformidad con el artículo 22, de los medicamentos autorizados antes del 30 de octubre de 2005 que no hayan sido sometidos a ninguna evaluación del riesgo para el medio ambiente y que la Agencia haya identificado como potencialmente nocivos para el medio ambiente de conformidad con el apartado 2. **[Enm. 136]**

La Agencia hará público este programa.

2. La Agencia establecerá los criterios científicos para la identificación de los medicamentos como potencialmente nocivos para el medio ambiente y para la priorización de su evaluación del riesgo para el medio ambiente, utilizando un enfoque basado en el riesgo. Para ello, la Agencia ***consultará a las partes interesadas pertinentes, incluidos los agentes que gestionan residuos de medicamentos y su producción en el medio ambiente, y*** podrá solicitar a los titulares de autorizaciones de comercialización la presentación de datos o información pertinentes. **[Enm. 137]**

3. Los titulares de autorizaciones de comercialización de medicamentos identificados en el programa a que se refiere el apartado 1 presentarán la evaluación del riesgo para el medio ambiente a la Agencia. La Agencia publicará el resultado del examen de la evaluación del riesgo para el medio ambiente, incluidos los datos ***y un resumen de los estudios de evaluación del riesgo para el medio ambiente y sus resultados*** presentados por el titular de la autorización de comercialización. **[Enm. 138]**

4. Cuando en el programa a que se refiere el apartado 1 se identifiquen varios medicamentos que contengan el mismo principio activo y que previsiblemente entrañen los mismos riesgos para el medio ambiente, las autoridades competentes de los Estados miembros o la Agencia alentarán a los titulares de autorizaciones de comercialización a que realicen estudios conjuntos para la evaluación del riesgo para el medio ambiente, a fin de minimizar la duplicación innecesaria de datos y el uso de animales.

Artículo 24

Sistema de monografías sobre la evaluación del riesgo para el medio ambiente de los datos de dicha evaluación relativos a las sustancias activas

1. La Agencia, en colaboración con las autoridades competentes de los Estados miembros, establecerá un sistema de revisión basado en sustancias activas de los datos de la evaluación del riesgo para el medio ambiente («monografías sobre la evaluación del riesgo para el medio ambiente») para los medicamentos autorizados ***y publicitará información pertinente sobre dicho sistema***. Una monografía sobre la evaluación del riesgo para el medio ambiente incluirá un conjunto completo de datos fisicoquímicos, datos sobre el destino final y datos sobre efectos basados en una evaluación de una autoridad competente. **[Enm. 139]**

2. El establecimiento del sistema de monografías sobre la evaluación del riesgo para el medio ambiente se basará en una priorización de las sustancias activas basada en el riesgo ***y en los requisitos de datos***. **[Enm. 140]**

3. Al preparar la monografía sobre la evaluación del riesgo para el medio ambiente a que se refiere el apartado 1, la Agencia podrá solicitar información, estudios y datos a las autoridades competentes de los Estados miembros y a los titulares de autorizaciones de comercialización.

4. La Agencia, en cooperación con las autoridades competentes de los Estados miembros, llevará a cabo un proyecto piloto de prueba de concepto de monografías sobre la evaluación del riesgo para el medio ambiente que deberá completarse en un plazo de ~~tres años~~***treinta meses*** a partir de la entrada en vigor de la presente Directiva***, teniendo asimismo en cuenta los resultados de las iniciativas pertinentes de la Unión relacionadas con los ensayos con animales***. **[Enm. 141]**

5. La Comisión estará facultada para adoptar actos delegados con arreglo al artículo 215 y sobre la base de los resultados de un proyecto piloto de prueba de concepto a que se refiere el apartado 4, a fin de complementar la presente Directiva especificando lo siguiente:

a) el contenido y el formato de las monografías sobre la evaluación del riesgo para el medio ambiente;

b) los procedimientos de adopción y actualización de las monografías sobre la evaluación del riesgo para el medio ambiente;

c) los procedimientos para la presentación de la información, los estudios y los datos a que se refiere el apartado 3;

d) los criterios de priorización basada en el riesgo para la selección y priorización a que se refiere el apartado 2;

e) el uso de monografías sobre la evaluación del riesgo para el medio ambiente en el contexto de nuevas solicitudes de autorización de comercialización de medicamentos para apoyar su evaluación del riesgo para el medio ambiente.

Artículo 25

Certificado del archivo maestro de la sustancia activa

1. Los solicitantes de autorizaciones de comercialización podrán, en lugar de presentar los datos pertinentes sobre una sustancia activa química de un medicamento exigidos de conformidad con el anexo II, basarse en un archivo maestro de la sustancia activa, en un certificado del archivo maestro de la sustancia activa concedido por la Agencia de conformidad con el presente artículo («certificado del archivo maestro de la sustancia activa») o en un certificado que confirme que la calidad de la sustancia activa en cuestión está adecuadamente controlada por la correspondiente monografía de la Farmacopea Europea.

Los solicitantes de autorizaciones de comercialización solo podrán basarse en un archivo maestro de la sustancia activa si no existe ningún certificado sobre el mismo archivo maestro de la sustancia activa.

2. La Agencia podrá conceder un certificado del archivo maestro de la sustancia activa cuando los datos pertinentes sobre la sustancia activa de que se trate no estén ya cubiertos por una monografía de la Farmacopea Europea o por un certificado del archivo maestro de la sustancia activa.

Para obtener un certificado del archivo maestro de la sustancia activa se presentará una solicitud a la Agencia. El solicitante de un certificado del archivo maestro de la sustancia activa demostrará que la sustancia activa de que se trate no está ya cubierta por una monografía de la Farmacopea Europea o un certificado del archivo maestro de la sustancia activa. La Agencia examinará la solicitud y, en caso de resultado positivo, concederá el certificado que será válido en toda la Unión. En el caso de las autorizaciones de comercialización centralizadas, la solicitud de certificado del archivo maestro de la sustancia activa podrá presentarse como parte de la solicitud de autorización de comercialización del medicamento correspondiente.

La Agencia creará un repositorio de archivos maestros de sustancias activas, sus informes de evaluación y sus certificados, y garantizará la protección de los datos personales. La Agencia velará por que las autoridades competentes del Estado miembro tengan acceso a este repositorio.

3. El archivo maestro de la sustancia activa y el certificado del archivo maestro de la sustancia activa abarcarán toda la información exigida en el anexo II sobre la sustancia activa.

4. El titular del certificado del archivo maestro de la sustancia activa será el fabricante de la sustancia activa.

5. El titular del certificado del archivo maestro de la sustancia activa mantendrá actualizado el archivo maestro de la sustancia activa con arreglo a los avances científicos y tecnológicos e introducirá los cambios necesarios para garantizar que la sustancia activa se fabrique y controle con arreglo a métodos científicos generalmente aceptados.

6. A petición de la Agencia, el fabricante de la sustancia para la que se haya presentado una solicitud de certificado del archivo maestro de la sustancia activa o el titular del certificado del archivo maestro de la sustancia activa se someterá a una inspección para verificar la información contenida en la solicitud o el archivo maestro de la sustancia activa o su conformidad con las prácticas correctas de fabricación de sustancias activas a que se refiere el artículo 160.

Si el fabricante de una sustancia activa se niega a someterse a dicha inspección, la Agencia podrá suspender o poner fin a la solicitud de certificado del archivo maestro de la sustancia activa.

7. Si el titular del certificado del archivo maestro de la sustancia activa no cumple las obligaciones establecidas en los apartados 5 y 6, la Agencia podrá suspender o retirar el certificado y las autoridades competentes de los Estados miembros podrán suspender o revocar la autorización de comercialización de un medicamento que se base en dicho certificado o adoptar medidas para prohibir su suministro.

8. El titular de la autorización de comercialización del medicamento concedido sobre la base de un certificado del archivo maestro de la sustancia activa sigue siendo responsable de dicho medicamento.

9. La Comisión estará facultada para adoptar actos delegados con arreglo al artículo 215 para completar la presente Directiva por los que se especifiquen:

a) las normas que rigen el contenido y el formato de la solicitud de certificado del archivo maestro de la sustancia activa;

b) las normas para el examen de una solicitud de certificado del archivo maestro de la sustancia activa y para la concesión del certificado;

c) las normas para hacer públicos los certificados de los archivos maestros de las sustancias activas;

d) las normas para introducir cambios en el archivo maestro de la sustancia activa y en el certificado del archivo maestro de la sustancia activa;

e) las normas de acceso de las autoridades competentes de los Estados miembros al archivo maestro de la sustancia activa y a su informe de evaluación;

f) las normas sobre el acceso al archivo maestro de la sustancia activa y al informe de evaluación de los solicitantes de autorizaciones de comercialización y los titulares de autorizaciones de comercialización que se basen en un certificado del archivo maestro de la sustancia activa.

Artículo 26

Archivos maestros de calidad adicionales

1. Los solicitantes de autorizaciones de comercialización podrán, en lugar de presentar los datos pertinentes sobre una sustancia activa distinta de una sustancia activa química, o sobre otras sustancias presentes o utilizadas en la fabricación de un medicamento, exigidos de conformidad con el anexo II, basarse en un archivo maestro de calidad adicional, un certificado del archivo maestro de calidad adicional concedido por la Agencia de conformidad con el presente artículo («certificado del archivo maestro de calidad adicional») o un certificado que confirme que la calidad de dicha sustancia está adecuadamente controlada por la correspondiente monografía de la Farmacopea Europea.

Los solicitantes de autorizaciones de comercialización solo podrán basarse en un certificado del archivo maestro de calidad adicional si no existe ningún certificado en el mismo archivo maestro de calidad adicional.

2. El artículo 25, apartados 1 a 5, y apartados 7 y 8, también se aplicará mutatis mutandis al certificado del archivo maestro de calidad adicional.

3. La Comisión estará facultada para adoptar actos delegados con arreglo al artículo 215 para completar la presente Directiva por los que se especifiquen:

a) las normas que rigen el contenido y el formato de la solicitud de certificado del archivo maestro de la sustancia activa;

b) los archivos maestros de calidad adicionales para los que puede utilizarse un certificado con el fin de proporcionar información específica sobre la calidad de una sustancia***, una preparación u otro material*** presente o ~~utilizada~~***utilizado*** en la fabricación de un medicamento***, incluidas terapias celulares y terapias génicas***; **[Enm. 142]**

c) las normas para el examen de las solicitudes de publicación de certificados de los archivos maestros de calidad adicionales;

d) las normas para introducir cambios en el archivo maestro de calidad adicional y en el certificado;

e) las normas de acceso de las autoridades competentes del Estado miembro al archivo maestro de calidad adicional y su informe de evaluación;

f) las normas sobre el acceso al archivo maestro de calidad adicional y al informe de evaluación de los solicitantes de autorizaciones de comercialización y los titulares de autorizaciones de comercialización que se basen en un certificado de archivo maestro de calidad adicional.

4. Si así lo solicita la Agencia, el fabricante de una sustancia presente o utilizada en la fabricación de un medicamento para el que se haya presentado una solicitud de certificado del archivo maestro de calidad adicional o el titular del certificado del archivo maestro de calidad adicional se someterá a una inspección para verificar la información contenida en la solicitud o en el archivo maestro de calidad.

Si el fabricante de esta sustancia se niega a someterse a dicha inspección, la Agencia podrá suspender o poner fin a la solicitud de certificado del archivo maestro de calidad adicional.

Artículo 26 bis

Archivos maestros de tecnología de plataforma adicionales

1. Los solicitantes de autorizaciones de comercialización podrán, en lugar de presentar los datos pertinentes relacionados con una tecnología de plataforma, basarse en un archivo maestro de tecnología de plataforma adicional o un certificado del archivo maestro de tecnología de plataforma adicional concedido por la Agencia de conformidad con el presente artículo («certificado del archivo maestro de tecnología de plataforma adicional»).

2. El artículo 25, apartados 1 a 5, y apartados 7 y 8, también se aplicará mutatis mutandis al certificado del archivo maestro de tecnología de plataforma adicional.

3. Para describir de manera adecuada el archivo maestro de tecnología de plataforma, se facilitará la información apropiada que se establece en las directrices científicas publicadas por la Agencia.

4. La Comisión estará facultada para adoptar actos delegados con arreglo al artículo 215 para completar la presente Directiva por los que se especifiquen:

a) las normas que rigen el contenido y el formato de la solicitud de un certificado del archivo maestro de tecnología de plataforma adicional;

b) los archivos maestros de tecnología de plataforma adicionales para los que puede utilizarse un certificado con el fin de proporcionar información específica sobre la tecnología de plataforma en la que se basa la producción de una sustancia presente o utilizada en la fabricación de un medicamento;

c) las normas para el examen de las solicitudes de publicación de certificados de los archivos maestros de tecnología de plataforma adicionales;

d) las normas para introducir cambios en el archivo maestro de tecnología de plataforma adicional y en el certificado;

e) las normas de acceso de las autoridades competentes del Estado miembro al archivo maestro de tecnología de plataforma adicional y su informe de evaluación;

f) las normas sobre el acceso al archivo maestro de tecnología de plataforma adicional y al informe de evaluación de los solicitantes de autorizaciones de comercialización y los titulares de autorizaciones de comercialización que se basen en un certificado de archivo maestro de tecnología de plataforma adicional.

5. La Agencia elaborará y publicará directrices científicas sobre los requisitos de un archivo maestro de tecnología de plataforma adicional.

6. Si así lo solicita la Agencia, el fabricante de una sustancia presente o utilizada en la fabricación de un medicamento para el que se haya presentado una solicitud de certificado del archivo maestro de tecnología de plataforma adicional o el titular del certificado del archivo maestro de tecnología de plataforma adicional se someterá a una inspección para verificar la información contenida en la solicitud o en el archivo maestro.

Si el titular del archivo maestro de tecnología de plataforma adicional se niega a someterse a dicha inspección, la Agencia podrá suspender o poner fin a la solicitud de certificado del archivo maestro de tecnología de plataforma adicional. **[Enm. 143]**

Artículo 27

Excipientes

1. El solicitante facilitará información sobre los excipientes utilizados en un medicamento de conformidad con los requisitos establecidos en el anexo II.

Los excipientes serán examinados por las autoridades competentes como parte del medicamento.

2. Los colorantes solo se utilizarán en los medicamentos si están incluidos en una de las listas siguientes:

a) la lista de la Unión de aditivos alimentarios autorizados que figura en el cuadro 1 de la parte B del anexo II del Reglamento (CE) n.º 1333/2008 y cumple los criterios de pureza y las especificaciones establecidos en el Reglamento (UE) n.º 231/2012 de la Comisión;

b) la lista elaborada por la Comisión de conformidad con el apartado 3.

3. La Comisión podrá establecer una lista de colorantes autorizados para su uso en medicamentos distintos de los incluidos en la lista de la Unión de aditivos alimentarios autorizados.

La Comisión, en su caso sobre la base de un dictamen de la Agencia, adoptará una decisión sobre si el colorante en cuestión debe añadirse a la lista de colorantes autorizados para su uso en los medicamentos a que se refiere el párrafo primero.

Solo podrá añadirse un colorante a la lista de colorantes autorizados para su uso en medicamentos si el colorante se ha eliminado de la lista de la Unión de aditivos alimentarios autorizados.

Cuando proceda, la lista de colorantes autorizados para su uso en medicamentos incluirá criterios de pureza, especificaciones o restricciones aplicables a los colorantes incluidos en dicha lista.

La lista de colorantes autorizados para su uso en medicamentos se establecerá mediante actos de ejecución. Dichos actos de ejecución se adoptarán de acuerdo con el procedimiento de examen a que se refiere el artículo 214, apartado 2.

4. Si un colorante utilizado en un medicamento se retira de la lista de la Unión de aditivos alimentarios autorizados, sobre la base del dictamen científico de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA), la Agencia, a petición de la Comisión o por propia iniciativa, emitirá sin demora indebida un dictamen científico sobre el uso del colorante en cuestión en el medicamento, teniendo en cuenta~~, si procede,~~ el dictamen de la EFSA. El dictamen de la Agencia será adoptado por el Comité de Medicamentos de Uso Humano. **[Enm. 144]**

La Agencia enviará sin demora indebida a la Comisión su dictamen científico sobre el uso del colorante en el medicamento, junto con un informe sobre la evaluación.

La Comisión, sobre la base del dictamen de la Agencia y sin demora indebida, decidirá si el colorante en cuestión puede utilizarse en los medicamentos y, en su caso, lo incluirá en la lista de colorantes autorizados para su uso en los medicamentos a que se refiere el apartado 3.

5. Si un colorante se ha eliminado de la lista de la Unión de aditivos alimentarios autorizados por motivos que no requieren un dictamen de la EFSA, la Comisión decidirá sobre el uso del colorante en cuestión en los medicamentos y, en su caso, lo incluirá en la lista de colorantes autorizados para su uso en medicamentos a que se refiere el apartado 3. En tales casos, la Comisión ~~podrá solicitar~~***solicitará*** el dictamen de la Agencia. **[Enm. 145]**

6. Un colorante que se haya eliminado de la lista de la Unión de aditivos alimentarios autorizados podrá seguir utilizándose como colorante en medicamentos hasta que la Comisión adopte una decisión sobre la inclusión del colorante en la lista de colorantes autorizados para su uso en medicamentos de conformidad con el apartado 3.

7. Los apartados 2 a 6 se aplicarán también a los colorantes utilizados en medicamentos veterinarios, tal como se definen en el artículo 4, punto 1, del Reglamento (UE) 2019/6 del Parlamento Europeo y del Consejo ([47]).

Sección 5

Requisitos adaptados del expediente

Artículo 28

Marcos adaptados debido a las características o métodos inherentes al medicamento

1. Los medicamentos enumerados en el anexo VII estarán sujetos a requisitos científicos o reglamentarios específicos debido a las características o los métodos inherentes al medicamento, cuando:

a) no sea posible evaluar adecuadamente el medicamento o la categoría de medicamentos aplicando los requisitos aplicables debido a retos científicos o normativos derivados de las características o los métodos inherentes al medicamento; y

b) las características o los métodos contribuyan de manera positiva a la calidad, la seguridad y la eficacia del medicamento o la categoría de medicamentos o contribuyan de forma importante al acceso de los pacientes o a los cuidados de estos.

2. La Comisión estará facultada para adoptar actos delegados con arreglo al artículo 215 por los que se modifique el anexo VII a fin de tener en cuenta el progreso científico y técnico.

3. La Comisión estará facultada para adoptar actos delegados con arreglo al artículo 215 que completen la presente Directiva por los que se establezcan:

a) normas detalladas para la autorización de comercialización y el control de los medicamentos a que se refiere el apartado 1;

b) la documentación técnica que deben presentar los solicitantes de autorizaciones de comercialización de medicamentos a que se refiere el apartado 1.

([47]) Reglamento (UE) 2019/6 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 11 de diciembre de 2018, sobre medicamentos veterinarios y por el que se deroga la Directiva 2001/82/CE.

4. Las normas detalladas a que se refiere el apartado 3, letra a), serán proporcionadas al riesgo y al impacto que conlleven. Estas pueden implicar la adaptación, la mejora, la dispensa o el aplazamiento de los requisitos. Toda dispensa o aplazamiento se limitará a lo estrictamente necesario, proporcionado y debidamente justificado por las características o métodos inherentes al medicamento, y se revisará y evaluará periódicamente. Además de las normas detalladas a que se refiere la letra a) del apartado 3, se aplicarán todas las demás normas establecidas en la presente Directiva.

5. Hasta la adopción de normas detalladas para los medicamentos específicos enumerados en el anexo VII con arreglo al apartado 3, podrá presentarse una solicitud de autorización de comercialización de dicho medicamento de conformidad con el artículo 6, apartado 2.

6. Al adoptar los actos delegados a que se refiere el presente artículo, la Comisión tendrá en cuenta cualquier información disponible resultante de un espacio controlado de pruebas establecido de conformidad con el artículo 115 del [Reglamento (CE) n.º 726/2004 revisado].

6 bis. La Comisión presentará al Parlamento Europeo y al Consejo un informe sobre la aplicación de los marcos adaptados. El primer informe se presentará cinco años después del [OP: insértese la fecha correspondiente a dieciocho meses después de la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva] y posteriormente cada cinco años. **[Enm. 146]**

Capítulo III

Procedimientos de autorizaciones nacionales de comercialización

Sección 1

Disposiciones generales

Artículo 29

Examen de la solicitud de autorización de comercialización

1. Para instruir una solicitud presentada en virtud del artículo 6 y los artículos 9 a 14, la autoridad competente de los Estados miembros:

a) comprobará si los datos y los documentos presentados en apoyo de la solicitud cumplen lo dispuesto en el artículo 6 y los artículos y 9 a 14 («validación») y examinará si se cumplen las condiciones para la expedición de una autorización de comercialización establecidas en los artículos 43 a 45;

b) podrá someter el medicamento, sus materiales de partida o ingredientes y, en su caso, sus productos intermedios u otros, a un laboratorio oficial de control de medicamentos o a un laboratorio designado a tal efecto por un Estado miembro, con el fin de garantizar que los métodos de control empleados por el fabricante de medicamentos y descritos en la información que acompaña a la solicitud de conformidad con el anexo I son satisfactorios;

c) podrá, en su caso, exigir al solicitante que complete el expediente en lo referente a los elementos mencionados en el artículo 6 y los artículos 9 a 14;

d) podrá examinar y pronunciarse sobre las pruebas adicionales disponibles, independientemente de los datos presentados por el solicitante de la autorización de comercialización.

2. Cuando la autoridad competente del Estado miembro haga uso de la facultad contemplada en el párrafo primero, letra c), los plazos establecidos en el artículo 30 se suspenderán hasta que se haya facilitado la información complementaria requerida o hasta que se hayan concedido al solicitante explicaciones orales o escritas.

3. Cuando la autoridad competente del Estado miembro considere que la solicitud de autorización de comercialización está incompleta o contiene deficiencias críticas que puedan impedir la evaluación del medicamento, informará de ello al solicitante y fijará un plazo para la presentación de la información y la documentación que falten. Si el solicitante no facilita la información y documentación omitidas en el plazo fijado, la solicitud se considerará retirada ***por defecto***. **[Enm. 147]**

4. En los casos en que, al examinar una solicitud de autorización de comercialización, la autoridad competente del Estado miembro considere que los datos presentados no son de calidad o madurez suficientes para completar el examen de la solicitud, el examen podrá finalizarse en un plazo de noventa días a partir de la validación de la solicitud.

La autoridad competente del Estado miembro resumirá las deficiencias por escrito. Sobre esta base, la autoridad competente del Estado miembro informará de ello al solicitante y fijará un plazo ***razonable*** para subsanar las deficiencias. La solicitud quedará suspendida hasta que el solicitante subsane las deficiencias. Si el solicitante no subsana dichas deficiencias en el plazo fijado por la autoridad competente del Estado miembro, la solicitud se considerará retirada ***por defecto***. **[Enm. 148]**

4 bis. Al hacer pública la información sobre la evaluación del riesgo para el medio ambiente y el plan de gestión y de acceso de los antimicrobianos a que se refiere el artículo 17, la autoridad competente suprimirá cualquier información comercial de naturaleza confidencial. **[Enm. 149]**

Artículo 30

Duración del examen de la solicitud de autorización de comercialización

Los Estados miembros adoptarán todas las medidas oportunas para garantizar que el procedimiento para conceder una autorización de comercialización de un medicamento se haya completado dentro de un plazo máximo de ciento ochenta días posteriores a la presentación de una solicitud válida calculados a partir de la fecha de validación de la solicitud de autorización de comercialización.

Artículo 31

Tipos de procedimientos nacionales de autorización de comercialización

Las autorizaciones nacionales de comercialización pueden concederse con arreglo a los procedimientos establecidos en el artículo 32 («procedimiento meramente nacional de autorización de comercialización»), en los artículos 33 y 34 («procedimiento descentralizado de autorización nacional de comercialización») o en los artículos 35 y 36 («procedimiento de reconocimiento mutuo de las autorizaciones nacionales de comercialización»).

Sección 2

Autorizaciones de comercialización válidas en un único Estado miembro

Artículo 32

Procedimiento meramente nacional de autorización de comercialización

1. Las solicitudes de autorización de comercialización conformes con el artículo 6, apartado 2, en el marco del procedimiento meramente nacional de autorización de comercialización se presentarán a la autoridad competente del Estado miembro en el que se solicite la autorización de comercialización.

2. La autoridad competente del Estado miembro de que se trate examinará la solicitud de conformidad con los artículos 29 y 30 y concederá una autorización de comercialización de conformidad con los artículos 43 a 45 y las disposiciones nacionales aplicables.

3. Una autorización de comercialización concedida con arreglo al procedimiento meramente nacional de autorización de comercialización solo será válida en el Estado miembro de la autoridad competente que la haya concedido.

Sección 3

Autorizaciones de comercialización válidas en varios Estados miembros

Artículo 33

Alcance del procedimiento descentralizado de autorización nacional de comercialización

1. La solicitud de autorización de comercialización del mismo medicamento en el marco del procedimiento descentralizado de autorización nacional de comercialización en varios Estados miembros se presentará a las autoridades competentes de los Estados miembros en los que se haya solicitado la autorización de comercialización.

2. Las autoridades competentes del Estado miembro de que se trate examinarán las solicitudes de conformidad con los artículos 29, 30 y 34 y concederán una autorización de comercialización de conformidad con los artículos 43 a 45.

3. Cuando una autoridad competente de un Estado miembro compruebe que la autoridad competente de otro Estado miembro está examinando otra solicitud de autorización de comercialización del mismo medicamento, las autoridades competentes de los Estados miembros interesados se abstendrán de examinar la solicitud e informarán al solicitante de la aplicación de las disposiciones contempladas en los artículos 35 y 36.

4. Cuando las autoridades competentes de los Estados miembros sean informadas de que otro Estado miembro ha autorizado un medicamento objeto de una solicitud de autorización de comercialización en el Estado miembro interesado, denegarán la solicitud, salvo en caso de que esta se haya presentado de conformidad con lo dispuesto en los artículos 35 y 36.

5. Las autorizaciones de comercialización concedidas con arreglo al procedimiento descentralizado de autorización nacional de comercialización solo serán válidas en los Estados miembros de la autoridad competente que las haya concedido.

Artículo 34

Procedimiento descentralizado de autorización nacional de comercialización

1. Con el fin de obtener una autorización nacional de comercialización de un medicamento en varios Estados miembros para un mismo medicamento con arreglo al procedimiento descentralizado de autorización nacional de comercialización, el solicitante presentará una solicitud de autorización de comercialización basada en un expediente idéntico a la autoridad competente del Estado miembro elegido por el solicitante, a fin de preparar un informe de evaluación del medicamento de conformidad con el artículo 43, apartado 5, y de actuar con arreglo a la presente sección («Estado miembro de referencia para el procedimiento descentralizado»), así como a las autoridades competentes de los demás Estados miembros interesados.

2. La solicitud de la autorización de comercialización deberá contener:

a) los datos y los documentos a que se refieren el artículo 6, los artículos 9 a 14 y el artículo 62;

b) una lista de los Estados miembros afectados por la solicitud.

3. ***La autoridad competente del Estado miembro de referencia para el procedimiento descentralizado*** ~~El solicitante~~ informará de ~~su~~***una*** solicitud ~~a todas~~***al Grupo de Coordinación de los procedimientos descentralizados y de reconocimiento mutuo, que posteriormente lo notificará a*** las autoridades competentes de todos los Estados miembros ~~en el momento de la presentación~~. La autoridad competente de un Estado miembro podrá solicitar, por razones justificadas de salud pública, entrar en el procedimiento e informará de su solicitud al solicitante y a la autoridad competente del Estado miembro de referencia para el procedimiento descentralizado en un plazo de treinta días a partir de la fecha de presentación de la solicitud. El solicitante facilitará la solicitud a las autoridades competentes de los Estados miembros que ~~participen en~~***inicien*** el procedimiento sin demora indebida. **[Enm. 150]**

4. En los casos en que, al examinar una solicitud de autorización de comercialización, la autoridad competente del Estado miembro de referencia para el procedimiento descentralizado considere que los datos presentados no son de calidad o madurez suficientes para completar el examen de la solicitud, el examen podrá finalizarse en un plazo de noventa días a partir de la validación de la solicitud.

La autoridad competente del Estado miembro de referencia para el procedimiento descentralizado resumirá las deficiencias por escrito. Sobre esta base, la autoridad competente del Estado miembro de referencia para el procedimiento descentralizado informará de ello al solicitante y a las autoridades competentes de los Estados miembros interesados y fijará un plazo para subsanar las deficiencias. La solicitud quedará suspendida hasta que el solicitante subsane las deficiencias. Si el solicitante no subsana dichas deficiencias en el plazo fijado por la autoridad competente del Estado miembro de referencia para el procedimiento descentralizado, la solicitud se considerará retirada ***por defecto***. **[Enm. 151]**

La autoridad competente del Estado miembro de referencia para el procedimiento descentralizado informará de ello a las autoridades competentes de los Estados miembros interesados y al solicitante.

5. En un plazo de ciento veinte días a partir de la validación de la solicitud, la autoridad competente del Estado miembro de referencia para el procedimiento descentralizado preparará un informe de evaluación, un resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto y los enviará a los Estados miembros interesados y al solicitante.

6. En el plazo de sesenta días a partir de la recepción del informe de evaluación, las autoridades competentes de los Estados miembros interesados aprobarán el informe de evaluación, el resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto, e informarán en consecuencia a la autoridad competente del Estado miembro de referencia para el procedimiento descentralizado. La autoridad competente del Estado miembro de referencia para el procedimiento descentralizado hará constar el acuerdo general, cerrará el procedimiento e informará de ello al solicitante.

7. En un plazo de treinta días a partir del reconocimiento del acuerdo, las autoridades competentes de todos los Estados miembros interesados en los que se haya presentado una solicitud con arreglo al apartado 1 adoptarán una decisión con arreglo a los artículos 43 a 45, y de conformidad con el informe de evaluación, el resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto aprobados.

Sección 4

Reconocimiento mutuo de las autorizaciones nacionales de comercialización

Artículo 35

Alcance del procedimiento de reconocimiento mutuo de las autorizaciones nacionales de comercialización

La solicitud de autorización de comercialización para el procedimiento de reconocimiento mutuo de una autorización nacional de comercialización, concedida con arreglo a los artículos 43 a 45 y de conformidad con el artículo 32, se presentará a las autoridades competentes de los demás Estados miembros de conformidad con el procedimiento establecido en el artículo 36.

Artículo 36

Procedimiento de reconocimiento mutuo de las autorizaciones nacionales de comercialización

1. Una solicitud de reconocimiento mutuo de autorización de comercialización, concedida en virtud de los artículos 43 a 45 y de conformidad con el artículo 32, para un mismo medicamento en varios Estados miembros se presentará a la autoridad competente del Estado miembro que concedió la autorización de comercialización («Estado miembro de referencia para el procedimiento de reconocimiento mutuo») y a las autoridades competentes de los Estados miembros interesados cuando el solicitante desee obtener una autorización nacional de comercialización.

2. La solicitud incluirá una lista de los Estados miembros afectados por ella.

3. La autoridad competente del Estado miembro de referencia para el procedimiento de reconocimiento mutuo rechazará una solicitud de reconocimiento mutuo de la autorización de comercialización de un medicamento en el plazo de un año a partir de la concesión de dicha autorización de comercialización, a menos que la autoridad competente del Estado miembro informe a la autoridad competente del Estado miembro de referencia para el procedimiento de reconocimiento mutuo de su interés por dicho medicamento.

4. ***La autoridad competente del Estado miembro de referencia para el procedimiento descentralizado***~~El solicitante~~ informará de ~~su~~***una*** solicitud ***al Grupo de Coordinación de los procedimientos descentralizados y de reconocimiento mutuo, que posteriormente lo notificará*** a las autoridades competentes de todos los Estados miembros ~~en el momento de la presentación~~. La autoridad competente de un Estado miembro podrá solicitar, por motivos justificados de salud pública, la entrada en el procedimiento e informará de su solicitud al solicitante y a la autoridad competente del Estado miembro de referencia para el procedimiento de reconocimiento mutuo en un plazo de treinta días a partir de la fecha de presentación de la solicitud. El solicitante facilitará la solicitud a las autoridades competentes de los Estados miembros que inicien el procedimiento sin demora indebida. **[Enm. 152]**

5. Si las autoridades competentes de los Estados miembros interesados así lo exigen, el titular de la autorización de comercialización solicitará a la autoridad competente del Estado miembro de referencia para el procedimiento de reconocimiento mutuo que actualice el informe de evaluación elaborado sobre el medicamento objeto de la solicitud. En tal caso, el Estado miembro de referencia actualizará el informe de evaluación en un plazo de noventa días a partir de la validación de la solicitud. Si las autoridades competentes de los Estados miembros interesados no exigen la actualización del informe de evaluación, el Estado miembro de referencia facilitará el informe de evaluación en un plazo de treinta días.

6. En el plazo de sesenta días a partir de la recepción del informe de evaluación, las autoridades competentes de los Estados miembros interesados aprobarán el informe de evaluación, el resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto, e informarán de ello a la autoridad competente del Estado miembro de referencia.

7. La autoridad competente del Estado miembro de referencia para el procedimiento de reconocimiento mutuo hará constar el acuerdo general, cerrará el procedimiento e informará de ello al solicitante. El informe de evaluación, junto con el resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto aprobados por la autoridad competente del Estado miembro de referencia para el procedimiento de reconocimiento mutuo se enviarán a los Estados miembros interesados y al solicitante.

8. En un plazo de treinta días a partir del reconocimiento del acuerdo, las autoridades competentes de todos los Estados miembros interesados en los que se haya presentado una solicitud con arreglo al apartado 1 adoptarán una decisión de conformidad con los artículos 43 a 45 y con el informe de evaluación aprobado, el resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto aprobados.

Sección 5

Coordinación de la autorización nacional de comercialización

Artículo 37

Grupo de coordinación de los procedimientos descentralizados y de reconocimiento mutuo

1. Se creará un grupo de coordinación de los procedimientos descentralizados y de reconocimiento mutuo («grupo de coordinación») con los siguientes fines:

a) examinar cualquier cuestión relacionada con una autorización nacional de comercialización de medicamentos en dos o más Estados miembros, de conformidad con los procedimientos previstos en las secciones 3, 4 y 5 del presente capítulo y en el artículo 95;

b) examinar las cuestiones relacionadas con la farmacovigilancia de los medicamentos cubiertos por autorizaciones nacionales de comercialización, de conformidad con los artículos 108, 110, 112, 116 y 121;

c) examinar las cuestiones relacionadas con las modificaciones de las autorizaciones nacionales de comercialización, de conformidad con el artículo 93, apartado 1.

Para el cumplimiento de sus funciones en materia de farmacovigilancia contempladas en el párrafo primero, letra b), incluidas la aprobación de los sistemas de gestión de riesgos y el seguimiento de su efectividad, el grupo de coordinación se basará en las evaluaciones científicas y las recomendaciones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia a que se refiere el artículo 149 del [Reglamento (CE) n.º 726/2004 revisado].

2. El Grupo de Coordinación estará compuesto por un representante de cada Estado miembro ***y un representante de las organizaciones de pacientes, nombrados por***~~, nombrado para~~ un período ~~renovable~~***prorrogable*** de tres años. ~~Los Estados miembros podrán~~***Se podrá*** nombrar ~~un suplente para~~***suplentes por*** un período renovable de tres años. Los miembros del grupo de coordinación podrán ir acompañados de expertos. **[Enm. 153]**

Para el cumplimiento de sus funciones, los miembros del grupo de coordinación y los expertos se basarán en los recursos científicos y reglamentarios de que dispongan las autoridades competentes de los Estados miembros. Cada autoridad competente del Estado miembro supervisará la competencia de las evaluaciones llevadas a cabo y facilitará las actividades de los miembros y expertos designados del grupo de coordinación.

El artículo 147 del [Reglamento (CE) n.º 726/2004 revisado] se aplicará al grupo de coordinación en lo que respecta a la transparencia e independencia de sus miembros.

3. La Agencia asumirá las labores de secretaría de este grupo de coordinación. El grupo de coordinación elaborará su propio reglamento interno, que entrará en vigor previo dictamen favorable de la Comisión. Este reglamento interno se dará a conocer públicamente.

4. El director ejecutivo de la Agencia o el representante del director ejecutivo y los representantes de la Comisión tendrán derecho a asistir a todas las reuniones del grupo de coordinación.

5. Los miembros del grupo de coordinación garantizarán la coordinación apropiada entre las funciones de dicho grupo y la labor de las autoridades competentes de los Estados miembros, incluidos los órganos consultivos pertinentes para la autorización de comercialización.

6. A menos que se disponga lo contrario en la presente Directiva, en el seno del grupo de coordinación, todos los representantes de los Estados miembros se esforzarán al máximo en consensuar una posición sobre las medidas que deban tomarse. Si tal consenso no puede alcanzarse, prevalecerá la posición de la mayoría de los Estados miembros representados en el grupo de coordinación.

7. Los miembros del grupo de coordinación estarán obligados, incluso después de haber cesado en sus funciones, a no divulgar ninguna información que esté cubierta por el secreto profesional.

Artículo 38

Posiciones divergentes de los Estados miembros en el procedimiento descentralizado o de reconocimiento mutuo

1. Si, al final del plazo establecido en el artículo 34, apartado 6, o en el artículo 36, apartado 6, existiera desacuerdo entre los Estados miembros sobre la posibilidad de conceder la autorización de comercialización, debido a un riesgo potencial grave para la salud pública, el Estado miembro que esté en desacuerdo explicará detalladamente los elementos de desacuerdo y los motivos de su posición al Estado miembro de referencia, a los demás Estados miembros interesados y al solicitante. Los elementos de desacuerdo se comunicarán sin demora indebida al grupo de coordinación.

2. En las directrices que debe adoptar la Comisión se definirá el concepto de riesgo potencial grave para la salud pública.

3. Todos los Estados miembros interesados que estén en desacuerdo harán todo lo posible por ponerse de acuerdo, en el marco del grupo de coordinación, sobre las medidas que deban adoptarse. Ofrecerán al solicitante la posibilidad de expresar su punto de vista oralmente o por escrito. Si, en el plazo de sesenta días a partir de la comunicación de los elementos de desacuerdo, los Estados miembros llegan a un acuerdo por consenso, el Estado miembro de referencia dará fe del acuerdo, cerrará el procedimiento e informará de ello al solicitante. Se aplicará el procedimiento establecido en el artículo 34, apartado 7, o en el artículo 36, apartado 8.

4. Si en el plazo de sesenta días establecido en el apartado 3 no puede llegarse a un acuerdo por consenso, la posición de la mayoría de los Estados miembros representados en el grupo de coordinación se enviará a la Comisión, que aplicará el procedimiento establecido en los artículos 41 y 42.

5. En el supuesto contemplado en el apartado 4, los Estados miembros que hayan aprobado el informe de evaluación, el resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto del Estado miembro de referencia podrán, a petición del solicitante, autorizar la comercialización del medicamento sin esperar el resultado del procedimiento previsto en el artículo 41. En este caso, la autorización nacional de comercialización se concederá a reserva del resultado de este procedimiento.

Artículo 39

Procedimiento de arbitraje de decisiones divergentes de los Estados miembros

Cuando se hayan presentado solicitudes de autorización nacional de comercialización con arreglo al artículo 6 y los artículos 9 a 14 para un medicamento determinado y los Estados miembros hayan adoptado decisiones divergentes sobre la autorización nacional de comercialización, su modificación, suspensión o revocación, o el resumen de las características del producto, la autoridad competente del Estado miembro, la Comisión o el titular de la autorización de comercialización podrán recurrir al Comité de Medicamentos de Uso Humano para que se aplique el procedimiento establecido en los artículos 41 y 42.

Artículo 40

Armonización del resumen de las características del producto

1. Con el fin de promover la armonización de las autorizaciones nacionales de comercialización de medicamentos en toda la Unión, las autoridades competentes de los Estados miembros transmitirán cada año al grupo de coordinación a que se refiere el artículo 37 una lista de medicamentos para los cuales deberán elaborarse resúmenes armonizados de las características del producto.

2. El grupo de coordinación establecerá una lista de medicamentos para los cuales deberán elaborarse resúmenes armonizados de las características del producto, teniendo en cuenta las propuestas de las autoridades competentes de todos los Estados miembros, y transmitirá dicha lista a la Comisión.

3. La Comisión o la autoridad competente de un Estado miembro, de acuerdo con la Agencia y teniendo en cuenta las opiniones de las partes interesadas, podrá remitir el asunto relativo a la armonización del resumen de las características de los productos al Comité de Medicamentos de Uso Humano para que se aplique el procedimiento establecido en los artículos 41 y 42.

Artículo 41

Evaluación científica del Comité de Medicamentos de Uso Humano en un procedimiento de arbitraje

1. Cuando se haga referencia al procedimiento establecido en el presente artículo, el Comité de Medicamentos de Uso Humano a que se refiere el artículo 148 del [Reglamento (CE) n.º 726/2004 revisado] deliberará y emitirá un dictamen motivado en un plazo de sesenta días a partir de la fecha en que le haya sido sometida la cuestión.

No obstante, en los casos presentados al Comité de Medicamentos de Uso Humano de conformidad con los artículos 39, 40 y 95, este período podrá ser prorrogado por dicho Comité por un período adicional de hasta noventa días.

A propuesta de su presidente, el Comité de Medicamentos de Uso Humano podrá acordar un plazo más breve.

2. Para examinar la cuestión, el Comité de Medicamentos de Uso Humano designará a uno de sus miembros en calidad de ponente. El Comité podrá también nombrar expertos independientes para que le asesoren en temas específicos. Al nombrar a los expertos, el Comité de Medicamentos de Uso Humano definirá sus funciones y especificará los plazos para la realización de estas funciones.

3. Antes de emitir su dictamen, el Comité de Medicamentos de Uso Humano ofrecerá al solicitante o al titular de la autorización de comercialización la oportunidad de presentar explicaciones orales o escritas en un plazo que deberá especificar.

El dictamen del Comité de Medicamentos de Uso Humano irá acompañado de un resumen de las características del producto, del etiquetado y del prospecto.

En caso necesario, el Comité de Medicamentos de Uso Humano podrá pedir a cualquier otra persona que le facilite información sobre la cuestión o considerar la posibilidad de celebrar una audiencia pública.

La Agencia, en consulta con las partes interesadas, elaborará normas de procedimiento para la organización y celebración de audiencias públicas, de conformidad con el artículo 163 del [Reglamento (CE) n.º 726/2004 revisado].

El Comité de Medicamentos de Uso Humano podrá dejar en suspenso los plazos mencionados en el apartado 1 para que el solicitante o el titular de la autorización de comercialización pueda preparar sus alegaciones.

4. La Agencia informará sin demora indebida al solicitante o al titular de la autorización de comercialización cuando el dictamen del Comité de Medicamentos de Uso Humano establezca que:

a) la solicitud no cumple los criterios para una autorización de comercialización;

b) debe modificarse el resumen de las características del producto propuesto por el solicitante o por el titular de la autorización de comercialización, tal como se indica en el artículo 62;

c) la autorización de comercialización debe concederse con determinadas condiciones, teniendo en cuenta las que se consideren esenciales para un uso seguro y eficaz del medicamento, incluida la farmacovigilancia;

d) debe suspenderse, modificarse o revocarse una autorización de comercialización;

e) el medicamento cumple las condiciones establecidas en el artículo 83 en relación con los medicamentos que responden a una necesidad médica no satisfecha.

En un plazo de doce días a partir de la recepción del dictamen, el solicitante o el titular de la autorización de comercialización podrá notificar por escrito a la Agencia su intención de pedir un reexamen del dictamen. En tal caso, transmitirá a la Agencia detalladamente, en un plazo de sesenta días a partir de la recepción del dictamen, los motivos de su petición.

En el plazo de sesenta días a partir de la recepción de los motivos de la petición, el Comité de Medicamentos de Uso Humano reexaminará su dictamen de conformidad con el artículo 12, apartado 2, párrafo tercero, del [Reglamento (CE) n.º 726/2004 revisado]. Las razones de la conclusión alcanzada tras su reexamen se adjuntarán al informe de evaluación a que se refiere el artículo 12, apartado 2, párrafo tercero, del [Reglamento (CE) n.º 726/2004 revisado].

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

En caso de que el dictamen sea favorable a la concesión o al mantenimiento de una autorización de comercialización del medicamento en cuestión, se adjuntarán al dictamen definitivo los siguientes documentos:

a) un resumen de las características del producto a que se refiere el artículo 62;

b) los pormenores de cualquier condición que afecte a la autorización de comercialización en el sentido del apartado 4, párrafo primero, letra c);

c) una explicación detallada de las condiciones o restricciones recomendadas en relación con la utilización segura y eficaz del medicamento;

d) el etiquetado y el prospecto.

Artículo 42

Decisión de la Comisión

1. En un plazo de doce días a partir de la recepción del dictamen del Comité de Medicamentos de Uso Humano, la Comisión presentará al Comité Permanente de Medicamentos de Uso Humano al que se refiere el artículo 214, apartado 1, un proyecto de decisión sobre la solicitud, sobre la base de los requisitos establecidos en la presente Directiva.

En casos debidamente justificados, la Comisión podrá devolver el dictamen a la Agencia para un examen complementario.

Cuando un proyecto de decisión prevea la concesión de una autorización de comercialización, se adjuntarán los documentos mencionados en el artículo 41, apartado 5, segundo párrafo, o se hará referencia a ellos.

Cuando un proyecto de decisión difiera del dictamen de la Agencia, la Comisión facilitará una explicación detallada de las razones de la diferencia.

La Comisión enviará el proyecto de decisión a las autoridades competentes de los Estados miembros y al solicitante o al titular de la autorización de comercialización ***y hará pública la decisión, incluida su justificación***. **[Enm. 154]**

2. La Comisión, mediante actos de ejecución, adoptará una decisión definitiva en el plazo de doce días tras la obtención del dictamen del Comité Permanente de Medicamentos de Uso Humano.

Estos actos de ejecución se adoptarán con arreglo al procedimiento de examen contemplado en el artículo 214, apartados 2 y 3.

3. Cuando un Estado miembro plantee nuevas cuestiones importantes de índole científica o técnica que no se hayan abordado en el dictamen emitido por la Agencia, la Comisión podrá devolver la solicitud a la Agencia para un examen complementario. En ese caso, los procedimientos establecidos en los apartados 1 y 2 se iniciarán de nuevo tras la recepción de la respuesta de la Agencia.

4. La decisión a que se refiere el apartado 2 se comunicará a todos los Estados miembros y se transmitirá para información al solicitante o al titular de la autorización de comercialización. Los Estados miembros interesados y el Estado miembro de referencia adoptarán una decisión de conceder o revocar la autorización de comercialización o introducirán en la misma las modificaciones que sean necesarias para ajustarse a la decisión a que se refiere el apartado 2 en un plazo de treinta días tras su notificación. En la decisión de conceder, suspender, revocar o modificar la autorización de comercialización, los Estados miembros harán referencia a la decisión adoptada con arreglo al apartado 2. Informarán de ello a la Agencia.

5. Si el ámbito del procedimiento iniciado con arreglo al artículo 95 incluye medicamentos cubiertos por una autorización de comercialización centralizada con arreglo al artículo 95, apartado 2, párrafo tercero, la Comisión, en caso necesario, adoptará decisiones para modificar, suspender o revocar las autorizaciones de comercialización o denegar la renovación de las autorizaciones de comercialización de que se trate de conformidad con el presente artículo.

Sección 6

Resultados del examen de una solicitud de autorización nacional de comercialización

Artículo 43

Concesión de la autorización nacional de comercialización

1. Cuando una autoridad competente del Estado miembro conceda una autorización nacional de comercialización, informará al solicitante de la autorización de comercialización del resumen de las características del producto, el prospecto, el etiquetado y las condiciones establecidas de conformidad con los artículos 44 y 45, junto con los plazos para el cumplimiento de dichas condiciones.

2. Las autoridades competentes de los Estados miembros adoptarán todas las medidas necesarias para que la información que figure en el resumen de las características del producto concuerde con la aprobada en el momento de la concesión de la autorización nacional de comercialización o posteriormente.

3. Las autoridades competentes de los Estados miembros harán públicos, sin demora indebida, la autorización nacional de comercialización, el resumen de las características del producto, el prospecto, ***el plan de gestión y de acceso de los antimicrobianos y los requisitos especiales de información a que se refiere el artículo 17, apartado 1, letras a) y b),*** las condiciones establecidas de conformidad con los artículos ***17,*** 44 y 45 y las obligaciones impuestas posteriormente de conformidad con el artículo 87, así como los plazos para el cumplimiento de dichas condiciones y obligaciones para cada medicamento que hayan autorizado. **[Enm. 155]**

4. La autoridad competente del Estado miembro podrá examinar y pronunciarse sobre las pruebas adicionales disponibles, independientemente de los datos presentados por el titular de la autorización de comercialización. Sobre esta base, el resumen de las características del producto se actualizará si las pruebas adicionales repercuten en la relación beneficio-riesgo de un medicamento. ***La autoridad competente informará al titular de la autorización de comercialización de su decisión, junto con su motivación, sin demora indebida.*** **[Enm. 156]**

5. Las autoridades competentes de los Estados miembros elaborarán un informe de evaluación y realizarán comentarios sobre el expediente por lo que se refiere a los resultados de las pruebas farmacéuticas y no clínicas, los estudios clínicos, el sistema de gestión de riesgos, la evaluación de riesgos para el medio ambiente y el sistema de farmacovigilancia del medicamento de que se trate.

6. Las autoridades competentes de los Estados miembros harán públicos sin demora indebida el informe de evaluación y los motivos del dictamen, previa supresión de cualquier información comercial de carácter confidencial. Se facilitará una justificación por separado para cada una de las indicaciones terapéuticas solicitadas.

7. El informe de evaluación público a que se refiere el apartado 5 incluirá un resumen redactado de forma comprensible para la población general. El resumen incluirá, en particular, una sección relativa a las condiciones de utilización del medicamento.

Artículo 44

Autorización nacional de comercialización sujeta a condiciones

1. La autorización de comercialización de un medicamento podrá concederse siempre que se cumplan una o varias de las condiciones siguientes:

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

b) que se realicen estudios de seguridad posautorización;

c) que se cumplan las obligaciones sobre el registro o la notificación de sospechas de reacciones adversas que sean más estrictos que los contemplados en el capítulo IX;

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

e) que el sistema de farmacovigilancia sea adecuado;

f) que 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;

g) en el caso de los medicamentos para los que***, por motivos debidamente justificados indicados en el informe de evaluación,*** exista un alto grado de incertidumbre en cuanto a la relación entre los criterios indirectos de valoración y el resultado sanitario esperado, cuando sea apropiado y pertinente para la relación beneficio-riesgo, ***con una atención especial a las nuevas sustancias activas e indicaciones terapéuticas,*** una obligación posautorización de justificar el beneficio clínico; **[Enm. 157]**

h) que se realicen estudios de evaluación del riesgo para el medio ambiente posautorización, recopilación de datos de seguimiento o información sobre el uso, cuando sea necesario seguir investigando las preocupaciones identificadas o potenciales sobre los riesgos para el medio ambiente o la salud pública, incluida la resistencia a los antimicrobianos, después de que se haya comercializado el medicamento;

i) que se realicen estudios posautorización para mejorar el uso seguro y eficaz del medicamento;

j) que, en su caso, se lleven a cabo estudios de validación de medicamentos específicos para sustituir los métodos de control basados en animales por métodos de control no basados en animales.

La obligación de realizar los estudios de eficacia posautorización a que se refiere el párrafo primero, letra f), se basará en los actos delegados adoptados en virtud del artículo 88.

2. La autorización de comercialización fijará, en caso necesario, los plazos de cumplimiento de las condiciones contempladas en el párrafo primero del apartado 1.

Artículo 45

Autorización nacional de comercialización en circunstancias excepcionales

1. En circunstancias excepcionales, cuando, en una solicitud de autorización de comercialización de un medicamento con arreglo al artículo 6, o en una solicitud con arreglo al artículo 92 para una nueva indicación terapéutica de una autorización de comercialización existente, el solicitante no pueda proporcionar datos completos sobre la eficacia y la seguridad del medicamento en condiciones normales de uso, la autoridad competente del Estado miembro podrá, no obstante lo dispuesto en el artículo 6, conceder una autorización con arreglo al artículo 43, siempre que se cumplan los siguientes requisitos:

a) que el solicitante haya demostrado, en el expediente de solicitud, que existen razones objetivas y verificables que le impidan presentar datos completos sobre la eficacia y la seguridad del medicamento en condiciones normales de uso sobre la base de uno de los motivos expuestos en el anexo II;

b) que, con excepción de los datos mencionados en la letra a), el expediente de solicitud esté completo y cumpla todos los requisitos de la presente Directiva;

c) que la decisión de las autoridades competentes de los Estados miembros incluya condiciones específicas, en particular para garantizar la seguridad del medicamento, así como para garantizar que el titular de la autorización de comercialización notifique a las autoridades competentes de los Estados miembros cualquier incidente relacionado con su uso y tome las medidas adecuadas cuando sea necesario.

2. El mantenimiento de la nueva indicación terapéutica autorizada y la validez de la autorización nacional de comercialización estarán vinculados a la reevaluación de las condiciones establecidas en el apartado 1 una vez transcurridos dos años a partir de la fecha en que se autorizó la nueva indicación terapéutica o se concedió la autorización de comercialización, y posteriormente con una frecuencia en función de los riesgos que las autoridades competentes del Estado miembro determinarán y que se especificarán en la autorización de comercialización.

Esta reevaluación se llevará a cabo sobre la base de una solicitud por parte del titular de la autorización de comercialización de mantener la nueva indicación terapéutica autorizada o renovar la autorización de comercialización en circunstancias excepcionales.

Artículo 46

Validez y renovación de la autorización de comercialización

1. Sin perjuicio de lo dispuesto en el apartado 4, la autorización de comercialización de un medicamento será válida durante un período ilimitado.

No obstante lo dispuesto en el párrafo primero, una autorización nacional de comercialización concedida de conformidad con el artículo 45, apartado 1, tendrá una validez de cinco años y estará sujeta a renovación de conformidad con el apartado 2.

No obstante lo dispuesto en el párrafo primero, una autoridad competente del Estado miembro podrá decidir, en el momento de la concesión de la autorización nacional de comercialización, por razones objetivas y debidamente justificadas relacionadas con la seguridad del medicamento, limitar la validez de la autorización nacional de comercialización a cinco años.

2. El titular de la autorización de comercialización podrá presentar una solicitud de renovación de una autorización nacional de comercialización concedida con arreglo al apartado 1, párrafos segundo o tercero. Dicha solicitud deberá presentarse al menos nueve meses antes de que la autorización nacional de comercialización deje de ser válida.

3. Una vez presentada la solicitud de renovación en el plazo previsto en el apartado 2, la autorización nacional de comercialización seguirá siendo válida hasta que la autoridad competente del Estado miembro adopte una decisión.

4. La autoridad competente del Estado miembro podrá renovar la autorización nacional de comercialización sobre la base de una reevaluación de la relación beneficio-riesgo. Una vez renovada, la autorización de comercialización será válida durante un período ilimitado.

Artículo 47

Denegación de una autorización nacional de comercialización

1. Se denegará la autorización nacional de comercialización si, tras comprobar los datos y los documentos mencionados en el artículo 6 y sin perjuicio de los requisitos específicos establecidos en los artículos 9 a 14, se considera que:

a) la relación beneficio-riesgo no es favorable;

b) el solicitante no ha aportado pruebas adecuadas o suficientes de la calidad, la seguridad o la eficacia del medicamento;

c) el medicamento no tiene la composición cualitativa y cuantitativa declarada;

d) la evaluación del riesgo para el medio ambiente está incompleta o no está suficientemente justificada ***y el motivo para el carácter incompleto de la evaluación del riesgo para el medio ambiente no está debidamente justificado ni fundamentado*** por el solicitante, o si el solicitante ***o las medidas de mitigación del riesgo adoptadas por este, de conformidad con el artículo 22, apartado 3, no han*** ~~no ha~~ abordado suficientemente los riesgos detectados en la evaluación del riesgo para el medio ambiente; **[Enm. 158]**

d bis) en el caso de los medicamentos cuyo medicamento de referencia haya recibido su primera autorización de comercialización antes del 30 de octubre de 2005, podrá denegarse la autorización nacional de comercialización si se considera que la evaluación del riesgo para el medio ambiente está incompleta o no está suficientemente fundamentada y que dichos medicamentos pueden considerarse potencialmente nocivos para el medio ambiente; **[Enm. 159]**

e) el etiquetado y el prospecto propuestos por el solicitante no son conformes con el capítulo VI.

2. Se denegará asimismo la autorización nacional de comercialización cuando los datos y la documentación que se hubieran presentado como fundamento de la solicitud no se ajusten a lo dispuesto en el artículo 6, apartados 1 a 6, y en los artículos 9 a 14.

3. El solicitante o el titular de la autorización de comercialización será responsable de la exactitud de los datos y los documentos presentados.

Sección 7

Requisitos específicos para los medicamentos pediátricos

Artículo 48

Cumplimiento del plan de investigación pediátrica

1. La autoridad competente del Estado miembro para el que se presente una solicitud de autorización de comercialización o de modificación de una autorización de comercialización con arreglo a lo dispuesto en el presente capítulo o en el capítulo VIII comprobará si esta cumple los requisitos establecidos en el artículo 6, apartado 5.

2. Cuando una solicitud se presente con arreglo al procedimiento previsto en el presente capítulo, secciones 3 y 4, el Estado miembro de referencia efectuará la comprobación de la conformidad, incluida, cuando proceda, una solicitud de dictamen de la Agencia de conformidad con el apartado 3, letra b).

3. En los siguientes casos, podrá pedirse al Comité de Medicamentos de Uso Humano al que se refiere el artículo 148 del [Reglamento (CE) n.º 726/2004 revisado] que emita un dictamen sobre si los estudios realizados por el solicitante se ajustan al plan de investigación pediátrica aprobado, tal como se define en el artículo 74 de dicho Reglamento:

a) por el solicitante, antes de presentar una solicitud de autorización de comercialización o de modificación de una autorización de comercialización;

b) por la autoridad competente del Estado miembro, al validar una solicitud de autorización de comercialización o de modificación de una autorización de comercialización que no incluya ya dicho dictamen.

4. En el caso de una solicitud de conformidad con el apartado 3, letra a), el solicitante no presentará su solicitud hasta que el Comité de Medicamentos de Uso Humano haya emitido su dictamen. Entonces, se adjuntará a la solicitud una copia del dictamen.

5. Los Estados miembros tendrán debidamente en cuenta un dictamen elaborado de conformidad con el apartado 3.

6. Cuando la autoridad competente del Estado miembro, al proceder a la evaluación científica de una solicitud válida de autorización de comercialización o de modificación de una autorización de comercialización, llegue a la conclusión de que los estudios incumplen el plan de investigación pediátrica aprobado, el medicamento no podrá acogerse a las recompensas e incentivos previstos en el artículo 86.

Artículo 49

Datos derivados de un plan de investigación pediátrica

1. Cuando una autorización de comercialización o una modificación de una autorización de comercialización se conceda de conformidad con lo dispuesto en el presente capítulo o en las disposiciones del capítulo VIII:

a) los resultados de todos los estudios clínicos realizados de conformidad con un plan de investigación pediátrica aprobado que se mencionan en el artículo 6, apartado 5, letra a), se incluirán en el resumen de las características del producto y, en su caso, en el prospecto, o

b) las dispensas aprobadas con arreglo al artículo 6, apartado 5, letras b) y c), figurarán en el resumen de las características del producto y, en su caso, en el prospecto del medicamento en cuestión.

2. Si la solicitud cumple todas las medidas del plan de investigación pediátrica aprobado y completado, y si el resumen de las características del producto refleja los resultados de los estudios realizados de conformidad con dicho plan de investigación pediátrica aprobado, la autoridad competente del Estado miembro incorporará a la autorización de comercialización una declaración que indique la conformidad de la solicitud con el plan de investigación pediátrica aprobado y completado. ***La autoridad competente hará públicas las conclusiones de la evaluación del cumplimiento del plan de investigación pediátrica aprobado y completado.*** **[Enm. 160]**

3. Con arreglo al procedimiento establecido en los artículos 41 y 42, podrá presentarse una solicitud de nuevas indicaciones terapéuticas, incluidas indicaciones pediátricas, nuevas formas farmacéuticas, nuevas dosis y nuevas vías de administración de medicamentos autorizados de conformidad con las disposiciones del presente capítulo o de las disposiciones del capítulo VIII y que estén protegidas por un certificado complementario de protección con arreglo al [Reglamento (CE) n.º 469/2009. OP: sustitúyase la referencia por un nuevo instrumento cuando se adopte], o por una patente que reúna los requisitos para la concesión del certificado complementario de protección.

4. El procedimiento a que se refiere el apartado 3 se limitará a la evaluación de la sección específica del resumen de las características del producto que deban modificarse.

Capítulo IV

Estado de prescripción

Artículo 50

Estado de prescripción de los medicamentos

1. Cuando se conceda una autorización de comercialización, las autoridades competentes especificarán, mediante la aplicación de los criterios establecidos en el artículo 51, el estado de prescripción del medicamento como:

a) un medicamento sujeto a receta médica; o

b) un medicamento no sujeto a receta médica.

2. Las autoridades competentes podrán fijar subcategorías de medicamentos sujetos a receta médica. En tal caso, especificarán los siguientes estados de prescripción:

a) medicamentos sujetos a receta médica de dispensación renovable o no renovable;

b) medicamentos sujetos a receta médica especial;

c) medicamentos de venta bajo receta médica «restringida», de utilización reservada a determinados medios especializados.

Artículo 51

Medicamentos sujetos a receta médica

1. Un medicamento estará sujeto a receta médica cuando:

a) pueda presentar un peligro, directa o indirectamente, incluso en condiciones normales de uso, si se utiliza sin control médico;

b) se utilice frecuentemente, y de forma muy considerable de forma incorrecta, y ello pueda suponer, directa o indirectamente, un peligro para la salud humana;

c) contenga sustancias, o preparados a base de dichas sustancias, cuya actividad o reacciones adversas sea necesario estudiar más detalladamente;

d) se administre por vía parenteral, salvo en casos excepcionales, por prescripción médica;

e) sea un ***antibiótico o cualquier otro*** antimicrobiano ***para el que existe un riesgo identificado de resistencia a los antimicrobianos***; o **[Enm. 161]**

f) contenga una sustancia activa***, adyuvante o cualquier otro ingrediente o parte constituyente que sea*** persistente, bioacumulable y ~~tóxica~~***tóxico***, o muy persistente y muy bioacumulable, o persistente, móvil y ~~tóxica~~***tóxico***, o muy persistente y muy móvil, para ~~la~~***el*** que se requiera receta médica como medida de minimización del riesgo con respecto al medio ambiente, a menos que el uso del medicamento y la seguridad del paciente exijan otra cosa. **[Enm. 162]**

1 bis. La Comisión adoptará actos de ejecución para añadir otros productos antimicrobianos que estarán sujetos a receta en los casos en que la Agencia haya detectado un riesgo de resistencia a los antimicrobianos. Dichos actos de ejecución se adoptarán de acuerdo con el procedimiento de examen a que se refiere el artículo 214, apartado 2. **[Enm. 163]**

2. Los Estados miembros podrán establecer condiciones adicionales para la prescripción de antimicrobianos, restringir la validez de la receta médica y limitar las cantidades prescritas a la cantidad necesaria para el tratamiento o terapia de que se trate ***autorizando el uso de unidades de blíster precortadas***, o someter determinados medicamentos antimicrobianos a una receta médica especial o a una receta médica restringida. **[Enm. 164]**

2 bis. La prescripción de antibióticos estará sujeta a las siguientes condiciones:

a) estar limitada a la cantidad necesaria para el tratamiento o terapia de que se trate;

b) prescribirse solo por una duración limitada, para cubrir el período de riesgo, cuando se utilice como profilaxis;

c) cuando no se haya realizado una prueba de diagnóstico, se requerirá una justificación. **[Enm. 165]**

2 ter. Los Estados miembros preverán, cuando sea posible, la prescripción y la dispensación por unidades para el tratamiento o la terapia de que se trate. **[Enm. 166]**

3. Cuando los Estados miembros establezcan la subcategoría de los medicamentos sujetos a receta médica especial, tendrán en cuenta los siguientes elementos:

a) que el medicamento contenga, en una dosis no exenta, una sustancia clasificada como estupefaciente o psicotropo con arreglo a los convenios internacionales;

b) que el medicamento pueda suponer, en caso de utilización incorrecta, un riesgo considerable de abuso medicamentoso, provocar adicción o utilizarse para fines delictivos; o

c) que el medicamento contenga una sustancia que, por su novedad o propiedades, pueda considerarse como perteneciente al grupo establecido en la letra a) como medida de precaución.

4. Cuando los Estados miembros establezcan la subcategoría de los medicamentos sujetos a receta médica restringida, tendrán en cuenta los siguientes elementos:

a) que el medicamento, a causa de sus características farmacológicas o por su novedad, o por motivos de salud pública, se reserve para tratamientos que solo pueden seguirse en medio hospitalario;

b) que el medicamento se utilice en el tratamiento de enfermedades que deban ser diagnosticadas en medio hospitalario, o en establecimientos que dispongan de medios de diagnóstico adecuados, aunque la administración y seguimiento pueda realizarse fuera del hospital;

c) que el medicamento esté destinado a pacientes ambulatorios, pero cuya utilización pueda producir reacciones adversas muy graves, lo cual requiere, si es preciso, una receta médica extendida por un especialista y una vigilancia especial durante el tratamiento.

c bis) el riesgo de resistencia a los antimicrobianos, incluida cualquier medida de mitigación a este respecto, derivado del uso del medicamento. **[Enm. 167]**

5. Las autoridades competentes podrán establecer excepciones a la aplicación de los apartados 1, 3 y 4 teniendo en cuenta:

a) la dosis máxima única o la dosis máxima diaria, la dosificación, la forma farmacéutica, determinados envases; o

~~b) otras condiciones de utilización que dichas autoridades hayan especificado.~~ **[Enm. 168]**

6. Cuando una autoridad competente no clasifique un medicamento en una de las subcategorías indicadas en el artículo 50, apartado 2, deberá, no obstante, tener en cuenta los criterios establecidos en los apartados 3 y 4 para determinar si se debe clasificar un medicamento en la categoría de medicamentos sujetos a receta médica.

Artículo 52

Medicamentos no sujetos a receta médica

Los medicamentos no sujetos a receta médica serán los que no respondan a los criterios establecidos en el artículo 51.

Artículo 53

Lista de medicamentos sujetos a receta médica

Las autoridades competentes elaborarán una lista de los medicamentos sujetos, en su territorio, a receta médica, especificando, en su caso, la categoría del estado de prescripción. Actualizarán dicha lista cada año.

Artículo 54

Modificación del estado de prescripción

Cuando se pongan en su conocimiento de las autoridades competentes nuevos elementos, dichas autoridades reexaminarán y, en su caso, modificarán el estado de prescripción de un medicamento aplicando los criterios enumerados en el artículo 51.

Artículo 55

Protección de datos de pruebas para la modificación del estado de prescripción

Cuando se haya autorizado una modificación en el estado de prescripción de un medicamento basándose en pruebas no clínicas o estudios clínicos significativos, al examinar una solicitud de otro solicitante o titular de la autorización de comercialización de que se modifique el estado de prescripción de la misma sustancia, la autoridad competente no se remitirá a los resultados de dichas pruebas o estudios hasta transcurrido un año a partir desde la autorización de la modificación inicial.

Capítulo V

Obligaciones y responsabilidad del titular de la autorización de comercialización

Artículo 56

Obligaciones generales

1. El titular de la autorización de comercialización será responsable de la comercialización del medicamento cubierto por la autorización de comercialización que le haya sido concedida. La designación de un representante del titular de la autorización de comercialización no exonerará al titular de la autorización de comercialización de su responsabilidad jurídica.

2. El titular de la autorización de comercialización de un medicamento comercializado en un Estado miembro notificará a la autoridad competente del Estado miembro de que se trate la fecha de comercialización efectiva del medicamento en dicho Estado miembro, teniendo en cuenta las diferentes presentaciones autorizadas.

3. El titular de una autorización de comercialización de un medicamento comercializado en un Estado miembro garantizará, dentro de los límites de su responsabilidad, suministros apropiados y continuos de ese medicamento a los distribuidores mayoristas, las farmacias o las personas autorizadas para dispensar medicamentos, de modo que las necesidades de los pacientes de dicho Estado miembro estén cubiertas.

Por otra parte, las medidas que se adopten para aplicar el párrafo primero deben estar justificadas por razones de protección de la salud pública y ajustarse al objetivo de dicha protección, en cumplimiento de las normas del Tratado, en particular, las relativas a la libre circulación de mercancías y a la competencia.

4. El titular de la autorización de comercialización velará, en todas las fases de fabricación y distribución, por que los materiales de partida y los ingredientes de los medicamentos y los propios medicamentos cumplan los requisitos de la presente Directiva y, en su caso, del [Reglamento (CE) n.º 726/2004 revisado] y de otras disposiciones del Derecho de la Unión, y comprobará que se cumplen dichos requisitos.

5. En el caso de la combinación integrada de un medicamento con un producto sanitario y de las combinaciones de un medicamento con un producto distinto de un producto sanitario, el titular de la autorización de comercialización será responsable de todo el producto en términos de conformidad del medicamento con los requisitos de la presente Directiva y del [Reglamento (CE) n.º 726/2004 revisado].

6. El titular de la autorización de comercialización estará establecido en la Unión.

7. Si el titular de la autorización de comercialización considera o tiene motivos para pensar que el medicamento que ha comercializado no es conforme con la autorización de comercialización o con la presente Directiva y el [Reglamento (CE) n.º 726/2004 revisado] adoptará inmediatamente las medidas correctoras necesarias para hacerlo conforme, retirarlo del mercado o recuperarlo, según proceda. El titular de la autorización de comercialización informará inmediatamente de ello a las autoridades competentes y a los distribuidores afectados.

8. Previa solicitud, el titular de la autorización de comercialización facilitará a las autoridades competentes muestras gratuitas en cantidades suficientes para que puedan efectuarse controles de los medicamentos que haya comercializado.

9. Previa solicitud, el titular de la autorización de comercialización facilitará a la autoridad competente todos los datos relativos al volumen de ventas del medicamento, así como cualquier dato de que disponga sobre el volumen de prescripciones.

Artículo 57

Responsabilidad de informar sobre la ayuda financiera pública

1. El titular de la autorización de comercialización declarará públicamente toda ayuda financiera directa recibida de cualquier autoridad pública***, organismo financiado con fondos públicos, organización filantrópica o sin ánimo de lucro, independientemente de su ubicación geográfica, así como cualquier ayuda financiera indirecta recibida de cualquier autoridad pública*** u organismo ***de la Unión o de sus Estados miembros*** financiado con fondos públicos, en relación con cualquier actividad de investigación y desarrollo del medicamento cubierta por una autorización de comercialización nacional o centralizada, con independencia de la entidad jurídica que haya recibido dicha ayuda. **[Enm. 169]**

2. En un plazo de treinta días a partir de la concesión de la autorización de comercialización, el titular de dicha autorización:

a) elaborará un informe electrónico en el que se indique:

   i) el importe de la ayuda financiera recibida y su fecha;

   ii) la ~~autoridad pública o el organismo financiado con fondos públicos~~***entidad*** que proporcionó la ayuda financiera a que se refiere el inciso i); **[Enm. 170]**

   iii) la entidad jurídica que recibió la ayuda a que se refiere el inciso i).

   iii bis) cuando proceda, cualquier entidad jurídica independiente de la que haya obtenido una licencia relativa al medicamento, o de la que lo haya adquirido en sus fases previas de desarrollo, y en qué fase del proceso de investigación y desarrollo. El titular de la autorización de comercialización incluirá en el informe, en la medida de lo posible, información sobre la financiación recibida, específica del medicamento en cuestión, a que se refiere el apartado 1. **[Enm. 171]**

b) garantizará que el informe electrónico sea exacto y que haya sido auditado por un auditor externo independiente;

c) hará público el informe electrónico a través de una página web específica;

d) comunicará el enlace electrónico a dicha página web a la autoridad competente del Estado miembro o, en su caso, a la Agencia.

3. En el caso de los medicamentos autorizados en virtud de la presente Directiva, la autoridad competente del Estado miembro comunicará oportunamente el enlace electrónico a la Agencia.

4. El titular de la autorización de comercialización mantendrá actualizado el enlace electrónico y, en caso necesario, actualizará el informe anualmente.

5. Los Estados miembros adoptarán las medidas adecuadas para garantizar que el titular de la autorización de comercialización establecido en su país cumpla lo dispuesto en los apartados 1, 2 y 4.

6. La Comisión ~~podrá adoptar~~***adoptará*** actos de ejecución para establecer los principios y el formato de la información que debe notificarse de conformidad con el apartado 2 ***a más tardar el [doce meses después de la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva]***. Dichos actos de ejecución se adoptarán de acuerdo con el procedimiento de examen a que se refiere el artículo 214, apartado 2. **[Enm. 172]**

6 bis. La Agencia proporcionará en su sitio web los enlaces a la información que se le comunique de conformidad con los apartados 2 y 3, clasificada, cuando proceda, por medicamento y por Estado miembro. **[Enm. 173]**

Artículo 58

Trazabilidad de las sustancias utilizadas en la fabricación de medicamentos

1. Cuando sea necesario, el titular de la autorización de comercialización garantizará la trazabilidad de una sustancia activa, material de partida, excipiente o cualquier otra sustancia destinada a estar presente en un medicamento o con probabilidad de estarlo en todas las fases de fabricación y distribución.

2. El titular de la autorización de comercialización deberá poder identificar a cualquier persona física o jurídica que le haya suministrado una sustancia activa, material de partida, excipiente o cualquier otra sustancia destinada a estar presente en un medicamento o con probabilidad de estarlo.

3. El titular de la autorización de comercialización y sus proveedores de una sustancia activa, material de partida, excipiente o cualquier otra sustancia utilizada en la fabricación de un medicamento dispondrán de sistemas y procedimientos que permitan poner a disposición de las autoridades competentes, previa solicitud, la información a que se refiere el apartado 2.

4. El titular de la autorización de comercialización y sus proveedores dispondrán de sistemas y procedimientos para identificar a las demás personas físicas o jurídicas a las que se hayan suministrado los productos a que se refiere el apartado 2. Esta información se pondrá a disposición de las autoridades competentes, previa solicitud.

Artículo 58 bis

Obligación de presentar una solicitud de fijación de precios y reembolsos en todos los Estados miembros

1. El titular de la autorización de comercialización, a petición de un Estado miembro en el que la autorización de comercialización sea válida, de buena fe y dentro de los límites de sus responsabilidades, presentará una solicitud de fijación de precios y de reembolso del medicamento y, cuando proceda, negociará. Si se decide permitir la comercialización del medicamento de conformidad con la Directiva 89/105/CEE, se aplicará la obligación establecida en el artículo 56, apartado 3, de la presente Directiva de garantizar un suministro adecuado y continuo para cubrir las necesidades de los pacientes en dicho Estado miembro. La solicitud de fijación de precios y reembolso del medicamento se presentará a más tardar 12 meses después de la fecha en que el Estado miembro haya presentado su solicitud, o en un plazo de 24 meses a partir de dicha fecha para cualquiera de las siguientes entidades:

i) pymes;

ii) entidades que no ejercen una actividad económica («entidad sin ánimo de lucro»), y

iii) empresas que, en el momento de la concesión de una autorización de comercialización, no hayan recibido más de cinco autorizaciones de comercialización centralizadas para la empresa de que se trate o, en el caso de una empresa perteneciente a un grupo, para el grupo del que forme parte, desde el establecimiento de la empresa o del grupo, si esta fecha es anterior.

Los plazos establecidos en el párrafo primero del presente apartado se prorrogarán seis meses después de la notificación del titular de la autorización de comercialización a la autoridad competente. En esos casos, el titular de la autorización de comercialización indicará los motivos del retraso. El titular de la autorización de comercialización notificará que ha cumplido las obligaciones establecidas en el párrafo primero del presente apartado a través del Sistema de Notificación de Acceso a los Medicamentos de la Unión previsto en el artículo 58 ter.

2. A efectos del apartado 1 del presente artículo, los Estados miembros presentarán su solicitud o notificarán que su solicitud se presentará en una fecha posterior en un plazo de un año a partir de la concesión de una autorización de comercialización. Esto se notificará en el Sistema de Notificación de Acceso a los Medicamentos de la Unión previsto en el artículo 58 ter de la presente Directiva, y la notificación de que la solicitud se presentará en una fecha posterior irá acompañada de una justificación. Tras la presentación de la solicitud de fijación de precios y reembolsos por parte del titular de la autorización de comercialización, se aplicará la Directiva 89/105/CEE. Cuando un Estado miembro no haya cumplido los plazos establecidos en la Directiva 89/105/CEE, la obligación del titular de la autorización de comercialización establecida en el presente artículo se considerará cumplida en dicho Estado miembro.

3. No obstante lo dispuesto en el apartado 1, el titular de la autorización de comercialización de un medicamento declarado huérfano o de un medicamento de terapia avanzada podrá optar por cumplir las obligaciones establecidas en el apartado 1 solo en los Estados miembros en los que se haya identificado el grupo de pacientes pertinente.

4. Previo acuerdo entre un Estado miembro y el titular de una autorización de comercialización, podrán aplicarse plazos distintos de los establecidos en los apartados 1 y 2. Un Estado miembro podrá optar, previa solicitud de conformidad con el apartado 1, por conceder una dispensa a un producto específico por la que se considerará cumplida la obligación de presentar una solicitud en ese Estado miembro.

5. La Comisión adoptará actos delegados con arreglo al artículo 215 para completar la presente Directiva especificando los criterios para eximir medicamentos de las obligaciones establecidas en el presente artículo en función de la naturaleza del medicamento o de su mercado. Los actos delegados aportarán claridad a los desarrolladores en lo que respecta a la aplicación de las exenciones y establecerán requisitos relativos a la imparcialidad y la transparencia en las decisiones de los actos de ejecución a que se refiere el presente artículo. Previa consulta a la Agencia, la Comisión adoptará, mediante actos de ejecución, una lista de medicamentos que quedarán exentos de las obligaciones establecidas en el presente artículo. La inclusión de un medicamento en dicha lista tendrá en cuenta, cuando proceda, las circunstancias relacionadas con los procedimientos reguladores y de reembolso relativos a medicamentos concretos, o el hecho de que la administración de un medicamento en la mayoría de los Estados miembros sea impracticable. Dichos actos de ejecución se adoptarán de acuerdo con el procedimiento de examen a que se refiere el artículo 214, apartado 2.

6. Cuando una autorización de comercialización se transfiera a otra entidad jurídica antes de que finalice el plazo mencionado en el apartado 1, las obligaciones se transferirán al nuevo titular de la autorización de comercialización.

7. La Comisión establecerá, mediante actos de ejecución, un mecanismo de conciliación para facilitar el diálogo entre los solicitantes y los Estados miembros a fin de resolver posibles litigios relacionados con el proceso de presentación de solicitudes de fijación de precios y reembolso y con el cumplimiento de los plazos establecidos en la Directiva 89/105/CEE. Dichos actos de ejecución se adoptarán de acuerdo con el procedimiento de examen a que se refiere el artículo 214, apartado 2. En caso de persistir el desacuerdo entre un solicitante y un Estado miembro en relación con el cumplimiento de las obligaciones establecidas en el presente artículo, la Comisión estará facultada para adoptar una decisión jurídicamente vinculante previo dictamen de la Agencia.

8. El presente artículo no impedirá que el titular de la autorización de comercialización presente una solicitud de fijación de precios y reembolso y de comercialización de un medicamento en el mercado de un Estado miembro sin que este último haya efectuado una solicitud a tal fin de conformidad con el apartado 1. **[Enm. 174]**

Artículo 58 ter

Sistema de Notificación de Acceso a los Medicamentos de la Unión

1. La Comisión creará y mantendrá un sistema electrónico de notificación para notificar el cumplimiento de las obligaciones establecidas en el artículo 58 bis (el «Sistema de Notificación de Acceso a los Medicamentos de la Unión»). El Sistema de Notificación de Acceso a los Medicamentos de la Unión será interoperable con otros repositorios de datos de medicamentos pertinentes a escala de la Unión.

2. El titular de la autorización de comercialización utilizará el Sistema de Notificación de Acceso a los Medicamentos de la Unión para notificar el cumplimiento de las obligaciones establecidas en el artículo 58 bis. En los Estados miembros en los que sea válida la autorización de comercialización, la autoridad nacional competente utilizará el Sistema de Notificación de Acceso a los Medicamentos de la Unión para indicar que el titular de la autorización de comercialización ha cumplido sus obligaciones establecidas en el artículo 58 bis.

3. A más tardar el... [tres años después de la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva], la Comisión adoptará actos de ejecución que establezcan los requisitos técnicos y organizativos. Dichos actos de ejecución se adoptarán de acuerdo con el procedimiento de examen a que se refiere el artículo 214, apartado 2.

4. A más tardar el... [cinco años a partir de la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva], la Comisión evaluará la viabilidad de ampliar el Sistema de Notificación de Acceso a los Medicamentos de la Unión a otros ámbitos del proceso de fijación de precios de los medicamentos establecido en la Directiva 89/105/CEE y, si procede, adoptará actos de ejecución para establecer este sistema ampliado. Dichos actos de ejecución se adoptarán de conformidad con el procedimiento de examen a que se refiere el artículo 214, apartado 2, de la presente Directiva. Los datos anonimizados, agregados a nivel de los Estados miembros, procedentes del Sistema de Notificación de Acceso a los Medicamentos de la Unión podrán hacerse públicos a efectos de informar sobre el acceso en virtud del artículo 86 bis. **[Enm. 175]**

Artículo 59

Comercialización de medicamentos con indicaciones pediátricas

Cuando un plan de investigación pediátrica aprobado y completado haya conducido a la autorización de la indicación pediátrica de un medicamento ya comercializado para otras indicaciones terapéuticas, el titular de la autorización de comercialización estará obligado a comercializarlo incorporando la información pediátrica antes de transcurridos dos años desde la fecha de autorización de tal indicación, teniendo en cuenta la indicación pediátrica en todos los Estados miembros en los que el medicamento ya se haya comercializado.

Se habilitará un registro, coordinado por la Agencia y accesible públicamente, en que se indique este plazo.

Artículo 60

Interrupción de la comercialización de medicamentos pediátricos

Si un medicamento se autoriza para una indicación pediátrica y el titular de la autorización de comercialización se ha acogido a las recompensas o incentivos previstos en el artículo 86 de la presente Directiva o el artículo 93 del [Reglamento (CE) n.º 726/2004 revisado], y estos períodos de protección han expirado y el titular de la autorización de comercialización tiene la intención de dejar de comercializar el medicamento en cuestión, el titular de la autorización de comercialización deberá transferir la autorización de comercialización a un tercero o permitir que terceros que hayan manifestado su intención de continuar con la comercialización del medicamento utilicen la documentación farmacéutica, no clínica y clínica que obre en el expediente del medicamento de conformidad con el artículo 14.

El titular de la autorización de comercialización informará a las autoridades competentes de su intención de interrumpir la comercialización del medicamento, como muy tarde doce meses antes de tal interrupción. Las autoridades competentes harán público este hecho.

Artículo 61

Responsabilidad del titular de la autorización de comercialización

La autorización de comercialización no afectará a la responsabilidad civil y penal del titular de la autorización de comercialización.

Capítulo VI

Información sobre el producto y etiquetado

Artículo 62

Resumen de las características del producto

1. El resumen de las características del producto contendrá los datos enumerados en el anexo V.

2. Para las autorizaciones de comercialización con arreglo a los artículos 9 y 11 y las modificaciones posteriores de dichas autorizaciones de comercialización, si una o varias de las indicaciones terapéuticas, posologías, formas farmacéuticas, modos o vías de administración o cualquier otra forma en que pueda utilizarse el medicamento siguen estando protegidas por el Derecho de patentes o por un certificado complementario de protección para los medicamentos en el momento en que el medicamento genérico o biosimilar fue comercializado, el solicitante de una autorización para un medicamento genérico o biosimilar podrá solicitar que no se incluya esta información en su autorización de comercialización.

3. Para todos los medicamentos, se incluirá un texto estándar en el resumen de las características del producto en el que se pida expresamente a los profesionales de la salud que notifiquen toda sospecha de reacción adversa, de acuerdo con el sistema nacional de notificación a que se refiere el artículo 106, apartado 1. Deberán existir diversos medios para la notificación (electrónicos y de otro tipo), de conformidad con el artículo 106, apartado 1, párrafo segundo.

Artículo 63

Principios generales sobre el prospecto

1. El prospecto será obligatorio para los medicamentos.

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

3. Los Estados miembros podrán decidir que***, para cada medicamento o categoría de medicamentos o para todos los medicamentos,*** se facilite el prospecto ***tanto*** en papel~~,~~ ***como*** por medios electrónicos o ~~ambas cosas~~***solo por medios electrónicos. En este último caso, la decisión solo se tomará previa consulta a los pacientes, los cuidadores y otras partes interesadas pertinentes***. A falta de tales normas específicas en un Estado miembro, ~~en el envase de un medicamento~~***el prospecto se facilitará por medios electrónicos y*** se incluirá ~~un prospecto~~ en papel ***en el envase del medicamento***. Si el prospecto solo se facilita por medios electrónicos, debe garantizarse el derecho del paciente a una copia impresa del prospecto, previa solicitud y de forma gratuita, y debe garantizarse que la información en formato digital sea fácilmente accesible para todos los pacientes ***y esté redactada y diseñada de un modo claro y comprensible***. **[Enm. 176]**

3 bis. Si un Estado miembro decide que el prospecto solo esté disponible por medios electrónicos, se informará al paciente de su derecho a una copia impresa del prospecto. **[Enm. 177]**

3 ter. Si un Estado miembro decide que el prospecto se facilitará por medios electrónicos, el titular de la autorización de comercialización también podrá proporcionar de forma voluntaria un prospecto en papel, además del electrónico. **[Enm. 178]**

4. No obstante lo dispuesto en los apartados 1 y 2, cuando la información exigida en virtud de los artículos 64 y 73 se transmita directamente en el embalaje exterior o en el acondicionamiento primario, no se exigirá un prospecto.

4 bis. No obstante lo dispuesto en el apartado 3, cuando el medicamento esté destinado a ser dispensado y administrado por profesionales de la salud cualificados, y no a ser administrado por el propio paciente, el prospecto podrá facilitarse solo en formato electrónico. **[Enm. 179]**

~~5. La Comisión estará facultada para adoptar actos delegados con arreglo al artículo 215, a fin de modificar el apartado 3 haciendo obligatoria la versión electrónica del prospecto. Dicho acto delegado también establecerá el derecho del paciente a una copia impresa del prospecto, previa solicitud y de forma gratuita. La delegación de poderes será aplicable a partir del [OP: insértese la fecha correspondiente a cinco años después de que hayan transcurrido dieciocho meses desde la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva].~~ **[Enm. 180]**

6. ***A más tardar el... [doce meses después de la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva],*** la Comisión adoptará actos de ejecución de conformidad con el procedimiento de examen a que se refiere el artículo 214, apartado 2, a fin de establecer normas comunes para la versión electrónica del prospecto, el resumen de las características del producto y el etiquetado, teniendo en cuenta las tecnologías disponibles. **[Enm. 181]**

6 bis. La Agencia proporcionará un sistema para alojar la información electrónica de los productos después de consultar con los Estados miembros y las partes interesadas pertinentes. El sistema estará disponible, como muy tarde, el [24 meses de la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva]. **[Enm. 182]**

7. Cuando ~~el~~***se acceda al*** prospecto ~~se ponga a disposición~~ por medios electrónicos, se garantizará el derecho individual a la intimidad. ~~Ninguna~~***Toda*** tecnología que dé acceso a la información ***garantizará la protección de los datos personales de conformidad con el Reglamento (UE) 2016/679 y la Directiva 2002/58/CE, y ninguna*** permitirá la identificación***, la elaboración de perfiles*** o el seguimiento de las personas, ni se utilizará con fines comerciales***, entre los que se incluyen las actividades de publicidad o mercadotecnia***. **[Enm. 183]**

Artículo 64

Contenido del prospecto

1. El prospecto se elaborará de conformidad con el resumen de las características del producto a que se refiere el artículo 62, apartado 1, e incluirá las indicaciones enumeradas en el anexo VI.

2. En todos los medicamentos se incluirá un texto estándar en el que se solicite expresamente a los pacientes que notifiquen toda sospecha de reacción adversa a su médico, farmacéutico, profesional de la salud, o directamente al sistema nacional de notificación a que se refiere el artículo 106, apartado 1, y en el que se indiquen concretamente los diversos medios de notificación existentes (notificación por medios electrónicos, por correo u otros), de conformidad con el artículo 106, apartado 1, párrafo segundo.

3. ~~El prospecto deberá reflejar los resultados de las consultas~~***Previa consulta*** con grupos diana de pacientes ***y otras partes interesadas pertinentes, la Comisión adoptará directrices*** para garantizar ~~su~~***la*** legibilidad, claridad y facilidad de utilización ***del prospecto***. **[Enm. 184]**

Artículo 65

Contenido de las indicaciones del etiquetado

1. El embalaje exterior de los medicamentos o, cuando no exista embalaje exterior, el acondicionamiento primario, con excepción del envase a que se refiere el artículo 66, apartados 2 y 3, incluirá las indicaciones del etiquetado enumeradas en el anexo IV.

2. La Comisión está facultada para adoptar actos delegados de conformidad con el artículo 215 con objeto de:

a) modificar la lista de indicaciones del etiquetado que figura en el anexo IV para tener en cuenta el progreso científico o las necesidades de los pacientes;

b) completar el anexo IV estableciendo una lista reducida de indicaciones obligatorias del etiquetado que deberán figurar en el embalaje exterior de los envases multilingües.

Artículo 66

Etiquetado de blísteres o pequeños acondicionamientos primarios

1. Los acondicionamientos primarios distintos de los que se mencionan en los apartados 2 y 3 deberán llevar las indicaciones previstas en el anexo IV ***y permitirán, a petición de las autoridades nacionales competentes, la dispensación individual, en especial en caso de escasez o de problemas graves de salud pública***. **[Enm. 185]**

2. Los acondicionamientos primarios que se presenten en forma de blíster, cuando estén contenidos en un embalaje exterior con arreglo a lo dispuesto en los artículos 65 y 73, deberán llevar, como mínimo, las indicaciones siguientes:

a) la denominación del medicamento;

b) el nombre del titular de la autorización de comercialización que comercializa el producto;

c) la fecha de caducidad;

d) el número del lote.

2 bis. Cada dosis individual de los blísteres incluirá las siguientes indicaciones del etiquetado:

a) la denominación del medicamento, seguida de la dosis y de la forma farmacéutica;

b) un código de matriz de datos con la siguiente información codificada:

i) el número global de artículo comercial (GTIN);

ii) la fecha de caducidad;

iii) el número del lote de fabricación. **[Enm. 186]**

3. Los pequeños acondicionamientos primarios en los que sea imposible mencionar las indicaciones previstas en los artículos 65 y 73 deberán llevar, como mínimo, las indicaciones de etiquetado siguientes:

a) la denominación del medicamento y, en su caso, la vía de administración;

b) el método de administración;

c) la fecha de caducidad;

d) el número de lote;

e) el contenido en peso, en volumen o en unidades.

Artículo 67

Dispositivos de seguridad

1. Los medicamentos sujetos a receta médica llevarán los dispositivos de seguridad mencionados en el anexo IV, a menos que figuren en las listas elaboradas de conformidad con el procedimiento del apartado 2, párrafo segundo, letra b).

Los medicamentos no sujetos a receta médica no deberán llevar los dispositivos de seguridad mencionados en el anexo IV, a menos que, a modo de excepción, figuren en las listas elaboradas de conformidad con el procedimiento del apartado 2, párrafo segundo, letra b)***, o cuando el titular de la autorización de comercialización opte por hacerlo de forma voluntaria***. **[Enm. 187]**

2. La Comisión adoptará actos delegados con arreglo al artículo 215 que complementen el anexo IV por los que establecerá normas detalladas relativas a los dispositivos de seguridad.

Dichos actos delegados establecerán:

a) las características y especificaciones técnicas del identificador único de los dispositivos de seguridad a que se refiere el anexo IV que permita verificar la autenticidad de los medicamentos e identificar los envases individuales;

b) las listas de medicamentos o de categorías de medicamentos que, en el caso de los medicamentos sujetos a receta médica, no deberán llevar los dispositivos de seguridad y, en el caso de los medicamentos no sujetos a receta médica, deberán llevar los dispositivos de seguridad a que se refiere el anexo IV;

c) los procedimientos para la notificación a la Comisión establecidos en el apartado 4 y un sistema rápido de evaluación y decisión sobre dicha notificación a los fines de la aplicación de lo dispuesto en la letra b);

d) las modalidades de verificación de los dispositivos de seguridad mencionados en el anexo IV por fabricantes, distribuidores mayoristas, farmacéuticos y personas físicas o jurídicas autorizadas o facultadas a dispensar medicamentos a la población, así como por las autoridades competentes;

e) las disposiciones sobre el establecimiento, la gestión y la accesibilidad del sistema de archivos que contendrán la información sobre los dispositivos de seguridad que permita verificar la autenticidad de los medicamentos e identificarlos, con arreglo a lo dispuesto en el anexo IV.

Las listas a que se refiere el párrafo segundo, letra b), se establecerán teniendo en cuenta el riesgo de falsificación relativo a los medicamentos o categorías de medicamentos de que se trate. A tal efecto, se aplicarán como mínimo los criterios siguientes:

a) el precio y volumen de ventas del medicamento;

b) el número y la frecuencia de casos anteriores de medicamentos falsificados sobre los que se ha informado en la Unión y en terceros países, así como la evolución del número y la frecuencia de tales casos hasta la fecha;

c) las características específicas de los medicamentos de los que se trate;

d) la gravedad de las enfermedades que se pretenda tratar;

e) otros posibles riesgos para la salud pública.

Las modalidades a que se refiere el párrafo segundo, letra d), deberán permitir la verificación de la autenticidad de cada uno de los envases suministrados de los medicamentos que lleven los dispositivos de seguridad a que se refiere el anexo IV, y determinar el alcance de tal verificación. Cuando se establezcan estas modalidades, deberán tenerse en cuenta las características específicas de las cadenas de suministro de los Estados miembros y la necesidad de garantizar que sean proporcionadas las repercusiones de las medidas de verificación para determinados agentes de las cadenas de suministro.

A efectos del párrafo segundo, letra e), los costes del sistema de archivos correrán a cargo de los titulares de la autorización de fabricación de los medicamentos que lleven los dispositivos de seguridad.

3. Al adoptar los actos delegados mencionados en el apartado 2, la Comisión tendrá debidamente en cuenta, como mínimo, lo siguiente:

a) la protección de los datos personales con arreglo a lo dispuesto en el Derecho de la Unión;

b) los intereses legítimos para proteger la información comercial de naturaleza confidencial;

c) la propiedad y la confidencialidad de los datos generados por el uso de los dispositivos de seguridad; así como

d) la relación entre costes y eficacia de las medidas.

4. Las autoridades competentes de los Estados miembros notificarán a la Comisión los medicamentos no sujetos a receta médica que consideren que corren riesgo de falsificación y podrán informarla sobre los medicamentos que consideren libres de riesgo de falsificación con arreglo a los criterios establecidos en el apartado 2, párrafo segundo, letra b).

5. Los Estados miembros podrán ampliar, para fines de reembolso o de farmacovigilancia, el ámbito de aplicación del identificador único contemplado en el anexo IV a cualquier medicamento sujeto a receta u objeto de reembolso.

6. Los Estados miembros podrán utilizar, para fines de reembolso, de farmacovigilancia, de farmacoepidemiología o de prolongación de la protección de datos para el lanzamiento al mercado, la información contenida en el sistema de archivos a que se refiere el apartado 2, párrafo segundo, letra e).

7. Los Estados miembros podrán ampliar, para fines de seguridad de los pacientes, el ámbito de aplicación del dispositivo contra las manipulaciones contemplado en el anexo IV a cualquier medicamento.

7 bis. En aras de la seguridad de los pacientes, los Estados miembros podrán decidir que los medicamentos importados o distribuidos en paralelo vuelvan a envasarse en un nuevo embalaje exterior. **[Enm. 188]**

Artículo 68

Etiquetado y prospecto de instrucciones de radionucleidos y radiofármacos

1. Además de las normas establecidas en el presente capítulo, el embalaje exterior y el envase de los medicamentos que contengan radionucleidos estarán etiquetados con arreglo a las disposiciones para el transporte seguro de materiales radiactivos establecidas por el Organismo Internacional de la Energía Atómica. Además, el etiquetado se ajustará a las siguientes disposiciones previstas en los apartados 2 y 3.

2. El etiquetado del blindaje de protección incluirá las indicaciones establecidas en el artículo 65. Además, el etiquetado del blindaje de protección explicará completamente los códigos utilizados en el vial e indicará, en su caso, para una fecha y hora concretas, la cantidad de radiactividad por dosis o por vial y el número de cápsulas o, si se trata de líquidos, el número de mililitros contenidos en el envase.

3. El vial irá etiquetado con la siguiente información:

a) el nombre o el código del medicamento, con inclusión del nombre o símbolo químico del radionucleido;

b) la indicación del lote y fecha de caducidad;

c) el símbolo internacional de radiactividad;

d) el nombre y la dirección del fabricante;

e) la cantidad de radiactividad según se indica en el apartado 2.

4. La autoridad competente verificará que se adjunte un prospecto de instrucciones detallado en el envase de los radiofármacos, los generadores de radionucleidos, los equipos reactivos de radionucleidos o los precursores de radionucleidos. El texto de dicho prospecto se redactará de acuerdo con lo dispuesto en el artículo 64, apartado 1. Además, el prospecto incluirá todas las precauciones que deban tomar el usuario y el paciente durante la preparación y administración del medicamento, así como las precauciones especiales que deban adoptarse para la eliminación del envase y de su contenido no utilizado.

Artículo 69

Requisitos especiales de información para antimicrobianos

1. El titular de la autorización de comercialización garantizará la disponibilidad de material educativo para los profesionales de la salud~~, también a través de los visitadores médicos a que se refiere el artículo 175, apartado 1, letra c),~~ en relación con el uso adecuado de herramientas de diagnóstico, pruebas u otros enfoques de diagnóstico relacionados con patógenos resistentes a los antimicrobianos que puedan informar sobre el uso del antimicrobiano. ***Todo el material informativo será compatible con el resumen de las características del producto.*** **[Enm. 189]**

2. El titular de la autorización de comercialización incluirá en el envase de los antimicrobianos un documento que contenga información específica sobre el medicamento en cuestión y que se ponga a disposición del paciente además del prospecto («tarjeta de sensibilización»), con información sobre la resistencia a los antimicrobianos y el uso y la eliminación adecuados de los antimicrobianos.

Los Estados miembros ~~podrán decidir~~***garantizarán*** que la tarjeta de sensibilización se ~~facilitará~~***facilite*** en papel o ***tanto en papel como*** por medios electrónicos~~, o ambas cosas. A falta de tales normas específicas en un Estado miembro,~~ en el envase de un antimicrobiano ~~se incluirá una tarjeta de sensibilización en papel~~. **[Enm. 190]**

3. El texto de la tarjeta de sensibilización se ajustará al anexo VI.

Los Estados miembros introducirán sistemas adecuados de eliminación de los antimicrobianos en el entorno comunitario, e informarán al público en general sobre los métodos correctos de eliminación de los mismos. **[Enm. 191]**

3 bis. La Comisión podrá adoptar actos de ejecución que establezcan normas adicionales para la tarjeta de sensibilización previa consulta a la Agencia. Dichos actos de ejecución se adoptarán de acuerdo con el procedimiento de examen a que se refiere el artículo 214, apartado 2. **[Enm. 192]**

Artículo 70

Legibilidad

El prospecto y las indicaciones del etiquetado a que se refiere el presente capítulo deberán ser fácilmente legibles, claramente comprensibles e indelebles.

Artículo 71

Accesibilidad para las personas con discapacidad

La denominación del medicamento se expresará también en formato Braille en el envase. El titular de la autorización de comercialización garantizará que, previa solicitud de las organizaciones de pacientes, el prospecto a que se refiere el artículo 63 estará disponible en formatos apropiados para las personas con discapacidad, incluidas las personas invidentes o con visión parcial.

Artículo 72

Requisitos de etiquetado de los Estados miembros

1. No obstante lo dispuesto en el artículo 77, los Estados miembros podrán exigir la utilización de determinadas modalidades de etiquetado del medicamento que permitan determinar:

a) el precio del medicamento;

b) las condiciones de reembolso por los organismos de seguridad social;

c) el régimen jurídico con arreglo al cual el medicamento sea dispensado al paciente, de conformidad con el capítulo IV;

d) la autenticidad y la identificación, de conformidad con el artículo 67, apartado 5.

2. En el caso de los medicamentos para los que se haya concedido una autorización de comercialización centralizada mencionada en el artículo 5, los Estados miembros, al aplicar el presente artículo, observarán las directrices detalladas a que se refiere el artículo 77.

Artículo 73

Signos y dibujos

El embalaje exterior***, el acondicionamiento primario*** y el prospecto pueden llevar signos o dibujos tendentes a explicar determinadas informaciones contempladas en el artículo 64, apartado 1, y en ~~el artículo 65~~***los artículos 65 y 69***, así como otras informaciones compatibles con el resumen de las características del producto, útiles para el paciente, con exclusión de cualquier elemento de carácter publicitario. **[Enm. 193]**

Artículo 74

Requisitos lingüísticos

1. Las indicaciones previstas en los artículos 64 y 65 para el etiquetado deberán redactarse en una lengua oficial o en las lenguas oficiales del Estado miembro de comercialización del medicamento, según lo especifique dicho Estado miembro a efectos de la presente Directiva.

2. La disposición del apartado 1 no será obstáculo para que dichas indicaciones estén redactadas en varias lenguas, siempre que en todas las lenguas utilizadas figuren las mismas indicaciones.

3. El prospecto deberá ser fácilmente legible en una lengua oficial o en las lenguas oficiales del Estado miembro de comercialización del medicamento, según lo especifique dicho Estado miembro a efectos de la presente Directiva.

4. Las autoridades competentes de los Estados miembros podrán asimismo conceder una exención total o parcial de la obligación de que el etiquetado y el prospecto se redacten en una lengua oficial o en las lenguas oficiales del Estado miembro de comercialización del medicamento, según lo especifique dicho Estado miembro a efectos de la presente Directiva. ***Cuando una autoridad competente conceda una exención total o parcial de los requisitos lingüísticos aplicables a la etiqueta o al prospecto, se garantizará el derecho de los pacientes a una copia impresa en la lengua oficial o las lenguas oficiales del Estado miembro, previa solicitud y de forma gratuita***. **[Enm. 194]**

A efectos de los envases multilingües, los Estados miembros podrán permitir el uso en el etiquetado y en el prospecto de una lengua oficial de la Unión que sea de comprensión común en los Estados miembros en los que se comercialice el envase multilingüe.

Artículo 75

Exenciones por parte de los Estados miembros de los requisitos de etiquetado y prospecto

Las autoridades competentes de los Estados miembros, sin perjuicio de las medidas que consideren oportunas para proteger la salud pública, podrán eximir de la obligación de que las indicaciones previstas en los artículos 64 y 65 figuren en el etiquetado y en el prospecto en los siguientes casos:

a) cuando el medicamento no esté destinado a ser suministrado directamente al paciente;

b) cuando existan problemas con respecto a la disponibilidad del medicamento;

c) cuando haya limitaciones de espacio debido al tamaño del envase o del prospecto, o en el caso de los envases o prospectos multilingües;

d) en el contexto de una emergencia de salud pública;

e) para facilitar el acceso a los medicamentos en los Estados miembros.

Artículo 76

Aprobación de la información del etiquetado y el prospecto

1. Al solicitar la autorización de comercialización, se presentarán a las autoridades competentes en materia de autorización de comercialización una o varias maquetas del embalaje exterior y del acondicionamiento primario del medicamento, así como el prospecto. Por otra parte se proporcionarán a la autoridad competente los resultados de las evaluaciones realizadas en cooperación con grupos diana de pacientes.

2. La autoridad competente denegará la autorización de comercialización del medicamento si el etiquetado o el prospecto no cumplen lo dispuesto en el presente capítulo o no son conformes con la información que figura en el resumen de las características del producto.

3. Cualquier proyecto de modificación de un elemento relativo al etiquetado o al prospecto regulado por el presente capítulo que no esté relacionado con el resumen de las características del producto se deberá presentar a las autoridades competentes. Si las autoridades competentes no se pronuncian contra el proyecto de modificación en el plazo de noventa días a partir de la fecha de presentación de la solicitud, el solicitante podrá proceder a la realización de las modificaciones.

4. La circunstancia de que la autoridad competente no se haya opuesto a la comercialización del medicamento en aplicación del apartado 2 o a una modificación del etiquetado o del prospecto en aplicación del apartado 3, no afectará a la responsabilidad de Derecho común del fabricante y del titular de la autorización de comercialización.

Artículo 77

Directrices sobre las indicaciones del etiquetado

La Comisión, previa consulta con los Estados miembros y las partes interesadas, formulará y publicará directrices detalladas especialmente sobre:

a) la formulación de ciertas advertencias especiales para determinadas categorías de medicamentos;

a bis) el texto relativo al uso prudente y la eliminación segura de los antimicrobianos; **[Enm. 195]**

b) las necesidades particulares de información relativas a los medicamentos que no requieren prescripción;

c) la legibilidad de las indicaciones que figuren en el etiquetado y en el prospecto;

d) los métodos de identificación y de autentificación de los medicamentos;

e) la lista de los excipientes que deberán figurar en el etiquetado de los medicamentos y la forma en que deben indicarse dichos excipientes;

f) las normas armonizadas de aplicación del artículo 72.

Artículo 78

Comercialización de medicamentos etiquetados

Los Estados miembros no podrán prohibir ni impedir la comercialización de medicamentos en su territorio por motivos relacionados con el etiquetado o el prospecto si estos se ajustan a las disposiciones del presente capítulo.

Artículo 79

Incumplimiento de los requisitos de etiquetado y prospecto

En caso de incumplimiento de lo dispuesto en el presente capítulo, las autoridades competentes de los Estados miembros, si sus requerimientos a los titulares de autorizaciones de comercialización no dan resultado, podrán proceder a la suspensión de la autorización de comercialización, hasta que el etiquetado y el prospecto del medicamento de que se trate se ajusten a las disposiciones del presente capítulo.

Capítulo VII

Protección normativa, necesidades médicas no satisfechas y recompensas para medicamentos pediátricos

Artículo 80

Protección normativa de datos y protección comercial

1. Los datos a que se refiere el anexo I, presentados inicialmente con el fin de obtener una autorización de comercialización, no serán mencionados por otro solicitante de una autorización de comercialización posterior durante el período determinado de conformidad con el artículo 81 («período de protección normativa de datos»).

2. Un medicamento afectado por una autorización de comercialización posterior contemplada en el apartado 1 no podrá comercializarse durante un período de dos años a partir de la expiración de los correspondientes períodos de protección normativa de datos a que se refiere el artículo 81.

2 bis. El período a que hace referencia el apartado 2 del presente artículo se ampliará por un período adicional de un año cuando el titular de la autorización de comercialización obtenga, durante el período de protección de los datos contemplado en el artículo 81, una autorización para una indicación terapéutica adicional, siempre y cuando este haya demostrado, con datos justificativos, un beneficio clínico considerable en comparación con las terapias existentes. Dicha ampliación solo podrá concederse una vez. **[Enm. 196]**

3. No obstante lo dispuesto en el apartado 1, el titular de la autorización de comercialización de que se trate podrá conceder al solicitante de otra autorización de comercialización una carta de acceso a sus datos presentados con arreglo al anexo I, tal como se contempla en el artículo 14.

4. No obstante lo dispuesto en los apartados 1 y 2, cuando una autoridad competente de ***un Estado miembro de*** la Unión haya concedido una licencia obligatoria ***bajo las condiciones establecidas en el Derecho de la Unión y en cumplimiento de acuerdos internacionales*** a una parte ~~para hacer frente a una emergencia de salud pública~~, se suspenderán la protección de los datos y comercial con respecto a dicha parte en la medida en que lo exija la licencia obligatoria y durante su vigencia ***en el Estado miembro o los Estados miembros en los que se haya otorgado la licencia obligatoria***. **[Enm. 197]**

4 bis. Se informará sin demora de la decisión al titular de la autorización de comercialización del medicamento para el que se haya concedido una licencia obligatoria. **[Enm. 198]**

5. El período de protección de datos establecido en el apartado 1 se aplicará también en los Estados miembros en los que el medicamento no esté autorizado o haya dejado de estarlo.

Artículo 81

Períodos de protección normativa de datos

1. El período de protección normativa de datos será de ~~seis años~~***siete años y seis meses*** a partir de la fecha en que se haya concedido la autorización de comercialización de dicho medicamento de conformidad con el artículo 6, apartado 2. En el caso de las autorizaciones de comercialización que pertenezcan a la misma autorización global de comercialización, el período de protección de los datos comenzará a partir de la fecha en que se concedió la autorización de comercialización inicial en la Unión. **[Enm. 199]**

2. A reserva de una evaluación científica por parte de la autoridad competente pertinente, el período de protección de datos a que se refiere el apartado 1 se prolongará por:

~~a) veinticuatro meses, si el titular de la autorización de comercialización demuestra que se cumplen las condiciones a que se refiere el artículo 82, apartado 1, en un plazo de dos años a partir de la fecha en que se concedió la autorización de comercialización, o en el plazo de tres años a partir de esa fecha en el caso de cualquiera de las siguientes entidades:~~

~~i) las pymes en el sentido de la Recomendación 2003/361/CE de la Comisión;~~

~~ii) las entidades que no ejercen una actividad económica («entidad sin ánimo de lucro»); y~~

~~iii) las empresas que, en el momento de la concesión de una autorización de comercialización, no hayan recibido más de cinco autorizaciones de comercialización centralizadas para la empresa de que se trate o, en el caso de una empresa perteneciente a un grupo, para el grupo del que forme parte, desde el establecimiento de la empresa o del grupo, si esta fecha es anterior.~~ **[Enm. 200]**

b) ~~seis~~***doce*** meses, cuando el solicitante de la autorización de comercialización demuestre en el momento de la solicitud inicial de autorización de comercialización que el medicamento responde a una necesidad médica no satisfecha a que se refiere el artículo 83; **[Enm. 201]**

c) seis meses, en el caso de los medicamentos que contengan una nueva sustancia activa, cuando los ensayos clínicos que respalden la solicitud inicial de autorización de comercialización utilicen un comparador pertinente y basado en pruebas, de acuerdo con el asesoramiento científico proporcionado por la Agencia;

c bis) seis meses, cuando el titular de la autorización de comercialización demuestre que una parte significativa de la investigación y el desarrollo, incluidas las fases preclínica y clínica, relacionados con el medicamento se ha realizado en la Unión y, al menos en parte, en colaboración con entidades públicas, incluidos institutos de hospitales universitarios, centros de excelencia y bioagrupaciones situados en la Unión. **[Enm. 202]**

~~d) doce meses, cuando el titular de la autorización de comercialización obtenga, durante el período de protección de los datos, una autorización para una indicación terapéutica adicional respecto de la cual el titular de la autorización de comercialización haya demostrado, con datos justificativos, un beneficio clínico significativo en comparación con las terapias existentes.~~ **[Enm. 203]**

En el caso de una autorización de comercialización condicional concedida de conformidad con el artículo 19 del [Reglamento (CE) n.º 726/2004 revisado], la prolongación a que se refiere el párrafo primero, letra b), solo se aplicará si, en un plazo de cuatro años a partir de la concesión de la autorización condicional de comercialización, el medicamento ha obtenido una autorización de comercialización de conformidad con el artículo 19, apartado 7, del [Reglamento (CE) n.º 726/2004 revisado].

~~La prolongación a que se refiere el párrafo primero, letra d), solo podrá concederse una vez.~~ **[Enm. 204]**

A más tardar el... [doce meses a partir de la entrada en vigor de la presente Directiva], la Comisión adoptará actos delegados, de conformidad con el artículo 215, a fin de complementar la presente Directiva, estableciendo los aspectos de procedimiento y criterios a que se refiere el párrafo primero, letra c bis), del presente apartado. **[Enm. 205]**

3. La Agencia establecerá las directrices científicas a que se refiere el apartado 2, letra c), sobre los criterios para proponer un comparador para un ensayo clínico, teniendo en cuenta los resultados de la consulta a la Comisión y a las autoridades u organismos que participen en el mecanismo de consulta a que se refiere el artículo 162 del [Reglamento (CE) n.º 726/2004 revisado].

3 bis. La protección reglamentaria a que se refieren los apartados 1 y 2 no excederá los ocho años y seis meses. **[Enm. 206]**

~~*Artículo 82*~~

~~Prolongación del período de protección de los datos para los medicamentos suministrados en los Estados miembros~~

~~1. La prolongación del período de protección de los datos a que se refiere el artículo 81, apartado 2, párrafo primero, letra a), solo se concederá a los medicamentos si se liberan y suministran continuamente a la cadena de suministro en cantidad suficiente y en las presentaciones necesarias para cubrir las necesidades de los pacientes de los Estados miembros en los que sea válida la autorización de comercialización.~~

~~La prolongación a que se refiere el párrafo primero se aplicará a los medicamentos a los que se haya concedido una autorización de comercialización centralizada, tal como se contempla en el artículo 5, o a los que se haya concedido una autorización nacional de comercialización mediante el procedimiento descentralizado a que se refiere el capítulo III, sección 3.~~

~~2. Para obtener la prolongación a que se refiere el artículo 81, apartado 2, párrafo primero, letra a), el titular de la autorización de comercialización solicitará una modificación de la autorización de comercialización pertinente.~~

~~La solicitud de modificación se presentará entre treinta y cuatro y treinta y seis meses después de la fecha en que se concedió la autorización de comercialización inicial, o, en el caso de las entidades a que se refiere el artículo 81, apartado 2, párrafo primero, letra a), entre cuarenta y seis y cuarenta y ocho meses después de esa fecha.~~

~~La solicitud de modificación contendrá documentación de los Estados miembros en los que sea válida la autorización de comercialización. Dicha documentación deberá:~~

~~a) confirmar que en su territorio se han cumplido las condiciones establecidas en el apartado 1; o~~

~~b) eximir en su territorio de las condiciones establecidas en el apartado 1 a efectos de la prolongación.~~

~~Las decisiones positivas adoptadas de conformidad con los artículos 2 y 6 de la Directiva 89/105/CEE [48] del Consejo se considerarán equivalentes a una confirmación a que se refiere el párrafo tercero, letra a).~~

~~3. Para recibir la documentación a que se refiere el apartado 2, párrafo tercero, el titular de la autorización de comercialización presentará una solicitud al Estado miembro de que se trate. En el plazo de sesenta días a partir de la solicitud del titular de la autorización de comercialización, el Estado miembro emitirá una confirmación del cumplimiento o una declaración motivada de incumplimiento o, alternativamente, presentará una declaración de no objeción para prolongar el período de protección normativa de datos con arreglo al presente artículo.~~

~~4. En los casos en que un Estado miembro no haya respondido a la solicitud del titular de la autorización de comercialización en el plazo mencionado en el apartado 3, se considerará que se ha presentado una declaración de no oposición.~~

~~En el caso de los medicamentos a los que se conceda una autorización de comercialización centralizada, la Comisión modificará la autorización de comercialización con arreglo al artículo 47 del [Reglamento (CE) n.º 726/2004 revisado] para prolongar el período de protección de los datos. En el caso de los medicamentos que hayan obtenido una autorización de comercialización con arreglo al procedimiento descentralizado, las autoridades competentes de los Estados miembros modificarán la autorización de comercialización con arreglo al artículo 92 para prolongar el período de protección de los datos.~~

~~[48] Directiva 89/105/CEE del Consejo, de 21 de diciembre de 1988, relativa a la transparencia de las medidas que regulan la fijación de precios de los medicamentos para uso humano y su inclusión en el ámbito de los sistemas nacionales de seguro de enfermedad (DO L 40 de 11.2.1989, p. 8).~~

~~5. Los representantes de los Estados miembros podrán solicitar a la Comisión que debata cuestiones relacionadas con la aplicación práctica del presente artículo en el Comité establecido por la Decisión 75/320/CEE del Consejo ([49]) («Comité Farmacéutico»). La Comisión podrá invitar a los organismos responsables de la evaluación de las tecnologías sanitarias a que se refiere el Reglamento (UE) 2021/2282 o a los organismos nacionales responsables de la fijación de precios y reembolsos, según proceda, a participar en las deliberaciones del Comité Farmacéutico.~~

~~6. La Comisión, basándose en la experiencia de los Estados miembros y de las partes interesadas pertinentes, podrá adoptar medidas de ejecución relativas a los aspectos de procedimiento descritos en el presente artículo y a las condiciones mencionadas en el apartado 1. Dichos actos de ejecución se adoptarán de conformidad con el procedimiento a que se refiere el artículo 214, apartado 2.~~ **[Enm. 207]**

Artículo 83

Medicamentos que responden a una necesidad médica no satisfecha

1. Se considerará que un medicamento responde a una necesidad médica no satisfecha si al menos una de sus indicaciones terapéuticas se refiere a una enfermedad gravemente debilitadora o que ponga en peligro la vida y se cumplen las siguientes condiciones:

a) no existe ningún medicamento autorizado en la Unión para dicha enfermedad o, si, a pesar de haber medicamentos autorizados para dicha enfermedad en la Unión, la enfermedad está asociada a una morbilidad o mortalidad que se mantienen elevadas;

b) el uso del medicamento da lugar a una reducción significativa de la morbilidad o mortalidad de la enfermedad para el grupo de pacientes pertinente.

2. Se considerará que los medicamentos declarados huérfanos a que se refiere el artículo 67 del [Reglamento (CE) n.º 726/2004 revisado] responden a una necesidad médica no satisfecha.

3. Cuando la Agencia adopte directrices científicas para la aplicación del presente artículo, consultará a la Comisión y a las autoridades u organismos***, así como a las partes interesadas,*** a que se refiere el artículo 162***, apartados 1 y 2, respectivamente,*** del [Reglamento (CE) n.º 726/2004 revisado]. **[Enm. 208]**

Artículo 84

Protección de datos para medicamentos readaptados

1. Se concederá un período de protección normativa de datos de cuatro años para un medicamento con respecto a una nueva indicación terapéutica no autorizada previamente en la Unión, siempre que:

a) se hayan llevado a cabo estudios clínicos o no clínicos adecuados en relación con la indicación terapéutica que demuestren que presenta un beneficio clínico significativo, y

b) el medicamento esté autorizado de conformidad con los artículos 9 a 12 y no se haya beneficiado previamente de la protección de datos, o hayan transcurrido veinticinco años desde la concesión de la autorización inicial de comercialización del medicamento en cuestión.

2. El período de protección de los datos a que se refiere el apartado 1 solo podrá concederse una vez para un medicamento determinado.

3. Durante el período de protección de los datos a que se refiere el apartado 1, la autorización de comercialización indicará que el medicamento es un medicamento existente autorizado en la Unión con una indicación terapéutica adicional.

([49]) ~~Decisión del Consejo, de 20 de mayo de 1975, sobre la creación de un comité farmacéutico (DO L 147 de 9.6.1975, p. 23).~~

Artículo 85

Exención de la protección de los derechos de propiedad intelectual e industrial

Los derechos de patente o los certificados complementarios de protección con arreglo al [Reglamento (CE) n.º 469/2009. OP: sustitúyase la referencia por un nuevo instrumento cuando se adopte] no se considerarán violados cuando se ~~utilice un medicamento de referencia~~***realicen estudios, ensayos y otras actividades necesarios*** a efectos de: **[Enm. 209]**

~~a) estudios, ensayos y otras actividades realizadas para generar datos para una solicitud, en relación con:~~ **[Enm. 210]**

i) ***obtener*** una autorización de comercialización ~~de medicamentos genéricos, biosimilares, híbridos o biohíbridos y para~~***y*** modificaciones posteriores; **[Enm. 211]**

ii) ***realizar*** una evaluación de las tecnologías sanitarias, tal como se define en el Reglamento (UE) 2021/2282; **[Enm. 212]**

iii) ***obtener la aprobación de*** la fijación de precios y reembolsos~~.~~***, y*** **[Enm. 213]**

iii bis) los requisitos prácticos ulteriores asociados a tales actividades. **[Enm. 214]**

Las actividades realizadas exclusivamente para los fines establecidos en ~~la letra a), que podrán incluir~~***el párrafo primero, que incluirán, según proceda,*** la presentación de la solicitud de autorización de comercialización y la oferta, la fabricación, la venta, el suministro, el almacenamiento, la importación, la utilización y la compra de medicamentos o procedimientos patentados, incluso por terceros proveedores y prestadores de servicios. **[Enm. 215]**

Esta excepción no se aplicará a la comercialización de los medicamentos resultantes de dichas actividades.

Artículo 85 bis

No interferencia de los derechos de propiedad intelectual e industrial

1. Los Estados miembros considerarán los procedimientos y decisiones contemplados en el artículo 85 como procedimientos reglamentarios o administrativos que, como tales, son independientes del respeto de los derechos de propiedad intelectual.

2. La protección de los derechos de propiedad intelectual no constituirá un motivo válido para denegar, suspender, retrasar, retirar o revocar las decisiones a que se refiere el artículo 85.

3. Los apartados 1 y 2 se aplicarán sin perjuicio de lo dispuesto en la legislación de la Unión y en la legislación nacional sobre la protección de la propiedad intelectual e industrial. **[Enm. 216]**

Artículo 86

Recompensas para medicamentos pediátricos

1. Cuando una solicitud de autorización de comercialización incluya los resultados de todos los estudios realizados de conformidad con un plan de investigación pediátrica aprobado, el titular de la patente o del certificado complementario de protección tendrá derecho a una prórroga de seis meses del período mencionado en el artículo 13, apartados 1 y 2, del [Reglamento (CE) n.º 469/2009. OP: sustitúyase la referencia por el nuevo instrumento cuando se adopte].

El párrafo primero se aplicará también cuando la finalización del plan de investigación pediátrica aprobado no conduzca a la autorización de una indicación pediátrica, pero los resultados de los estudios realizados se reflejen en el resumen de las características del producto y, en su caso, en el prospecto del medicamento en cuestión.

2. La inclusión en una autorización de comercialización de la declaración a que se refieren el artículo 49, apartado 2, de la presente Directiva o el artículo 90, apartado 2, del [Reglamento (CE) n.º 726/2004 revisado] se utilizará a efectos de la aplicación del apartado 1.

3. Cuando se haya recurrido a los procedimientos establecidos en el capítulo III, secciones 3 y 4, la prórroga de seis meses del período mencionado en el apartado 1 se concederá únicamente si el medicamento está autorizado en todos los Estados miembros.

4. En el caso de una solicitud de nuevas indicaciones terapéuticas, incluidas indicaciones pediátricas, nuevas formas farmacéuticas, nuevas dosis y nuevas vías de administración de medicamentos autorizados que estén protegidos bien por un certificado complementario de protección con arreglo al [Reglamento (CE) n.º 469/2009. OP sustitúyase la referencia por un nuevo instrumento cuando se adopte], o por una patente que reúna los requisitos para la concesión del certificado complementario de protección que dé lugar a la autorización de una nueva indicación pediátrica, los apartados 1, 2 y 3 no se aplicarán si el solicitante solicita y obtiene una prórroga de un año del período de protección comercial del medicamento de que se trate, debido a que esta nueva indicación pediátrica aporta un beneficio clínico significativo en comparación con las terapias existentes, de conformidad con el artículo 81, apartado 2, párrafo primero, letra d).

Artículo 86 bis

Informes sobre el acceso a los medicamentos

La Comisión, en colaboración con los Estados miembros, desarrollará indicadores para medir el acceso a los medicamentos en la Unión. Estos indicadores se basarán en datos contrastados, serán mensurables y se revisarán periódicamente para reflejar la evolución del panorama sanitario en la Unión.

La Comisión publicará un informe en el que se evalúe el acceso a los medicamentos y los obstáculos para mejorar dicho acceso en cada Estado miembro y a nivel agregado de la Unión. Dicho informe se pondrá a disposición del público.

Sobre la base del informe, la Comisión creará un sitio web específico con información de fácil acceso sobre los indicadores de acceso y el acceso a los medicamentos en la Unión, destinado al público en general y a las partes interesadas pertinentes.

Dicho informe se presentará por primera vez el [la fecha correspondiente al final del segundo año tras la entrada en vigor de la presente Directiva] y en lo sucesivo cada cinco años. **[Enm. 217]**

Capítulo VIII

Medidas posteriores a la autorización de comercialización

Artículo 87

Estudios posautorización impuestos

1. Con posterioridad a la concesión de una autorización de comercialización, la autoridad competente del Estado miembro 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 de un medicamento autorizado; cuando la misma preocupación afecte a más de un medicamento, la autoridad competente del Estado miembro, previa consulta al Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia, alentará a los 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 obligación de realizar el estudio de eficacia posautorización se basará en los actos delegados adoptados con arreglo el artículo 88, habida cuenta de las directrices científicas a que se refiere el artículo 123;

c) a que realice un estudio de evaluación del riesgo para el medio ambiente posautorización, recopilación de datos de seguimiento o información sobre el uso, si existen dudas sobre los riesgos para el medio ambiente o la salud pública, incluida la resistencia a los antimicrobianos, debidos a un medicamento autorizado o a una sustancia activa relacionada***; cuando el estudio de evaluación del riesgo para el medio ambiente posautorización se refiera a un antimicrobiano, incluirá datos pertinentes y comparables sobre el volumen de ventas y el uso por tipo de medicamentos antimicrobianos; la Agencia cooperará con los Estados miembros y con otras agencias de la Unión para analizar dichos datos y publicará un informe anual; la Agencia tendrá en cuenta esos datos al adoptar las directrices y recomendaciones que sean oportunas***. **[Enm. 218]**

Cuando las mismas dudas afecten a más de un medicamento, la autoridad competente, previa consulta a la Agencia, alentará a los titulares de la autorización de comercialización de que se trate a realizar conjuntamente un estudio de evaluación del riesgo para el medio ambiente posautorización.

La imposición de tal obligación será debidamente justificada, notificada por escrito y especificará los objetivos y el calendario de presentación y realización del estudio. ***La información sobre los estudios posautorización impuestos se incluirá en el informe público europeo de evaluación del producto y en una base de datos de la autoridad competente.*** **[Enm. 219]**

2. Si el titular de la autorización de comercialización así lo solicita en los treinta días siguientes a la recepción de la notificación por escrito de la obligación, la autoridad competente del Estado miembro le dará la oportunidad de presentar por escrito, en un plazo que especificará, sus observaciones en respuesta a la imposición de la obligación.

3. Sobre la base de las observaciones presentadas por escrito por el titular de la autorización de comercialización, la autoridad competente del Estado miembro retirará o confirmará la obligación. Si la autoridad competente del Estado miembro confirma la obligación, se modificará la autorización de comercialización para incluir la obligación como condición de la autorización y, en su caso, se actualizará en consecuencia el sistema de gestión de riesgos.

Artículo 88

Actos delegados sobre los estudios de eficacia posautorización

1. A fin de determinar las situaciones en las que pueden exigirse estudios de eficacia posautorización con arreglo a los artículos 44 y 87, la Comisión podrá adoptar, mediante actos delegados de conformidad con el artículo 215, medidas que completen lo dispuesto en los artículos 44 y 87.

2. Al adoptar dichos actos delegados, la Comisión se atendrá a lo dispuesto en la presente Directiva.

Artículo 89

Registro de las condiciones relativas a las autorizaciones de comercialización

1. El titular de la autorización de comercialización incorporará al sistema de gestión de riesgos todas las condiciones de seguridad o eficacia contempladas en los artículos 44, 45 y 87.

2. Los Estados miembros comunicarán a la Agencia las autorizaciones de comercialización que hayan concedido con arreglo a las condiciones contempladas en los artículos 44 y 45, así como cualquier obligación impuesta de conformidad con el artículo 87.

Artículo 90

Actualización de la autorización de comercialización relacionada con los avances científicos y tecnológicos

1. Tras la concesión de una autorización de comercialización de conformidad con el capítulo III, el titular de la autorización de comercialización tendrá en cuenta, por lo que respecta a los métodos de fabricación y de control indicados en la solicitud de dicha autorización de comercialización, los avances científicos y técnicos e introducirá cualquier cambio necesario para que el medicamento sea fabricado y controlado por métodos científicos generalmente aceptados.

Dichas modificaciones se someterán a la aprobación de la autoridad competente del Estado miembro de que se trate.

2. El titular de la autorización de comercialización facilitará sin demora indebida a la autoridad competente del Estado miembro cualquier nuevo elemento que pueda conllevar una modificación de los datos o los documentos a que se refieren el artículo 6, los artículos 9 a 13, el artículo 62, el artículo 41, apartado 5, el anexo I o el anexo II.

En particular, el titular de la autorización de comercialización informará sin demora indebida a la autoridad competente del Estado miembro de cualquier prohibición o restricción impuesta al titular de la autorización de comercialización o a cualquier entidad que mantenga una relación contractual con el titular de la autorización de comercialización por parte de 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 de los beneficios y riesgos del medicamento en cuestión. La información incluirá los resultados positivos y negativos de ensayos clínicos u otros estudios en todas las indicaciones terapéuticas 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 la autorización de comercialización se asegurará de que los términos de la autorización de comercialización, incluido el resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto estén actualizados en función de los últimos conocimientos científicos, incluidas las conclusiones de las evaluaciones y las recomendaciones que se hagan públicas a través del portal web europeo sobre medicamentos creado de conformidad con el artículo 104 del [Reglamento (CE) n.º 726/2004 revisado].

4. La autoridad competente del Estado miembro podrá solicitar en cualquier momento al titular de la autorización de comercialización que presente datos que demuestren que la relación beneficio-riesgo sigue siendo favorable. El titular de la autorización de comercialización responderá de forma completa y en el plazo fijado a este tipo de solicitudes. El titular de la autorización de comercialización también responderá de forma completa y en el plazo fijado a cualquier solicitud de una autoridad competente relativa a la aplicación de cualquier medida impuesta previamente, incluidas las medidas de minimización de riesgos.

5. La autoridad competente del Estado miembro podrá pedir en cualquier momento al titular de la autorización de comercialización que presente una copia del archivo maestro del sistema de farmacovigilancia. El titular de la autorización de comercialización presentará dicha copia a más tardar siete días después de la recepción de la solicitud.

6. El titular de la autorización de comercialización también responderá de forma completa y en el plazo fijado a cualquier solicitud de una autoridad competente relativa a la aplicación de cualquier medida impuesta previamente con respecto a los riesgos para el medio ambiente o la salud pública, incluida la resistencia a los antimicrobianos.

Artículo 91

Actualización de los planes de gestión de riesgos

1. El titular de la autorización de comercialización de un medicamento contemplado en los artículos 9 y 11 presentará a las autoridades competentes de los Estados miembros de que se trate un plan de gestión de riesgos y un resumen de este cuando se retire la autorización de comercialización del medicamento de referencia pero se mantenga la autorización de comercialización del medicamento a que se refieren los artículos 9 y 11.

El plan de gestión de riesgos y su resumen se presentarán a las autoridades competentes de los Estados miembros interesados en un plazo de sesenta días a partir de la retirada de la autorización de comercialización del medicamento de referencia mediante una modificación.

2. La autoridad competente del Estado miembro podrá imponer al titular de una autorización de comercialización de un medicamento contemplado en los artículos 9 y 11 la obligación de presentar un plan de gestión de riesgos y un resumen de este cuando:

a) se hayan impuesto medidas adicionales de minimización de riesgos en relación con el medicamento de referencia; o

b) se justifique por motivos de farmacovigilancia.

3. En el caso a que se refiere el apartado 2, letra a), el plan de gestión de riesgos se ajustará al plan de gestión de riesgos del medicamento de referencia.

4. La imposición de la obligación a que se refiere el apartado 3 se justificará debidamente por escrito, se notificará al titular de la autorización de comercialización e incluirá el plazo para la presentación del plan de gestión de riesgos y el resumen mediante una modificación.

Artículo 92

Modificación de una autorización de comercialización

1. Las solicitudes de modificación de una autorización de comercialización presentadas por el titular de la autorización de comercialización se presentarán por medios electrónicos en los formatos facilitados por la Agencia, a menos que la modificación sea una actualización por parte del titular de la autorización de comercialización de la información contenida en una base de datos.

2. Las modificaciones se clasificarán en diversas categorías según su nivel de riesgo para la salud pública y su impacto potencial en la calidad, seguridad y eficacia del medicamento en cuestión. Estas categorías abarcarán desde cambios en los términos de la autorización de comercialización que tengan el mayor impacto potencial en la calidad, la seguridad o la eficacia del medicamento, hasta cambios que no tengan un impacto en ellas o este sea mínimo, y cambios administrativos.

3. Los procedimientos de examen de las solicitudes de modificación serán proporcionados al riesgo y al impacto que conlleven. Dichos procedimientos abarcarán desde aquellos que permitan que únicamente se efectúe tras una aprobación basada en una evaluación científica completa, hasta los que permitan que se efectúe de manera inmediata con notificación posterior por parte del titular de la autorización de comercialización a la autoridad competente. Dichos procedimientos también podrán incluir actualizaciones por parte del titular de la autorización de comercialización de la información contenida en una base de datos. ***Cuando la Agencia lo considere justificado, también se contemplarán procedimientos de evaluación acelerados para las modificaciones que revistan un gran interés desde el punto de vista de la salud pública.*** **[Enm. 220]**

4. La Comisión estará facultada para adoptar actos delegados con arreglo al artículo 215 a fin de completar la presente Directiva mediante el establecimiento de:

a) las categorías a que se refiere el apartado 2 en las que se clasificarán las modificaciones;

b) las normas para el examen de las solicitudes de modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización, incluidos los procedimientos de actualización a través de una base de datos;

c) las condiciones para la presentación de una solicitud única para más de una modificación en los términos de la misma autorización de comercialización y para la misma modificación de los términos de varias autorizaciones de comercialización;

d) las excepciones específicas a los procedimientos de modificación cuando la actualización de la información contenida en la autorización de comercialización a que se refiere el anexo I pueda aplicarse directamente;

e) las condiciones y los procedimientos de cooperación con las autoridades competentes de terceros países u organizaciones internacionales en relación con el examen de las solicitudes de modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización.

Artículo 93

Modificación de la autorización de comercialización con arreglo al procedimiento descentralizado o de reconocimiento mutuo

1. Toda solicitud presentada por el titular de la autorización de comercialización para modificar una autorización de comercialización concedida según lo dispuesto en el capítulo III, secciones 3 y 4, deberá presentarse a todos los Estados miembros que hubieren autorizado previamente el medicamento de que se trate. Lo mismo se aplicará cuando las autorizaciones de comercialización iniciales se hayan concedido mediante procedimientos separados.

2. En caso de arbitraje presentado a la Comisión, los procedimientos establecidos en los artículos 41 y 42 se aplicarán por analogía a las modificaciones de las autorizaciones de comercialización.

Artículo 94

Modificación de las autorizaciones de comercialización sobre la base de estudios pediátricos

1. Sobre la base de los estudios clínicos pediátricos pertinentes recibidos de conformidad con el artículo 45, apartado 1, del Reglamento (CE) n.º 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo ([50]), las autoridades competentes de los Estados miembros podrán***, previa consulta al titular de la autorización de comercialización,*** modificar en consecuencia la autorización de comercialización del medicamento en cuestión y actualizar el resumen de las características del producto y el prospecto del medicamento en cuestión. Las autoridades competentes intercambiarán información sobre los estudios presentados y, si ha lugar, sobre sus implicaciones para las autorizaciones de comercialización en cuestión. **[Enm. 221]**

2. Las actividades realizadas conforme al apartado 1 concluirán en un plazo de cinco años a partir del [OP: insértese la fecha correspondiente a dieciocho meses después de la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva].

3. Cuando un medicamento haya sido autorizado con arreglo a lo dispuesto en el capítulo III, sobre la base de la información recibida de conformidad con el artículo 91 del [Reglamento (CE) n.º 726/2004 revisado], las autoridades competentes de los Estados miembros podrán modificar en consecuencia la autorización de comercialización del medicamento en cuestión y actualizar el resumen de las características del producto y el prospecto.

([50]) Reglamento (CE) n.º 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de diciembre de 2006, sobre medicamentos para uso pediátrico y por el que se modifican el Reglamento (CEE) n.º 1768/92, la Directiva 2001/20/CE, la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) n.º 726/2004 (DO L 378 de 27.12.2006, p. 1).

4. Los Estados miembros intercambiarán información sobre los estudios presentados y, si ha lugar, sobre sus implicaciones para las autorizaciones de comercialización en cuestión.

5. La Agencia coordinará el intercambio de información.

Artículo 95

Procedimiento de arbitraje en interés de la Unión

1. En casos específicos en los que estén en juego los intereses de la Unión, los Estados miembros o la Comisión recurrirán al Comité de Medicamentos de Uso Humano para que se apliquen los procedimientos establecidos en los artículos 41 y 42 antes de que se adopte una decisión acerca de una solicitud de autorización de comercialización, o acerca de la suspensión o revocación de una autorización de comercialización o de cualquier modificación de una autorización de comercialización que parezca necesaria. Los Estados miembros y la Comisión tendrán debidamente en cuenta las solicitudes del solicitante o del titular de la autorización de comercialización.

Cuando el procedimiento de arbitraje derive de la evaluación de datos sobre farmacovigilancia de un medicamento autorizado, el asunto se remitirá al Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia, y se podrá aplicar el artículo 115, apartado 2. El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia emitirá una recomendación de acuerdo con el procedimiento establecido en el artículo 41. La recomendación final se transmitirá al Comité de Medicamentos de Uso Humano o al grupo de coordinación, según proceda, y se aplicará el procedimiento establecido en el artículo 115.

No obstante, en caso de que se cumpla uno de los criterios contemplados en el artículo 114, apartado 1, se aplicarán los procedimientos establecidos en los artículos 114, 115 y 116.

El Estado miembro interesado o la Comisión identificarán con claridad la cuestión que se somete a la consideración del Comité e informarán de ello al solicitante o al titular de la autorización de comercialización.

Los Estados miembros y el solicitante o el titular de la autorización de comercialización del medicamento facilitarán al Comité toda la información disponible sobre la cuestión.

2. Si el arbitraje al Comité se refiere a una serie de medicamentos o a una categoría terapéutica, la Agencia podrá limitar el procedimiento a determinadas partes específicas de la autorización.

En tal caso, el artículo 93 solo se aplicará a estos medicamentos si están autorizados de acuerdo con los procedimientos a los que se refieren las secciones 3 y 4 del capítulo III.

Si el ámbito del procedimiento iniciado de acuerdo con el presente artículo se refiere a una serie de medicamentos o una categoría terapéutica, también deberán incluirse en el procedimiento los medicamentos amparados por una autorización de comercialización centralizada pertenecientes a la misma serie o categoría.

3. Sin perjuicio de lo dispuesto en el apartado 1, un Estado miembro, cuando sea necesaria una acción urgente para proteger la salud pública, podrá suspender la autorización de comercialización y prohibir la utilización en su territorio del medicamento de que se trate en cualquier fase del procedimiento, y hasta que se tome una decisión definitiva. A más tardar el día hábil siguiente al de la adopción de la medida, informará a la Comisión, a la Agencia y a los demás Estados miembros de los motivos de dicha medida.

4. Cuando el ámbito del procedimiento iniciado en virtud del presente artículo, determinado de conformidad con el apartado 2, incluya medicamentos cubiertos por una autorización de comercialización centralizada, la Comisión, cuando sea necesaria una acción urgente para proteger la salud pública, podrá suspender la autorización de comercialización y prohibir la utilización del medicamento de que se trate en cualquier fase del procedimiento y hasta que se tome una decisión definitiva. A más tardar el día hábil siguiente al de la adopción de la medida, la Comisión informará a la Agencia y a los demás Estados miembros de los motivos de dicha medida.

Capítulo IX

Farmacovigilancia

Sección 1

Disposiciones generales

Artículo 96

Sistema de farmacovigilancia de los Estados miembros

1. Los Estados miembros dispondrán de un sistema de farmacovigilancia para cumplir sus funciones en materia de farmacovigilancia y participar en las actividades de farmacovigilancia de la Unión***, incluida la farmacovigilancia durante los estudios de seguridad posautorización y eficacia a largo plazo en pacientes pediátricos que incluya, cuando sea pertinente, datos sobre el uso no contemplado del producto***. **[Enm. 222]**

El sistema de farmacovigilancia se utilizará para recoger información sobre los riesgos de los medicamentos para la salud de los pacientes o de la población en general. Esa información se referirá en concreto a reacciones adversas en seres humanos provocadas por el uso de un medicamento de acuerdo con los términos de la autorización de comercialización y por usos al margen de tales términos, así como a reacciones adversas asociadas a una exposición ocupacional.

2. Los Estados miembros, sirviéndose del sistema de farmacovigilancia contemplado en el apartado 1, evaluarán científicamente toda la información, considerarán las opciones para minimizar y prevenir riesgos, y tomarán, en caso necesario, medidas reguladoras con respecto a la autorización de comercialización. Llevarán a cabo una auditoría periódica de su sistema de farmacovigilancia y adoptarán medidas correctoras en caso necesario.

3. Cada Estado miembro designará a una autoridad competente para desempeñar las funciones de farmacovigilancia.

4. La Comisión podrá solicitar a los Estados miembros que participen, bajo la coordinación de la Agencia, en la armonización y normalización internacionales de las medidas técnicas relativas a la farmacovigilancia.

Artículo 97

Responsabilidades de los Estados miembros en relación con las actividades de farmacovigilancia

1. Los Estados miembros:

a) tomarán todas las medidas pertinentes para animar a pacientes, médicos, farmacéuticos y demás profesionales de la salud a notificar a la autoridad competente del Estado miembro las sospechas de reacciones adversas y podrán implicar en estas tareas a las organizaciones de consumidores, pacientes y profesionales de la salud, según proceda;

b) facilitarán la notificación por parte del paciente proponiendo formatos de notificación alternativos, además de los formatos en línea;

c) tomarán todas las medidas oportunas para obtener información exacta y verificable que permita la evaluación científica de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas;

d) garantizarán que se le facilite a su debido tiempo a la población información importante sobre cuestiones en materia de farmacovigilancia respecto del uso de un medicamento, mediante su publicación en el portal web y a través de otros medios de información pública en caso necesario;

e) garantizarán, mediante los métodos de recogida de información, y, en su caso, seguimiento de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas, la adopción de todas las medidas oportunas para identificar cualquier medicamento biológico prescrito, dispensado o vendido en su territorio objeto de una notificación de sospechas de reacciones adversas, teniendo debidamente en cuenta la denominación del medicamento y el número de lote;

e bis) facilitar la protección de los pacientes en relación con acontecimientos adversos mediante el desarrollo y la aplicación de planes para la administración y manipulación seguras de medicamentos, que pueden incluir el uso de sistemas digitales de seguridad de la medicación en hospitales y entornos de atención ambulatoria. **[Enm. 223]**

2. A efectos del apartado 1, letras a) y e), los Estados miembros podrán imponer obligaciones específicas a los médicos, farmacéuticos y demás profesionales de la salud.

Artículo 98

Delegación de funciones en materia de farmacovigilancia por parte de los Estados miembros

1. Un Estado miembro podrá delegar en otro Estado miembro cualquier función que se le confíe con arreglo al presente capítulo, previo acuerdo por escrito del segundo. Un Estado miembro solo podrá representar a otro Estado miembro.

2. El Estado miembro que confiera la delegación informará de ello por escrito a la Comisión, a la Agencia y a los demás Estados miembros. El Estado miembro que confiera la delegación y la Agencia harán pública dicha información.

Artículo 99

Sistema de farmacovigilancia del titular de la autorización de comercialización

1. Los titulares de autorizaciones de comercialización dispondrán de un sistema de farmacovigilancia para el cumplimiento de sus funciones en materia de farmacovigilancia equivalente al sistema de farmacovigilancia del Estado miembro pertinente a que se refiere el artículo 96, apartado 1.

2. Mediante el sistema de farmacovigilancia a que se refiere el artículo 96, apartado 1, los titulares de autorizaciones de comercialización evaluarán científicamente toda la información, considerará las opciones para minimizar y prevenir riesgos y adoptarán, de ser necesario, las medidas oportunas.

3. Los titulares de autorizaciones de comercialización realizarán una auditoría periódica de su sistema de farmacovigilancia. Introducirán en el archivo maestro del sistema de farmacovigilancia una nota referente a los principales resultados de la auditoría y, a partir de estos, se asegurarán de que se prepare y ejecute un plan de medidas correctoras apropiado. La nota podrá retirarse una vez que se hayan ejecutado por completo las medidas correctoras.

4. Como parte del sistema de farmacovigilancia, los titulares de autorizaciones de comercialización:

a) tendrán a su disposición, de forma permanente y continua, a una persona debidamente cualificada responsable de farmacovigilancia;

b) elaborarán y pondrán a disposición previa solicitud de una autoridad competente un archivo maestro del sistema de farmacovigilancia;

c) dispondrán de un sistema de gestión de riesgos para cada medicamento;

d) supervisarán el resultado de las medidas de minimización de riesgos incluidas en el plan de gestión de riesgos de conformidad con el artículo 21 o establecidas como condiciones de la autorización de comercialización con arreglo a los artículos 44 y 45 y cualquier obligación impuesta de conformidad con el artículo 87;

e) actualizarán el sistema de gestión de riesgos y supervisarán los datos de farmacovigilancia para determinar si hay riesgos nuevos o cambios en los riesgos existentes o si hay modificaciones de la relación beneficio-riesgo de los medicamentos.

5. La persona cualificada mencionada en el apartado 4, letra a), residirá y realizará sus actividades en la Unión y será responsable del establecimiento y el mantenimiento del sistema de farmacovigilancia. El titular de la autorización de comercialización comunicará a la autoridad competente del Estado miembro y a la Agencia el nombre y los datos de contacto de la persona cualificada.

6. El titular de la autorización de comercialización designará, a petición de la autoridad competente de un Estado miembro, una persona de contacto para cuestiones de farmacovigilancia en dicho Estado miembro, que informará a la persona cualificada a que se refiere el apartado 4, letra a).

Artículo 100

Sistema de gestión de riesgos

1. No obstante lo dispuesto en el artículo 99, apartado 4, letra c), los titulares de autorizaciones de comercialización concedidas antes del 21 de julio de 2012 no estarán obligados a disponer de un sistema de gestión de riesgos para cada medicamento.

2. La autoridad competente de un Estado miembro podrá obligar al titular de una autorización nacional de comercialización a disponer de un sistema de gestión de riesgos a tenor del artículo 99, apartado 4, letra c), si existe preocupación por los riesgos que afecten a la relación beneficio-riesgo de un medicamento autorizado. En este contexto, la autoridad competente de un Estado miembro obligará asimismo al titular de la autorización de comercialización a presentar un plan de gestión de riesgos para el sistema de gestión de riesgos que prevea establecer para el medicamento en cuestión.

3. La obligación contemplada en el apartado 2 será debidamente motivada, se notificará por escrito e incluirá el calendario de presentación del plan de gestión de riesgos.

4. Si el titular de la autorización de comercialización así lo solicita en los treinta días siguientes a la recepción de la notificación por escrito de la obligación, la autoridad competente del Estado miembro le dará la oportunidad de presentar por escrito, en un plazo que especificará, sus observaciones en respuesta a la imposición de la obligación.

5. Sobre la base de las observaciones presentadas por escrito por el titular de la autorización de comercialización, la autoridad competente de un Estado miembro retirará o confirmará la obligación. Si la confirma, la autorización de comercialización se modificará en consecuencia para incluir las medidas que deban adoptarse en el marco del sistema de gestión de riesgos como condiciones de la autorización de comercialización a tenor del artículo 44, letra a).

Artículo 101

Fondos para actividades de farmacovigilancia

1. La administración de los fondos destinados a actividades de farmacovigilancia, al funcionamiento de las redes de comunicación y a la vigilancia del mercado deberán estar bajo el control permanente de las autoridades competentes de los Estados miembros a fin de garantizar su independencia en el desempeño de dichas actividades de farmacovigilancia.

2. El apartado 1 no impedirá que las autoridades competentes de los Estados miembros cobren tasas a los titulares de autorizaciones de comercialización por el desempeño de actividades de farmacovigilancia a condición de que se garantice estrictamente la independencia en el desempeño de estas.

Sección 2

Transparencia y comunicaciones

Artículo 102

Portal web nacional

1. Cada Estado miembro creará y mantendrá un portal web nacional sobre medicamentos que enlace con el portal web europeo sobre medicamentos creado con arreglo al artículo 104 del [Reglamento (CE) n.º 726/2004 revisado]. En los portales web nacionales sobre medicamentos, los Estados miembros harán públicos al menos los elementos siguientes:

a) los informes públicos de evaluación, junto con un resumen;

b) los resúmenes de las características de los productos y los prospectos;

b bis) ***el resultado del examen de la evaluación del riesgo para el medio ambiente, incluidos los datos presentados por el titular de la autorización de comercialización, de conformidad con el artículo 22, apartado 7 bis, y el artículo 29, apartado 4 bis;*** **[Enm. 224]**

c) los resúmenes de los planes de gestión de riesgos de los medicamentos cubiertos por una autorización nacional de comercialización de conformidad con el capítulo III;

d) la información sobre los distintos medios para que los profesionales de la salud y los pacientes puedan notificar a las autoridades competentes de los Estados miembros las sospechas de reacciones adversas a los medicamentos, incluidos los formularios web estructurados contemplados en el artículo 102 del [Reglamento (CE) n.º 726/2004 revisado].

d bis) ***cuando proceda, información relacionada con los antimicrobianos, de conformidad con el artículo 17, apartado 2, y el artículo 29, apartado 4 bis;*** **[Enm. 225]**

d ter) ***cuando proceda, la tarjeta de sensibilización con información sobre la resistencia a los antimicrobianos y el uso y eliminación adecuados de los antimicrobianos;*** **[Enm. 226]**

***d quater) los informes periódicos actualizados en materia de seguridad;* [Enm. 227]**

***d quinquies) la información sobre la situación de escasez de medicamentos a que se refiere el artículo 121, apartado 1, letra b), del [Reglamento (CE) n.º 726/2004 revisado].* [Enm. 228]**

2. Los resúmenes a que se refiere el apartado 2, letra c), incluirán, cuando proceda, una descripción de las medidas adicionales de minimización de riesgos.

Artículo 103

Publicación de la evaluación

La Agencia pondrá a disposición del público las conclusiones definitivas de la evaluación, las recomendaciones, los dictámenes y las decisiones contempladas en los artículos 107 a 116 a través del portal web europeo sobre medicamentos.

Artículo 104

Anuncios públicos

1. Tan pronto tenga intención de realizar un anuncio público en el que informe sobre cuestiones de farmacovigilancia relacionadas con el uso de un medicamento y, en todo caso, al mismo tiempo o antes de realizarlo, el titular de una autorización de comercialización estará obligado a informar a las autoridades competentes de los Estados miembros, a la Agencia y a la Comisión.

2. El titular de una autorización de comercialización garantizará que la información destinada a la población se presente de forma objetiva y sin equívocos.

3. A no ser que la protección de la salud pública requiera la realización urgente de un anuncio público, los Estados miembros, la Agencia y la Comisión se informarán mutuamente al menos veinticuatro horas antes de realizar un anuncio público en el que se informe sobre cuestiones de farmacovigilancia.

4. Para las sustancias activas presentes en medicamentos autorizados en más de un Estado miembro, la Agencia se encargará de la coordinación entre las autoridades competentes de los Estados miembros de los anuncios de seguridad y proporcionará el calendario para hacer pública la información.

5. Bajo la coordinación de la Agencia, los Estados miembros realizarán todos los esfuerzos razonables para acordar un mensaje común sobre la seguridad del medicamento de que se trate y el calendario para su difusión. Previa solicitud de la Agencia, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia prestará su asesoramiento sobre dichos anuncios de seguridad.

6. Cuando la Agencia o las autoridades competentes de los Estados miembros hagan pública la información contemplada en los apartados 2 y 3, deberán suprimir todos los datos confidenciales de tipo personal o comercial, salvo cuando su divulgación sea necesaria para la protección de la salud pública.

Sección 3

Registro y notificación de sospechas de reacciones adversas

Artículo 105

Registro y notificación de sospechas de reacciones adversas por parte del titular de la autorización de comercialización

1. Los titulares de una autorización de comercialización registrarán todas las sospechas de reacciones adversas, en la Unión o en terceros países, puestas en su conocimiento, tanto si se las notificaron de forma espontánea pacientes o profesionales de la salud como si se produjeron durante un estudio posterior a la autorización, incluidos los datos relativos al uso no contemplado del medicamento.

Los titulares de una autorización de comercialización garantizarán que pueda accederse a tales notificaciones en un punto único para toda la Unión.

No obstante lo dispuesto en el párrafo primero, las sospechas de reacciones adversas producidas durante un ensayo clínico deberán registrarse y notificarse con arreglo al Reglamento (UE) n.º 536/2014.

2. Los titulares de una autorización de comercialización no se negarán a tomar en consideración las notificaciones de sospechas de reacciones adversas recibidas por medios electrónicos o por cualquier otro medio adecuado de pacientes***, cuidadores u otras personas pertinentes, como los familiares,*** o profesionales de la salud. **[Enm. 229]**

3. Los titulares de una autorización de comercialización presentarán por medios electrónicos a la base de datos y a la red de tratamiento de datos contempladas en el artículo 101 del [Reglamento (CE) n.º 726/2004 revisado] («base de datos Eudravigilance») información sobre todas las sospechas de reacciones adversas graves producidas en la Unión y en terceros países, en los quince días siguientes al día en el que hayan tenido conocimiento del caso.

Los titulares de una autorización de comercialización presentarán por medios electrónicos a la base de datos Eudravigilance información sobre todas las sospechas de reacciones adversas no graves producidas en la Unión en los noventa días siguientes al día en el que hayan tenido conocimiento del caso.

Para los medicamentos que contengan las sustancias activas incluidas en la lista de publicaciones supervisada por la Agencia con arreglo al artículo 105 del [Reglamento (CE) n.º 726/2004 revisado], los titulares de una autorización de comercialización no estarán obligados a notificar a la base de datos Eudravigilance las sospechas de reacciones adversas registradas en las publicaciones incluidas en la lista, pero deberán supervisar el resto de la bibliografía médica y notificar las sospechas de reacciones adversas registradas en esta.

4. Los titulares de una autorización de comercialización establecerán procedimientos para obtener información exacta y verificable que permita la evaluación científica de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas. Asimismo recabarán información de seguimiento sobre estas notificaciones y comunicarán las actualizaciones a la base de datos Eudravigilance.

5. Los titulares de una autorización de comercialización colaborarán con la Agencia y las autoridades competentes de los Estados miembros en la detección de casos duplicados de sospechas de reacciones adversas.

6. El presente artículo se aplicará mutatis mutandis a las empresas que suministren medicamentos utilizados de conformidad con el artículo 3, apartados 1 o 2.

Artículo 106

Registro y notificación de sospechas de reacciones adversas por parte de los Estados miembros

1. Cada Estado miembro registrará todas las sospechas de reacciones adversas producidas en su territorio que hayan sido puestas en su conocimiento por profesionales de la salud y pacientes. Esto incluirá todos los medicamentos autorizados y los medicamentos utilizados de conformidad con el artículo 3, apartados 1 o 2. Los Estados miembros implicarán a los pacientes y a los profesionales de la salud, según proceda, en el seguimiento de cualquier notificación que reciban a fin de cumplir lo dispuesto en el artículo 97, apartado 1, letras c) y e)***, y procurarán informar directamente a las partes interesadas que hayan notificado una sospecha de reacción adversa acerca de las decisiones adoptadas en relación con la seguridad del medicamento***. **[Enm. 230]**

Los Estados miembros garantizarán que las notificaciones de estas reacciones puedan presentarse a través de los portales web nacionales sobre medicamentos, o por cualquier otro medio pertinente.

2. En el caso de notificaciones presentadas por el titular de una autorización de comercialización, los Estados miembros en cuyo territorio se haya producido la sospecha de reacción adversa podrán implicar a dicho titular de una autorización de comercialización en el seguimiento de las notificaciones.

3. Los Estados miembros colaborarán con la Agencia y con los titulares de autorizaciones de comercialización en la detección de casos duplicados de notificaciones de sospechas de reacciones adversas.

4. En los quince días siguientes a la recepción de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas graves mencionadas en el apartado 1, los Estados miembros las transmitirán por medios electrónicos a la base de datos Eudravigilance.

En los noventa días siguientes a la recepción de las notificaciones contempladas en el apartado 1, los Estados miembros transmitirán las sospechas de reacciones adversas no graves por medios electrónicos a la base de datos Eudravigilance.

Los titulares de una autorización de comercialización tendrán acceso a las notificaciones a que se refiere el presente apartado a través de la base de datos Eudravigilance.

5. Los Estados miembros garantizarán que las notificaciones de sospechas de reacciones adversas como consecuencia de un error***, en particular los asociados*** ~~asociado~~ al uso***, la administración y la dispensación*** de un medicamento ***por parte de profesionales de la salud,*** puestas en su conocimiento se pongan a disposición de la base de datos Eudravigilance y de cualquier autoridad, organismo, organización o institución responsable de la seguridad de los pacientes en el Estado miembro interesado. Garantizarán asimismo que se informe a las autoridades responsables de los medicamentos en dicho Estado miembro de cualquier sospecha de reacción adversa puesta en su conocimiento por cualquier otra autoridad de dicho Estado miembro. Dichas notificaciones se identificarán adecuadamente en los formularios contemplados en el artículo 102 del [Reglamento (CE) n.º 726/2004 revisado]. **[Enm. 231]**

5 bis. Las notificaciones de reacciones adversas derivadas de la administración o dispensación incorrectas de un medicamento estarán disponibles en la base de datos Eudravigilance y se incluirán en los informes periódicos actualizados en materia de seguridad. Cuando proceda, los Estados miembros adoptarán medidas correctoras para alcanzar niveles elevados de seguridad de la medicación en entornos sanitarios, previa consulta a los profesionales sanitarios y otras partes interesadas pertinentes. **[Enm. 232]**

6. A menos que esté justificado por motivos derivados de actividades de farmacovigilancia, los Estados miembros no impondrán ninguna obligación adicional para la notificación de las sospechas de reacciones adversas a los titulares de autorizaciones de comercialización.

Sección 4

Informes periódicos actualizados en materia de seguridad

Artículo 107

Informes periódicos actualizados en materia de seguridad

1. Los titulares de una autorización de comercialización presentarán a la Agencia informes periódicos actualizados en materia de seguridad que incluyan:

a) resúmenes de los datos pertinentes para la relación beneficio-riesgo del medicamento, incluidos los resultados de todos los estudios con una valoración de su posible impacto sobre la autorización de comercialización;

b) una evaluación científica de la relación beneficio-riesgo del medicamento;

c) todos los datos relativos al volumen de ventas del medicamento y cualquier dato sobre el volumen de prescripciones en poder del titular de la autorización de comercialización, incluida una estimación del número de personas expuestas al medicamento.

Los datos facilitados de conformidad con el párrafo primero, letra c), distinguirán entre las ventas y los volúmenes generados dentro de la Unión y los generados fuera de la Unión.

2. La evaluación contemplada en el apartado 1, párrafo primero, letra b), deberá basarse en todos los datos disponibles, incluidos los datos de ensayos clínicos realizados en indicaciones terapéuticas y poblaciones no autorizadas.

Los informes periódicos actualizados en materia de seguridad deberán presentarse por medios electrónicos.

3. La Agencia pondrá los informes contemplados en el apartado 1 a disposición de las autoridades competentes de los Estados miembros, de los miembros del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia, del Comité de Medicamentos de Uso Humano y del grupo de coordinación a través del archivo a que se refiere el artículo 103 del [Reglamento (CE) n.º 726/2004 revisado].

3 bis. La Agencia o las autoridades nacionales competentes, según proceda, pondrán a disposición del público los informes a que se refiere el apartado 1, letras a) y b). **[Enm. 233]**

4. No obstante lo dispuesto en el apartado 1, los titulares de una autorización de comercialización de medicamentos contemplados en los artículos 9 o 13 y los titulares del registro de medicamentos a que se refieren el artículo 126 o el artículo 134, apartado 1, solo estarán obligados a presentar informes periódicos actualizados en materia de seguridad para tales medicamentos a la autoridad competente en los casos siguientes:

a) cuando dicha obligación se haya impuesto como condición de la autorización de comercialización con arreglo a los artículos 44 o 45; o

b) cuando lo solicite una autoridad competente por plantearse cuestiones relativas a los datos de farmacovigilancia o por la falta de informes periódicos actualizados en materia de seguridad sobre una sustancia activa después de haberse concedido la autorización de comercialización.

Los informes de evaluación de los informes periódicos actualizados en materia de seguridad a que se refiere el párrafo primero serán transmitidos por la autoridad competente al Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia, que considerará si es necesario un único informe de evaluación para todas las autorizaciones de comercialización de medicamentos que contengan la misma sustancia activa e informará de ello al grupo de coordinación o al Comité de Medicamentos de Uso Humano, a fin de aplicar los procedimientos establecidos en el artículo 108, apartado 4, y en el artículo 110.

Artículo 108

Frecuencia de los informes periódicos actualizados en materia de seguridad

1. La frecuencia de la presentación de los informes periódicos actualizados en materia de seguridad estará especificada en la autorización de comercialización.

Las fechas de presentación de acuerdo con la frecuencia especificada se calcularán a partir de la fecha en que se concedió la autorización de comercialización.

2. Los titulares de autorizaciones de comercialización concedidas antes del 21 de julio de 2012, para las que la frecuencia y las fechas de presentación de los informes periódicos actualizados en materia de seguridad no se hayan impuesto como condición para la autorización de comercialización, deberán presentar los informes periódicos actualizados en materia de seguridad con arreglo al párrafo segundo hasta que en la autorización de comercialización se imponga otra frecuencia u otras fechas de presentación de dichos informes o se determine con arreglo a los apartados 4, 5 y 6.

Los informes periódicos actualizados en materia de seguridad deberán presentarse inmediatamente a las autoridades competentes previa solicitud:

a) si un medicamento aún no se ha comercializado, como mínimo cada seis meses después de la autorización de comercialización y hasta su comercialización;

b) si un medicamento ya se ha comercializado, como mínimo cada seis meses durante los dos primeros años posteriores a la comercialización inicial, anualmente durante los dos años siguientes y cada tres años en lo sucesivo.

3. El apartado 2 se aplicará asimismo a los medicamentos autorizados en un solo Estado miembro y a los que no se aplique el apartado 4.

4. En el caso de medicamentos objeto de diferentes autorizaciones de comercialización que contengan la misma sustancia o la misma combinación de sustancias activas, la frecuencia y las fechas de presentación de los informes periódicos actualizados en materia de seguridad derivados de la aplicación de los apartados 1 y 2 podrán modificarse y armonizarse para permitir la realización de una única evaluación en el marco de un procedimiento de reparto del trabajo del informe periódico actualizado en materia de seguridad y para fijar una fecha de referencia de la Unión a partir de la cual se calculen las fechas de presentación.

La frecuencia armonizada para la presentación de los informes y la fecha de referencia de la Unión mencionadas podrá determinarlas, previa consulta al Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia:

a) el Comité de Medicamentos de Uso Humano, si al menos una de las autorizaciones de comercialización para los medicamentos que contengan la sustancia activa afectada se concedió con arreglo al procedimiento centralizado establecido en el artículo 3 del [Reglamento (CE) n.º 726/2004 revisado];

b) el grupo de coordinación, en los casos no contemplados en la letra a).

La Agencia hará pública la frecuencia armonizada de presentación de los informes determinada con arreglo a los párrafos primero y segundo. Los titulares de autorizaciones de comercialización presentarán una solicitud para modificar en consecuencia la autorización de comercialización.

5. A los efectos del apartado 4, la fecha de referencia de la Unión para los medicamentos que contengan la misma sustancia activa o la misma combinación de sustancias activas será una de las siguientes:

a) la fecha de la primera autorización de comercialización en la Unión para un medicamento que contenga dicha sustancia activa o dicha combinación de sustancias activas;

b) en el caso de que la fecha contemplada en la letra a) no pueda determinarse, la primera de las fechas conocidas de autorización de comercialización del medicamento que contenga dicha sustancia activa o dicha combinación de sustancias activas.

6. Los titulares de una autorización de comercialización podrán presentar solicitudes al Comité de Medicamentos de Uso Humano o al grupo de coordinación, según proceda, para determinar las fechas de referencia de la Unión o modificar la frecuencia de presentación de los informes periódicos actualizados en materia de seguridad por uno de los motivos siguientes:

a) razones de salud pública;

b) evitar una duplicación de la evaluación;

c) lograr una armonización internacional.

Tales solicitudes deberán presentarse por escrito y estar debidamente motivadas. El Comité de Medicamentos de Uso Humano o el grupo de coordinación, previa consulta al Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia, aprobarán o denegarán estas solicitudes. La Agencia hará públicos los cambios en la fecha o en la frecuencia de presentación de los informes periódicos actualizados en materia de seguridad. Los titulares de autorizaciones de comercialización presentarán una solicitud para modificar en consecuencia la autorización de comercialización.

7. A través del portal web europeo sobre medicamentos, la Agencia hará pública una lista de fechas de referencia de la Unión y la frecuencia de presentación de los informes periódicos actualizados en materia de seguridad.

Cualquier modificación de las fechas y la frecuencia de presentación de los informes periódicos actualizados en materia de seguridad indicadas en la autorización de comercialización que sean consecuencia de la aplicación de los apartados 4, 5 y 6 surtirá efecto cuatro meses después de la fecha de publicación a que se refiere el párrafo primero.

Artículo 109

Evaluación de los informes periódicos actualizados en materia de seguridad

Las autoridades competentes del Estado miembro evaluarán los informes periódicos actualizados en materia de seguridad para determinar si existen nuevos riesgos o cambios en los riesgos existentes o si hay modificaciones en la relación beneficio-riesgo de los medicamentos.

Artículo 110

Evaluación única de los informes periódicos actualizados en materia de seguridad

1. Se llevará a cabo una evaluación única de los informes periódicos actualizados en materia de seguridad de los medicamentos autorizados en más de un Estado miembro y, en los casos contemplados en el artículo 108, apartados 4, 5 y 6, de todos los medicamentos que contengan la misma sustancia activa o la misma combinación de sustancias activas, y para los que se haya fijado una fecha de referencia de la Unión y una frecuencia de presentación de los informes periódicos actualizados en materia de seguridad.

La evaluación única será realizada por:

a) un Estado miembro designado por el grupo de coordinación, si ninguna de las autorizaciones de comercialización en cuestión se ha concedido con arreglo al procedimiento centralizado establecido en el artículo 3 del [Reglamento (CE) n.º 726/2004 revisado]; o bien,

b) un ponente designado por el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia, si al menos una de las autorizaciones de comercialización en cuestión se ha concedido con arreglo al procedimiento centralizado establecido en el artículo 3 del [Reglamento (CE) n.º 726/2004 revisado].

Para elegir el Estado miembro con arreglo al párrafo segundo, letra a), el grupo de coordinación deberá tener en cuenta si algún Estado miembro está actuando como Estado miembro de referencia en virtud del capítulo III, secciones 3 y 4.

2. El Estado miembro o el ponente, según proceda, prepararán un informe de evaluación en el plazo de sesenta días a partir la recepción del informe periódico actualizado en materia de seguridad y lo enviará a la Agencia y a los Estados miembros de que se trate. La Agencia enviará el informe al titular de la autorización de comercialización.

Los Estados miembros y el titular de la autorización de comercialización dispondrán de un plazo de treinta días para presentar sus observaciones a la Agencia, y al ponente o al Estado miembro.

3. Tras la recepción de las observaciones a que se refiere el apartado 2 el ponente o el Estado miembro actualizarán, en el plazo de quince días, el informe de evaluación teniendo en cuenta las observaciones presentadas y lo remitirán al Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia. Este, en su siguiente reunión, adoptará el informe de evaluación, con o sin nuevos cambios, y emitirá una recomendación. La recomendación mencionará las posiciones discrepantes y los motivos que las sustenten. La Agencia incluirá en el archivo establecido de conformidad con el artículo 103 del [Reglamento (CE) n.º 726/2004 revisado] el informe de evaluación y la recomendación adoptados y remitirá ambos al titular de la autorización de comercialización.

Artículo 111

Medidas reguladoras sobre los informes periódicos actualizados en materia de seguridad

Tras la evaluación de los informes periódicos actualizados en materia de seguridad a que se refiere el artículo 107, las autoridades competentes de los Estados miembros examinarán si es necesaria alguna medida relativa a la autorización de comercialización del medicamento en cuestión y mantendrán, modificarán, suspenderán o revocarán la autorización de comercialización, según proceda.

Artículo 112

Procedimiento relativo a las medidas reguladoras sobre los informes periódicos actualizados en materia de seguridad

1. En el caso de una evaluación única de los informes periódicos actualizados en materia de seguridad con arreglo al artículo 110, apartado 1, que recomiende medidas relativas a más de una autorización de comercialización que no incluya ninguna autorización de comercialización centralizada, el grupo de coordinación, en un plazo de treinta días a partir de la recepción del informe de evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia, estudiará el informe de evaluación y acordará una posición sobre el mantenimiento, la modificación, la suspensión o la revocación de las autorizaciones de comercialización en cuestión, incluido un calendario para la ejecución de la posición acordada.

2. Si en el grupo de coordinación los Estados miembros representados llegan a un acuerdo por consenso sobre las medidas que deban tomarse, su presidente registrará dicho acuerdo y lo enviará al titular de la autorización de comercialización y a los Estados miembros. Los Estados miembros adoptarán las medidas necesarias para mantener, modificar, suspender o revocar las autorizaciones de comercialización en cuestión de acuerdo con el calendario de ejecución establecido en el acuerdo.

En caso de modificación, el titular de la autorización de comercialización presentará a las autoridades competentes de los Estados miembros, dentro del calendario de ejecución establecido, la correspondiente solicitud de modificación, que deberá incluir un resumen de las características del producto actualizado y un prospecto actualizado.

Si no puede llegarse a un acuerdo por consenso, la posición de la mayoría de los Estados miembros representados en el grupo de coordinación se enviará a la Comisión, que aplicará el procedimiento establecido en el artículo 42.

Si el acuerdo alcanzado por los Estados miembros representados en el grupo de coordinación o la posición de la mayoría de Estados miembros difiere de la recomendación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia, el grupo de coordinación adjuntará al acuerdo o a la posición de la mayoría, junto con la recomendación, una explicación detallada de los fundamentos científicos de las diferencias.

3. En el caso de una evaluación única de los informes periódicos actualizados en materia de seguridad con arreglo al artículo 110, apartado 1, que recomiende medidas relativas a más de una autorización de comercialización que incluya al menos una autorización de comercialización centralizada, el Comité de Medicamentos de Uso Humano, en un plazo de treinta días a partir de la recepción del informe del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia, estudiará el informe y adoptará un dictamen sobre el mantenimiento, la modificación, la suspensión o la revocación de las autorizaciones de comercialización en cuestión, incluido un calendario para la ejecución del dictamen.

4. Cuando el dictamen del Comité de Medicamentos de Uso Humano al que se refiere el apartado 3 difiera de la recomendación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia, el Comité de Medicamentos de Uso Humano adjuntará a su dictamen, junto con la recomendación, una explicación detallada de los fundamentos científicos de las diferencias.

5. Sobre la base del dictamen del Comité de Medicamentos de Uso Humano contemplado en el apartado 3, la Comisión, mediante actos de ejecución:

a) adoptará una decisión dirigida a los Estados miembros sobre las medidas que deben tomarse en relación con las autorizaciones de comercialización concedidas por los Estados miembros y afectadas por el procedimiento previsto en la presente sección; y

b) si el dictamen indica que es necesaria una medida reguladora respecto de la autorización de comercialización, adoptará una decisión que modifique, suspenda o revoque las autorizaciones de comercialización centralizadas y afectadas por el procedimiento establecido en la presente sección.

6. El artículo 42 se aplicará a la adopción de la decisión contemplada en el apartado 5, letra a), y a su ejecución por los Estados miembros.

7. El artículo 13 del [Reglamento (CE) n.º 726/2004 revisado] se aplicará a la decisión contemplada en el apartado 5, letra b). Si la Comisión adopta tal decisión, podrá adoptar también una decisión dirigida a los Estados miembros de acuerdo con el artículo 55 del [Reglamento (CE) n.º 726/2004 revisado].

Sección 5

Detección de señales

Artículo 113

Seguimiento y detección de señales

1. Por lo que respecta a los medicamentos autorizados de conformidad con el capítulo III, las autoridades competentes de los Estados miembros, en colaboración con la Agencia, adoptarán las medidas siguientes:

a) el seguimiento de los resultados de las medidas de minimización de riesgos de los planes de gestión de riesgos y de las condiciones contempladas en los artículos 44 y 45, así como cualquier obligación impuesta de conformidad con el artículo 87;

b) la evaluación de las actualizaciones del sistema de gestión de riesgos;

c) el seguimiento de los datos de la base de datos Eudravigilance para determinar si existen riesgos nuevos o cambios en los riesgos existentes y si estos riesgos influyen en la relación beneficio-riesgo.

2. El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia llevará a cabo el análisis y la priorización iniciales de las señales sobre riesgos nuevos o cambios en los riesgos existentes o las modificaciones de la relación beneficio-riesgo. Si considera que puede ser necesaria una medida de seguimiento, la evaluación de dichas señales y el acuerdo sobre toda medida posterior en relación con la autorización de comercialización se llevarán a cabo con arreglo a un calendario proporcionado al alcance y la gravedad del asunto.

3. La Agencia y las autoridades competentes de los Estados miembros y el titular de la autorización de comercialización se informarán mutuamente en caso de que se estén detectando riesgos nuevos o cambios en los riesgos existentes o en la relación beneficio-riesgo.

4. Los Estados miembros garantizarán que los titulares de la autorización de comercialización informen a la Agencia y a las autoridades competentes del Estado miembro en caso de que se hayan detectado riesgos nuevos o cambios en los riesgos existentes o en la relación beneficio-riesgo.

Sección 6

Procedimiento de urgencia de la Unión

Artículo 114

Inicio de un procedimiento de urgencia de la Unión

1. Un Estado miembro o la Comisión, según proceda, iniciarán, sobre la base de los problemas de seguridad resultantes de la evaluación de los datos que aporten las actividades de farmacovigilancia, el procedimiento establecido en la presente sección («el procedimiento de urgencia de la Unión») informando a los demás Estados miembros, a la Agencia y a la Comisión en los casos en los que:

a) prevea suspender o revocar una autorización de comercialización;

b) prevea prohibir el suministro de un medicamento;

c) prevea denegar la renovación de una autorización de comercialización; o

d) el titular de la autorización de comercialización le haya informado de que, sobre la base de problemas de seguridad, ha interrumpido la comercialización de un medicamento o ha tomado medidas para la retirada de una autorización de comercialización, o prevé adoptar tal medida, o no ha solicitado la renovación de una autorización de comercialización.

2. Un Estado miembro o la Comisión, según proceda, sobre la base de los problemas de seguridad resultantes de la evaluación de los datos que aporten las actividades de farmacovigilancia, informarán a los demás Estados miembros, a la Agencia y a la Comisión, cuando consideren necesaria una nueva contraindicación, una reducción de la dosis recomendada o una restricción de las indicaciones terapéuticas de un medicamento. La información indicará la acción propuesta y los motivos de esta.

Cuando se considere necesaria una acción urgente en cualquiera de los casos a que se refiere el párrafo primero, cualquier Estado miembro o la Comisión, según proceda, iniciará el procedimiento de urgencia de la Unión.

Cuando no se inicie el procedimiento de urgencia de la Unión para los medicamentos autorizados de conformidad con el capítulo III, secciones 3 y 4, el caso se pondrá en conocimiento del grupo de coordinación.

El artículo 95 será de aplicación cuando se vean afectados los intereses de la Unión.

3. Cuando se inicie el procedimiento de urgencia de la Unión, la Agencia verificará si el problema de seguridad afecta a otros medicamentos que no sean los cubiertos por la información, o si es común a todos los medicamentos de la misma serie o categoría terapéutica.

En caso de que el medicamento afectado esté autorizado en más de un Estado miembro, la Agencia informará sin demora indebida a quien haya iniciado el procedimiento de urgencia de la Unión sobre el resultado de la verificación, y se aplicarán los procedimientos establecidos en los artículos 115 y 116. En los demás casos, el Estado miembro de que se trate abordará el problema de seguridad. La Agencia o el Estado miembro, según proceda, facilitarán información sobre el inicio del procedimiento de urgencia de la Unión a los titulares de autorizaciones de comercialización.

4. Sin perjuicio de lo dispuesto en los apartados 1 y 2 y en los artículos 115 y 116, un Estado miembro podrá, cuando sea necesaria una acción urgente para proteger la salud pública, y hasta que se tome una decisión definitiva en el marco del procedimiento de urgencia de la Unión, suspender la autorización de comercialización y prohibir la utilización en su territorio del medicamento de que se trate. A más tardar el día hábil siguiente, dicho Estado informará a la Comisión, a la Agencia y a los demás Estados miembros de los motivos de dicha medida.

5. En cualquier fase del procedimiento contemplado en los artículos 115 y 116, la Comisión podrá solicitar a un Estado miembro en el que el medicamento esté autorizado que tome medidas temporales de inmediato.

Si el ámbito del procedimiento determinado con arreglo a los apartados 1 y 2, incluye medicamentos cubiertos por autorizaciones de comercialización centralizadas, la Comisión podrá, en cualquier fase del procedimiento de urgencia de la Unión, tomar de inmediato medidas temporales en relación con dichas autorizaciones de comercialización.

6. La información mencionada en el presente artículo podrá referirse a un medicamento aislado o a una serie de medicamentos o una categoría terapéutica.

Si la Agencia determina que el problema de seguridad afecta a más medicamentos que los cubiertos por la información, o que es común a todos los medicamentos pertenecientes a la misma serie o categoría terapéutica, ampliará en consecuencia el ámbito del procedimiento.

Si el ámbito del procedimiento de urgencia de la Unión cubre una serie de medicamentos o una categoría terapéutica, deberán incluirse en él los medicamentos cubiertos por la autorización de comercialización centralizada pertenecientes a la misma serie o categoría.

7. Al mismo tiempo que facilita la información mencionada en los apartados 1 y 2, el Estado miembro comunicará a la Agencia toda la información científica pertinente de que disponga y toda evaluación llevada a cabo por el Estado miembro.

Artículo 115

Evaluación científica del procedimiento de urgencia de la Unión

1. Tras recibir la información mencionada en el artículo 114, apartados 1 y 2, la Agencia anunciará públicamente el inicio del procedimiento de urgencia de la Unión en el portal web europeo sobre medicamentos. Paralelamente, los Estados miembros podrán anunciar públicamente el inicio del procedimiento en sus portales web nacionales sobre medicamentos.

El anuncio especificará la cuestión presentada a la Agencia de acuerdo con el artículo 114 y los medicamentos y, en su caso, las sustancias activas de que se trate. Incluirá información sobre el derecho de los titulares de autorizaciones de comercialización, de los profesionales de la salud y de la población a facilitar a la Agencia información pertinente para el procedimiento, y especificará la manera de presentar esta información.

2. El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia estudiará las cuestiones que se presenten a la Agencia de conformidad con el artículo 114. El ponente a que se refiere el artículo 152 del [Reglamento (CE) n.º 726/2004 revisado] colaborará estrechamente con el ponente designado por el Comité de Medicamentos de Uso Humano y con el Estado miembro de referencia para los medicamentos de que se trate.

A efectos de la evaluación a que se refiere el párrafo primero, los titulares de autorizaciones de comercialización podrán presentar sus observaciones por escrito.

Si la urgencia del asunto lo permite, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia podrá celebrar audiencias públicas, si lo considera conveniente por motivos justificados, en particular en lo referente a la amplitud y gravedad del problema de seguridad. Las audiencias públicas se celebrarán de acuerdo con las modalidades establecidas por la Agencia y se anunciarán en el portal web europeo sobre medicamentos. El anuncio especificará las modalidades de participación.

La Agencia, en consulta con las partes interesadas, elaborará normas de procedimiento para la organización y celebración de audiencias públicas, de conformidad con el artículo 163 del [Reglamento (CE) n.º 726/2004 revisado].

Si el titular de una autorización de comercialización u otra persona que tenga intención de presentar una información dispone de datos confidenciales que sean pertinentes para el objeto del procedimiento, podrá solicitar que se presenten al Comité para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia en una audiencia no pública.

3. En los sesenta días siguientes a la presentación de la información, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia hará una recomendación en la que expondrá los motivos en los que se basa, teniendo debidamente en cuenta el efecto terapéutico del medicamento. La recomendación mencionará las posiciones divergentes y los motivos en los que se basan. En caso de urgencia, a propuesta de su presidente, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia podrá decidir un plazo más corto. La recomendación incluirá una o varias de entre las siguientes conclusiones:

a) no se requiere otra evaluación ni medida a escala de la Unión;

b) el titular de la autorización de comercialización debería proceder a una nueva evaluación de los datos y llevar a cabo un seguimiento de los resultados de dicha evaluación;

c) el titular de la autorización de comercialización debería promover un estudio de seguridad posautorización y llevar a cabo una evaluación de seguimiento de los resultados de dicho estudio;

d) los Estados miembros o el titular de la autorización de comercialización deberían aplicar medidas de minimización de riesgos;

e) la autorización de comercialización debería suspenderse, revocarse o no renovarse;

f) la autorización de comercialización debería modificarse.

4. A efectos del apartado 3, letra d), la recomendación deberá especificar las medidas de minimización de riesgos preconizadas y todas las condiciones o restricciones a las que debería someterse la autorización de comercialización, incluyendo el calendario de ejecución.

5. A efectos del apartado 3, letra f), si se recomienda modificar o añadir información en el resumen de las características del producto, el etiquetado o el prospecto, la recomendación deberá proponer el texto de dichas modificaciones o adiciones e indicará en qué parte del resumen de las características del producto el etiquetado o el prospecto debería figurar este texto.

Artículo 116

Seguimiento de las recomendaciones formuladas en el marco del procedimiento de urgencia de la Unión

1. Si el ámbito del procedimiento de urgencia de la Unión, determinado con arreglo al artículo 114, apartado 6, no incluye ninguna autorización de comercialización centralizada, el grupo de coordinación, en un plazo de treinta días a partir de la recepción de la recomendación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia, considerará la recomendación y acordará una posición sobre el mantenimiento, la modificación, la suspensión, la revocación o la denegación de la renovación de la autorización de comercialización en cuestión, incluyendo un calendario para la ejecución de la posición acordada. Cuando sea necesario adoptar urgentemente la posición, el grupo de coordinación podrá, a propuesta de su presidente, decidir un plazo más corto.

2. Si en el grupo de coordinación los Estados miembros representados llegan a un acuerdo por consenso sobre las medidas que deban tomarse, su presidente registrará dicho acuerdo y lo enviará al titular de la autorización de comercialización y a los Estados miembros. Los Estados miembros adoptarán las medidas necesarias para mantener, modificar, suspender o revocar la autorización de comercialización en cuestión de acuerdo con el calendario de ejecución establecido en el acuerdo.

En caso de acordarse una modificación, el titular de la autorización de comercialización presentará a las autoridades competentes de los Estados miembros, dentro del calendario de ejecución establecido, la correspondiente solicitud de modificación, que deberá incluir un resumen actualizado de las características del producto y un prospecto actualizado.

Si no puede llegarse a un acuerdo por consenso, la posición de la mayoría de los Estados miembros representados en el grupo de coordinación se enviará a la Comisión, que aplicará el procedimiento establecido en el artículo 42.

Si el acuerdo alcanzado por los Estados miembros representados en el grupo de coordinación o la posición de la mayoría de ellos difiere de la recomendación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia, el grupo de coordinación adjuntará al acuerdo o a la posición de la mayoría, junto con la recomendación, una explicación detallada de los fundamentos científicos de las diferencias.

3. Si el ámbito del procedimiento establecido con arreglo al artículo 114, apartado 6, incluye como mínimo una autorización de comercialización centralizada, el Comité de Medicamentos de Uso Humano, en un plazo de treinta días a partir de la recepción de la recomendación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia, considerará la recomendación y adoptará un dictamen sobre el mantenimiento, la modificación, la suspensión, la revocación o la denegación de la renovación de las autorizaciones de comercialización en cuestión. Cuando sea necesario adoptar urgentemente el dictamen, el Comité de Medicamentos de Uso Humano podrá, a propuesta de su presidente, decidir un plazo más corto.

Cuando el dictamen del Comité de Medicamentos de Uso Humano difiera de la recomendación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia, el Comité de Medicamentos de Uso Humano adjuntará a su dictamen, junto con la recomendación, una explicación detallada de los fundamentos científicos de las diferencias.

4. Sobre la base del dictamen del Comité de Medicamentos de Uso Humano contemplado en el apartado 3, la Comisión, mediante actos de ejecución:

a) adoptará una decisión dirigida a los Estados miembros sobre las medidas que deben tomarse en relación con las autorizaciones de comercialización concedidas por los Estados miembros y objeto del procedimiento de urgencia de la Unión;

b) si el dictamen indica que es necesaria una medida reguladora respecto de la autorización de comercialización, adoptará una decisión que modifique, suspenda, revoque o deniegue la renovación de las autorizaciones de comercialización centralizadas y afectadas por el procedimiento previsto establecido en la presente sección.

5. El artículo 42 se aplicará a la adopción de la decisión contemplada en el apartado 4, letra a), y a su ejecución por los Estados miembros.

6. El artículo 13 del [Reglamento (CE) n.º 726/2004 revisado] se aplicará a la decisión contemplada en el apartado 4, letra b). Si la Comisión adopta tal decisión, podrá adoptar también una decisión dirigida a los Estados miembros de acuerdo con el artículo 55 del [Reglamento (CE) n.º 726/2004 revisado].

Sección 7

Supervisión de los estudios de seguridad posautorización

Artículo 117

Estudios de seguridad posautorización observacionales

1. La presente sección se aplicará a los estudios de seguridad posautorización observacionales que inicie, gestione o financie el titular de la autorización de comercialización. de forma voluntaria o en virtud de obligaciones impuestas de acuerdo con los artículos 44 u 87, y que impliquen recabar datos de seguridad de pacientes o profesionales de la salud.

2. La presente sección no afectará a los requisitos de los Estados miembros y de la Unión destinados a asegurar el bienestar y los derechos de los participantes en los estudios de seguridad posautorización observacionales.

3. Los estudios no deberán llevarse a cabo si el mero hecho de efectuarlos va a fomentar la utilización de un medicamento.

4. La remuneración de los profesionales de la salud que participen en los estudios de seguridad posautorización observacionales se limitará a una compensación por el tiempo invertido y los gastos ocasionados.

5. La autoridad competente del Estado miembro podrá exigir al titular de la autorización de comercialización que presente el protocolo y los informes de situación a las autoridades competentes de los Estados miembros en los que se realice el estudio.

6. El titular de la autorización de comercialización enviará el informe final del estudio a las autoridades competentes de los Estados miembros en los que se haya realizado el estudio en un plazo de doce meses a partir del final de la recopilación de los datos.

7. Durante la realización de un estudio, el titular de la autorización de comercialización deberá hacer un seguimiento de los datos generados y valorar sus implicaciones para la relación beneficio-riesgo del medicamento afectado.

Cualquier nueva información que pueda influir en la evaluación de la relación beneficio-riesgo del medicamento deberá comunicarse a las autoridades competentes del Estado miembro en el que el medicamento se haya autorizado con arreglo a lo dispuesto en el artículo 90.

La obligación establecida en el párrafo segundo no afectará a la información sobre los resultados de los estudios que el titular de la autorización de comercialización debe facilitar mediante los informes periódicos actualizados en materia de seguridad con arreglo al artículo 107.

8. Los artículos 118 a 121 se aplicarán exclusivamente a los estudios mencionados en el apartado 1 que se realicen en virtud de una obligación impuesta de conformidad con los artículos 44 u 87.

Artículo 118

Acuerdo sobre un protocolo para un estudio de seguridad posautorización observacional

1. Antes de realizar un estudio, el titular de la autorización de comercialización presentará un proyecto de protocolo al Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia, excepto en el caso de los estudios que se realicen en un solo Estado miembro que lo solicite de conformidad con el artículo 87. Para estos estudios, el titular de la autorización de comercialización presentará un proyecto de protocolo a la autoridad competente del Estado miembro en el que se realice el estudio.

2. En los sesenta días siguientes a la presentación del proyecto de protocolo mencionado en el apartado 1, la autoridad competente del Estado miembro o, en su caso, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia, enviará:

a) una carta de aprobación del proyecto de protocolo;

b) una carta de contestación, que expondrá de manera pormenorizada los motivos de la contestación, cuando:

   i) considere que la realización del estudio fomenta la utilización de un medicamento;

   ii) considere que la concepción del estudio no se ajusta a sus objetivos; o

c) una carta en la que se notifique al titular de la autorización de comercialización que el estudio es un ensayo clínico que entra en el ámbito de aplicación del Reglamento (UE) n.º 536/2014.

3. El estudio solo podrá empezar cuando la autoridad competente del Estado miembro o, en su caso, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia, haya dado su aprobación por escrito.

Si se ha enviado una carta de aprobación del proyecto de protocolo contemplada en el apartado 2, letra a), el titular de la autorización de comercialización transmitirá el protocolo a las autoridades competentes de los Estados miembros en los que se haya de realizar el estudio y podrá posteriormente iniciar el estudio conforme al protocolo aprobado.

Artículo 119

Actualización de un protocolo para un estudio de seguridad posautorización observacional

Cuando el estudio ya haya empezado, cualquier modificación sustancial del protocolo se presentará, antes de su realización, a la autoridad competente del Estado miembro o, en su caso, al Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia. La autoridad competente del Estado miembro o, en su caso, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia, examinará las modificaciones y comunicará su aprobación o contestación al titular de la autorización de comercialización. Cuando proceda, el titular de la autorización de comercialización informará a los Estados miembros en los que se realice el estudio.

Artículo 120

Informe final de un estudio de seguridad posautorización observacional

1. Una vez concluido el estudio se presentará un informe final del estudio a la autoridad competente del Estado miembro o al Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia en los doce meses siguientes al final de la recopilación de información, salvo que la autoridad competente del Estado miembro o, en su caso, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia haya concedido una dispensa por escrito.

2. El titular de la autorización de comercialización valorará si los resultados del estudio tienen un impacto en la autorización de comercialización y, si procede, presentará a las autoridades competentes de los Estados miembros una solicitud para modificar la autorización de comercialización.

3. El titular de la autorización de comercialización presentará por medios electrónicos, además del informe final del estudio, un resumen de los resultados del estudio a la autoridad competente del Estado miembro o al Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia.

Artículo 121

Recomendaciones tras la presentación del informe final de un estudio de seguridad posautorización observacional

1. A partir de los resultados del estudio y tras consultar al titular de la autorización de comercialización, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia podrá efectuar recomendaciones debidamente motivadas sobre la autorización de comercialización. Las recomendaciones mencionarán las posiciones divergentes y los motivos en los que se basan.

2. Si se efectúan recomendaciones de modificación, suspensión o revocación de una autorización nacional de comercialización, los Estados miembros representados en el grupo de coordinación acordarán una posición que tenga en cuenta la recomendación contemplada en el apartado 1 e incluirán un calendario para la ejecución de la posición acordada.

Si en el grupo de coordinación los Estados miembros representados llegan a un acuerdo por consenso sobre las medidas que deban tomarse, su presidente registrará dicho acuerdo y lo enviará al titular de la autorización de comercialización y a los Estados miembros. Los Estados miembros adoptarán las medidas necesarias para modificar, suspender o revocar las autorizaciones de comercialización en cuestión de acuerdo con el calendario de ejecución establecido en el acuerdo.

En caso de acordarse una modificación, el titular de la autorización de comercialización presentará, a las autoridades competentes del Estado miembro, dentro del calendario de ejecución establecido, la correspondiente solicitud de modificación, que deberá incluir un resumen actualizado de las características del producto y un prospecto actualizado.

El acuerdo se publicará en el portal web europeo sobre medicamentos creado de conformidad con el artículo 104 del [Reglamento (CE) n.º 726/2004 revisado].

3. Si no puede llegarse a un acuerdo por consenso, la posición de la mayoría de los Estados miembros representados en el grupo de coordinación se enviará a la Comisión, que aplicará el procedimiento establecido en el artículo 42.

4. Si el acuerdo alcanzado por los Estados miembros representados en el grupo de coordinación o la posición de la mayoría de Estados miembros difiere de la recomendación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia, el grupo de coordinación adjuntará al acuerdo o a la posición de la mayoría, junto con la recomendación, una explicación detallada de los fundamentos científicos de las diferencias.

Sección 8

Ejecución, directrices y presentación de informes

Artículo 122

Medidas de ejecución relativas a las actividades de farmacovigilancia

1. Con el fin de armonizar la realización de las actividades de farmacovigilancia establecidas en la presente Directiva, la Comisión adoptará medidas de ejecución en los ámbitos siguientes para los que se prevén actividades de farmacovigilancia en los artículos 96, 99 y 100, los artículos 105 a 107, y los artículos 113, 118 y 120 del anexo I, mediante el establecimiento de:

a) el contenido y las normas sobre el mantenimiento del archivo maestro del sistema de farmacovigilancia por el titular de la autorización de comercialización;

b) los requisitos mínimos del sistema de calidad para la realización de actividades de farmacovigilancia por parte de las autoridades competentes de los Estados miembros y el titular de una autorización de comercialización;

c) las normas sobre la utilización de terminología, formatos y normas acordados internacionalmente en la realización de actividades de farmacovigilancia;

d) los requisitos mínimos para el seguimiento de los datos incluidos en la base de datos Eudravigilance a fin de determinar la existencia de riesgos nuevos o cambios en los riesgos existentes;

e) el formato y el contenido de la transmisión electrónica de información sobre sospechas de reacciones adversas por parte de los Estados miembros y el titular de una autorización de comercialización;

f) el formato y el contenido de los informes periódicos actualizados en materia de seguridad y de los planes de gestión de riesgos;

g) el formato de los protocolos, resúmenes e informes finales de los estudios de seguridad posautorización.

2. Dichas medidas tendrán en cuenta los trabajos de armonización internacional realizados en el ámbito de la farmacovigilancia. Dichas medidas se adoptarán con arreglo al procedimiento de reglamentación mencionado en el artículo 214, apartado 2.

Artículo 123

Directrices para facilitar la realización de actividades de farmacovigilancia

La Agencia, en cooperación con las autoridades competentes de los Estados miembros y otras partes interesadas, ***en particular las mencionadas en el artículo 162 del [Reglamento (CE) n.º 726/2004 revisado],*** elaborará: **[Enm. 234]**

a) directrices sobre buenas prácticas en materia de farmacovigilancia, tanto para las autoridades competentes como para los titulares de autorizaciones de comercialización;

a bis) directrices destinadas a las autoridades nacionales competentes sobre la inclusión efectiva de pacientes y profesionales sanitarios en la recogida de datos y la comunicación de los riesgos que conllevan los medicamentos en el marco de las actividades de farmacovigilancia; **[Enm. 235]**

b) directrices científicas para los estudios de eficacia posautorización.

Artículo 124

Información sobre las funciones en materia de farmacovigilancia

La Agencia hará público un informe sobre el desempeño de las funciones en materia de farmacovigilancia por parte de los Estados miembros y la Agencia cada tres años. El primer informe se hará público a más tardar el [fecha correspondiente a tres años después de la fecha de aplicación del [Reglamento (CE) n.º 726/2004 revisado]].

Capítulo X

~~Medicamentos~~***Productos*** homeopáticos y medicamentos tradicionales a base de plantas **[Enm. 236]**

Sección 1

Disposiciones particulares aplicables a los medicamentos homeopáticos

Artículo 125

Registro o autorización de ~~medicamentos~~***productos*** homeopáticos **[Enm. 237]**

1. Los Estados miembros velarán por que los ~~medicamentos~~***productos*** homeopáticos fabricados y comercializados en la Unión se registren con arreglo a lo dispuesto en los artículos 126 y 127 o se autoricen con arreglo a lo dispuesto el artículo 133, apartado 1, excepto cuando dichos ~~medicamentos~~***productos*** homeopáticos estén cubiertos por un registro o por una autorización concedidos con arreglo a la legislación nacional hasta el 31 de diciembre de 1993. En el caso de los registros, se aplicará el capítulo III, secciones 3 y 4, y el artículo 38, apartados 1, 2 y 3. **[Enm. 238]**

2. Los Estados miembros establecerán un procedimiento de registro simplificado contemplado en el artículo 126 para los ~~medicamentos~~***productos*** homeopáticos. **[Enm. 239]**

Artículo 126

Procedimiento de registro simplificado para los ~~medicamentos~~***productos*** homeopáticos **[Enm. 240]**

1. Podrán acogerse a un procedimiento de registro simplificado los ~~medicamentos~~***productos*** homeopáticos que cumplan todas las condiciones que a continuación se exponen: **[Enm. 241]**

a) vía de administración oral o externa;

b) ausencia de indicación terapéutica particular en el etiquetado o en cualquier información relativa al ~~medicamento~~***producto homeopático***; **[Enm. 242]**

c) grado de dilución suficiente para garantizar la inocuidad del ~~medicamento~~***producto homeopático***. **[Enm. 243]**

A los efectos de la letra c), el ~~medicamento~~***producto homeopático*** no deberá contener más de una parte por 10 000 de tintura madre o más de la centésima parte de la dosis más baja que eventualmente se emplee en medicina alopática de aquellas sustancias activas cuya presencia en un ~~medicamento~~***producto*** alopático implique la obligatoriedad de presentar una receta médica. **[Enm. 244]**

La Comisión estará facultada para adoptar actos delegados con arreglo al artículo 215 por los que se modifique el párrafo primero, letra c), para adaptarlo al progreso científico.

Los Estados miembros establecerán, en el momento del registro, el estado de prescripción para la dispensación del ~~medicamento~~***producto*** homeopático. **[Enm. 246]**

2. Los criterios y las normas de procedimiento previstos en el artículo 1, apartado 10, letra c), el artículo 30, la sección 6 del capítulo III y los artículos 191, 195 y 204 serán aplicables por analogía al procedimiento de registro simplificado de los ~~medicamentos~~***productos*** homeopáticos, con excepción de la prueba del efecto terapéutico. **[Enm. 246]**

Artículo 127

Requisitos de las solicitudes de registro simplificado

Una solicitud de registro simplificado podrá abarcar toda una serie de ~~medicamentos~~***productos*** homeopáticos obtenidos a partir de la misma cepa o cepas homeopáticas. A dicha solicitud se adjuntará lo siguiente a fin de demostrar, principalmente, la calidad farmacéutica y la homogeneidad de los lotes de fabricación de dichos ~~medicamentos~~***productos*** homeopáticos: **[Enm. 247]**

a) la denominación científica, u otra denominación que figure en una farmacopea, de la cepa o cepas homeopáticas, con mención de las distintas vías de administración, formas farmacéuticas y grados de dilución que vayan a registrarse;

b) un expediente en el que se describa el modo de obtención y control de la cepa o cepas homeopáticas y se justifique su uso homeopático, basándose en una bibliografía apropiada;

c) el expediente de fabricación y control de cada forma farmacéutica y una descripción del método de dilución y dinamización;

d) la autorización de fabricación del ~~medicamento~~***producto*** homeopático de que se trate; **[Enm. 248]**

e) las copias de los registros o autorizaciones eventualmente obtenidos para ese mismo ~~medicamento~~***producto*** homeopático en otros Estados miembros; **[Enm. 249]**

f) una o varias maquetas del embalaje exterior y del acondicionamiento primario de los ~~medicamentos~~***productos*** homeopáticos que vayan a registrarse; **[Enm. 250]**

g) la información sobre la estabilidad del ~~medicamento~~***producto*** homeopático. **[Enm. 251]**

Artículo 128

Aplicación de procedimientos descentralizados y de reconocimiento mutuo a los ~~medicamentos~~***productos*** homeopáticos **[Enm. 252]**

1. El artículo 38, apartados 4 y 6, los artículos 39 a 42 y el artículo 95 no se aplicarán a los ~~medicamentos~~***productos*** homeopáticos mencionados en el artículo 126. **[Enm. 253]**

2. Las secciones 3 a 5 del capítulo III no se aplicarán a los ~~medicamentos~~***productos*** homeopáticos mencionados en el artículo 133, apartado 2. **[Enm. 254]**

Artículo 129

Etiquetado de los ~~medicamentos~~***productos*** homeopáticos **[Enm. 255]**

Los ~~medicamentos~~***productos*** homeopáticos, con excepción de los contemplados en el artículo 126, apartado 1, deberán estar etiquetados de conformidad con las disposiciones del capítulo VI e identificarse mediante la mención de su naturaleza homeopática en caracteres claros y legibles. **[Enm. 256]**

Artículo 130

Requisitos específicos para el etiquetado de determinados ~~medicamentos~~***productos*** homeopáticos **[Enm. 257]**

1. En el etiquetado y, en su caso, en el prospecto de los ~~medicamentos~~***productos*** homeopáticos contemplados en el artículo 126, apartado 1, además de la indicación «~~medicamento~~***producto*** homeopático» bien visible, constarán única y obligatoriamente los siguientes datos: **[Enm. 258]**

a) la denominación científica de la cepa o cepas, seguida del grado de dilución, empleando los símbolos de la farmacopea utilizada de conformidad con el artículo 4, punto 62;

b) el nombre y la dirección del titular del registro y, en su caso, del fabricante;

c) el modo de administración y, en caso necesario, la vía de administración;

d) la forma farmacéutica;

e) la fecha de caducidad en forma clara (mes y año);

f) el contenido del modelo de venta;

g) las precauciones especiales de almacenamiento, cuando proceda;

h) advertencias especiales si el medicamento así lo exige;

i) el número del lote de fabricación;

j) el número de registro;

k) «~~medicamento~~***producto*** homeopático sin indicaciones terapéuticas aprobadas»; **[Enm. 259]**

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

Por lo que se refiere al párrafo primero, letra a), si el ~~medicamento~~***producto*** homeopático se compone de dos o más cepas, la denominación científica de las mismas en el etiquetado podrá completarse con una denominación de fantasía. **[Enm. 260]**

2. No obstante lo dispuesto en el apartado 1, los Estados miembros podrán exigir la utilización de determinadas modalidades de etiquetado que permitan la indicación:

a) del precio del ~~medicamento~~***producto*** homeopático; **[Enm. 261]**

b) de las condiciones de reembolso por los organismos de la seguridad social.

Artículo 131

Publicidad de los ~~medicamentos~~***productos*** homeopáticos **[Enm. 262]**

1. Las disposiciones del capítulo XIII se aplicarán a los ~~medicamentos~~***productos*** homeopáticos. **[Enm. 263]**

2. No obstante lo dispuesto en el apartado 1, el artículo 176, apartado 1, no se aplicará a los ~~medicamentos~~***productos homeopáticos*** mencionados en el artículo 126, apartado 1. **[Enm. 264]**

No obstante, en la publicidad de dichos ~~medicamentos~~***productos*** homeopáticos solo podrá utilizarse la información mencionada en el artículo 130, apartado 1. **[Enm. 265]**

Artículo 132

Intercambio de información sobre ~~medicamentos~~***productos*** homeopáticos **[Enm. 266]**

Los Estados miembros se comunicarán mutuamente toda la información necesaria para garantizar la calidad e inocuidad de los ~~medicamentos~~***productos*** homeopáticos fabricados y comercializados en la Unión y, en especial, la información mencionada en los artículos 202 y 203. **[Enm. 267]**

Artículo 133

Otros requisitos aplicables a los ~~medicamentos~~***productos*** homeopáticos **[Enm. 268]**

1. Los ~~medicamentos~~***productos*** homeopáticos distintos de los contemplados en el artículo 126, apartado 1, recibirán una autorización de comercialización de conformidad con el artículo 6 y los artículos 9 a 14, y se etiquetarán de conformidad con el capítulo VI. **[Enm. 269]**

2. Los Estados miembros podrán introducir o mantener en su territorio normas específicas para las pruebas no clínicas y los estudios clínicos de los ~~medicamentos~~***productos*** homeopáticos distintos de los contemplados en el artículo 126, apartado 1, con arreglo a los principios y particularidades de la medicina homeopática de cada Estado miembro. **[Enm. 270]**

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

3. Las disposiciones del capítulo IX serán aplicables a los ~~medicamentos~~***productos*** homeopáticos, con excepción de los contemplados en el artículo 126, apartado 1. Las disposiciones del capítulo XI, el capítulo XII, sección 1, y el capítulo XIV serán aplicables a los ~~medicamentos~~***productos*** homeopáticos. **[Enm. 271]**

Sección 2

Disposiciones particulares aplicables a los medicamentos tradicionales a base de plantas

Artículo 134

Procedimiento de registro simplificado para los medicamentos tradicionales a base de plantas

1. Podrán acogerse a un procedimiento de registro simplificado («registro para uso tradicional») los medicamentos a base de plantas que cumplan todas las condiciones que a continuación se exponen:

a) que tengan indicaciones terapéuticas 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 facultativo médico a efectos de diagnóstico o de prescripción o seguimiento de un tratamiento;

b) que se administren exclusivamente de acuerdo con una dosis o posología determinada;

c) que se trate de preparados para uso oral, externo o por inhalación;

d) que haya transcurrido el período de uso tradicional según lo establecido en el artículo 136, apartado 1, letra c);

e) que la información sobre el uso tradicional del medicamento a base de plantas a que se refiere el artículo 136, apartado 1, letra c), sea suficiente.

La información sobre el uso de un medicamento a que se refiere el párrafo primero, letra e), se considerará suficiente cuando el medicamento a base de plantas demuestre no ser nocivo en las condiciones de uso especificadas y la acción farmacológica o la eficacia del medicamento a base de plantas se puedan deducir de su larga tradición de uso y experiencia.

2. Sin perjuicio de lo dispuesto en el artículo 4, apartado 1, punto 64, la presencia en el medicamento a base de plantas de vitaminas o minerales cuya seguridad esté bien documentada no impedirá que el medicamento a base de plantas esté sujeto a registro de conformidad con el apartado 1, siempre que la acción de las vitaminas o minerales sea secundaria a la de las sustancias activas vegetales en lo referente a la indicación o indicaciones terapéuticas específicas afirmadas.

3. No obstante, cuando las autoridades competentes consideren que un medicamento a base de plantas que cumple las condiciones establecidas en el apartado 1 («medicamento tradicional a base de plantas») reúne los criterios para una autorización nacional de comercialización con arreglo al artículo 5 o para un registro simplificado en virtud del artículo 126, lo dispuesto en la presente sección no será de aplicación.

Artículo 135

Presentación del expediente del medicamento tradicional a base de plantas

1. El solicitante y el titular del registro para uso tradicional deberán estar radicados en la Unión.

2. Con objeto de obtener un registro para uso tradicional, el solicitante deberá presentar una solicitud a la autoridad competente del Estado miembro de que se trate.

Artículo 136

Requisitos de solicitud aplicables al registro para uso tradicional

1. La solicitud de registro para uso tradicional irá acompañada de:

a) los datos y los documentos siguientes:

   i) los datos contemplados en los puntos 1, 2 y 3, los puntos 5 a 9 y los puntos 16 y 17 del anexo I;

   ii) los resultados de las pruebas farmacéuticas mencionadas a que se hace referencia en el anexo I;

   iii) el resumen de las características del producto, sin los datos clínicos especificados en el anexo V;

   iv) en el caso de combinación según lo dispuesto en el artículo 4, apartado 1, punto 64, o en el artículo 134, apartado 2, la información a que hace referencia el artículo 134, apartado 1, párrafo primero, letra e), sobre una combinación de ese tipo; si las sustancias activas individuales no son suficientemente conocidas, la información también se referirá a cada una de las sustancias activas;

b) los pormenores de las autorizaciones nacionales de comercialización o registros obtenidos por el solicitante en otro Estado miembro, o en un tercer país, para comercializar el medicamento a base de plantas y los relativos a todo tipo de decisión que deniegue una autorización nacional de comercialización o registro, tanto en la Unión como en un tercer país, con especificación de los motivos de esa decisión;

c) las referencias bibliográficas o los informes de expertos en los que se demuestre que el medicamento a base de plantas en cuestión, o un medicamento equivalente, ha tenido un uso farmacológico durante un período mínimo de treinta años anteriormente a la fecha de la solicitud, de los cuales al menos quince años en la Unión;

d) un estudio bibliográfico de la información sobre seguridad, junto con un informe de expertos y, cuando lo requiera la autoridad competente del Estado miembro, mediante solicitud adicional, la información necesaria para evaluar la seguridad del medicamento a base de plantas.

A los efectos del párrafo primero, letra c), a petición del Estado miembro en el que se presente la solicitud de registro para uso tradicional, el grupo de trabajo sobre medicamentos a base de plantas emitirá un dictamen sobre la suficiencia de la experiencia de larga tradición de uso del medicamento a base de plantas o del medicamento a base de plantas equivalente a que se refiere el párrafo primero, letra c). El Estado miembro presentará la documentación adecuada en apoyo de su petición de dictamen.

A efectos del párrafo primero, letra d), si las sustancias activas individuales no son suficientemente conocidas, la información a que se refiere el párrafo primero, letra a), inciso iv), deberá referirse asimismo a las sustancias activas individuales.

El anexo II se aplicará por analogía a los datos y los documentos especificados en la letra a) del párrafo primero.

2. El requisito de presentar pruebas del uso farmacológico durante un período mínimo de treinta años, establecido en el apartado 1, párrafo primero, letra c), se cumplirá incluso cuando la comercialización del medicamento a base de plantas no se haya basado en una autorización de comercialización específica. Asimismo, se cumplirá si el número o la cantidad de ingredientes del medicamento a base de plantas se ha reducido durante ese período.

3. Si el medicamento a base de plantas ha estado en uso en la Unión durante menos de quince años, pero puede acogerse por otros motivos al registro para uso tradicional de conformidad con el apartado 1, la autoridad competente del Estado miembro en que se haya presentado la solicitud de registro para uso tradicional remitirá la solicitud para el medicamento tradicional a base de plantas al grupo de trabajo sobre medicamentos a base de plantas y presentará la documentación adecuada en apoyo de su petición de dictamen.

El grupo de trabajo sobre medicamentos a base de plantas examinará si, aparte del período de uso transitorio, se cumplen los demás criterios del registro para uso tradicional a que se refiere el artículo 134. Si el grupo de trabajo sobre medicamentos a base de plantas lo considera posible, elaborará una monografía de la Unión sobre plantas medicinales del tipo de la recogida en el artículo 141, apartado 3, que deberá ser tenida en cuenta por la autoridad competente del Estado miembro para adoptar su decisión definitiva sobre la solicitud de registro para uso tradicional.

Artículo 137

Aplicación del reconocimiento mutuo a los medicamentos tradicionales a base de plantas

1. Las disposiciones de las secciones 3 a 5 del capítulo III se aplicarán por analogía a los registros para uso tradicional concedidos de acuerdo con el artículo 134, siempre que:

a) se haya elaborado una monografía de la Unión sobre plantas medicinales de conformidad con el artículo 141, apartado 3; o

b) el medicamento tradicional a base de plantas esté compuesto por sustancias, preparados vegetales o combinaciones de estos que figuren en la lista a que se refiere el artículo 139.

2. Para los medicamentos tradicionales a base de plantas distintos de los mencionados en el apartado 1, la autoridad competente de cada Estado miembro que evalúe una solicitud de registro para uso tradicional tendrá debidamente en cuenta los registros concedidos por la autoridad competente de otro Estado miembro de conformidad con la presente sección.

Artículo 138

Denegación del registro de medicamentos tradicionales a base de plantas

1. El registro para su uso tradicional se denegará si la solicitud no cumple lo dispuesto en los artículos 134, 135 o 136, o si se da al menos una de las siguientes circunstancias:

a) la composición cualitativa o cuantitativa no coincide con la declarada;

b) las indicaciones terapéuticas no respetan las condiciones establecidas en el artículo 134;

c) el medicamento tradicional a base de plantas pudiera ser nocivo en condiciones normales de uso;

d) la información sobre el uso tradicional es insuficiente, especialmente si los efectos farmacológicos o la eficacia no se deducen de su larga tradición de uso y experiencia;

e) su calidad farmacéutica no está satisfactoriamente demostrada.

2. Las autoridades competentes de los Estados miembros notificarán al solicitante, a la Comisión y a toda autoridad competente del Estado miembro que lo requiera cualquier decisión que adopten relativa a la denegación de un registro para uso tradicional y las razones de esta última.

Artículo 139

Lista de sustancias y preparados vegetales y de combinaciones de estos

1. La Comisión adoptará actos de ejecución para establecer una lista de sustancias y preparados vegetales y de combinaciones de estos para su uso en medicamentos tradicionales a base de plantas, teniendo en cuenta el proyecto de lista elaborado por el grupo de trabajo sobre medicamentos a base de plantas. Dichos actos de ejecución se adoptarán de acuerdo con el procedimiento de examen a que se refiere el artículo 214, apartado 2. La mencionada lista recogerá con respecto a cada sustancia vegetal, la indicación terapéutica, la dosis y la posología especificadas, la vía de administración y cualquier otra información necesaria para un uso seguro de la sustancia vegetal como medicamento tradicional a base de plantas.

2. Si una solicitud de registro para uso tradicional hace referencia a una sustancia o preparado vegetal o a una combinación de estos que figure en la lista a que se refiere el apartado 1, no será necesario presentar la información especificada en el artículo 136, apartado 1, letras b), c) y d), y no se aplicará el artículo 138, apartado 1, letras c) y d).

3. Si una sustancia o preparado vegetal o una combinación de estos deja de figurar en la lista a que se refiere el apartado 1, se retirarán los registros con arreglo al apartado 2 de los medicamentos a base de plantas que contengan dicha sustancia, a menos que se presenten en un plazo de tres meses los datos y los documentos a que hace referencia el artículo 136, apartado 1.

Artículo 140

Otros requisitos aplicables a los medicamentos tradicionales a base de plantas

1. El artículo 1, apartado 5, letras a) y b), el artículo 1, apartado 10, letra c), los artículos 6 a 8, los artículos 29, 30, 44, 46, 90 y 155, el artículo 188, apartados 1 y 11, los artículos 191, 195, 196 y 198, el artículo 199, apartado 2, los artículos 202, 203 y 204 y los capítulos IX y XI de la presente Directiva, así como la Directiva 2003/94/CE de la Comisión ([51]), se aplicarán, mutatis mutandis, a los registros para uso tradicional concedidos con arreglo a la presente sección.

2. Además de los requisitos establecidos en los artículos 63 a 66, los artículos 70 a 79 y el anexo IV, todo etiquetado y prospecto de un medicamento tradicional a base de plantas contendrán una declaración sobre los extremos siguientes:

a) este producto es un medicamento tradicional a base de plantas con unas indicaciones terapéuticas específicas, basadas exclusivamente en una larga tradición de uso; y

([51]) Directiva 2003/94/CE de la Comisión, de 8 de octubre de 2003, por la que se establecen los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de los medicamentos de uso humano y de los medicamentos en investigación de uso humano (DO L 262 de 14.10.2003, p. 22).

b) el usuario deberá consultar a un médico o a un profesional sanitario cualificado si persisten los síntomas durante el uso del medicamento tradicional a base de plantas o si se producen reacciones adversas ~~no mencionadas en el prospecto.~~ ***, y*** **[Enm. 272]**

b bis) el usuario consultará a un médico o a un profesional sanitario cualificado para obtener información sobre posibles contraindicaciones o interacciones farmacológicas con otros medicamentos. **[Enm. 273]**

Un Estado miembro podrá exigir que el etiquetado y el prospecto mencionen asimismo la naturaleza de la tradición en cuestión.

3. Además de los requisitos establecidos en el capítulo XIII, toda publicidad de un medicamento tradicional a base de plantas registrado con arreglo a la presente sección contendrá la siguiente mención: «Medicamento tradicional a base de plantas para su uso en indicaciones terapéuticas específicas basadas exclusivamente en una larga tradición de uso». ***Para más información, consulte a un profesional sanitario.*** **[Enm. 274]**

Artículo 141

Grupo de trabajo sobre medicamentos a base de plantas

1. Se crea un grupo de trabajo sobre medicamentos a base de plantas, tal como se contempla en el artículo 142 del [Reglamento (CE) n.º 726/2004 revisado]. Dicho grupo de trabajo formará parte de la Agencia y tendrá las competencias siguientes:

a) por lo que se refiere a los registros para uso tradicional:

   i) cumplirá las funciones que se derivan del artículo 136, apartados 1 y 3;

   ii) cumplirá las funciones que se derivan del artículo 137;

   iii) preparará un proyecto de lista de sustancias y preparados vegetales y de combinaciones de estos, según lo indicado en el artículo 139, apartado 1;

   iv) elaborará monografías de la Unión sobre medicamentos tradicionales a base de plantas, según lo indicado en el apartado 3;

b) por lo que respecta a las autorizaciones de comercialización de medicamentos a base de plantas, elaborará monografías de la Unión sobre plantas medicinales para los medicamentos a base de plantas, según lo indicado en el apartado 3;

c) por lo que respecta a los procedimientos de arbitraje presentados ante la Agencia en virtud del capítulo III, sección 5, o del artículo 95, en relación con los medicamentos tradicionales a base de plantas mencionados en el artículo 134, cumplirá las funciones definidas en el artículo 41;

d) cuando, en virtud del capítulo III, sección 5, o del artículo 95, se remita a la Agencia un asunto que afecte a medicamentos distintos de los medicamentos de uso tradicional, otros medicamentos que contengan sustancias vegetales, emitirá un dictamen sobre la sustancia vegetal, si procede.

La debida coordinación con el Comité de Medicamentos de Uso Humano se realizará por el procedimiento que determine el director ejecutivo de la Agencia de conformidad con el artículo 145, apartado 10, del [Reglamento (CE) n.º 726/2004 revisado].

2. Cada Estado miembro designará, para un período de tres años renovable, un miembro titular y un suplente en el grupo de trabajo sobre medicamentos a base de plantas.

Los suplentes representarán a los titulares y votarán por ellos en su ausencia. Los titulares y los suplentes se elegirán en razón de su labor y su experiencia en la evaluación de los medicamentos a base de plantas y representarán a las autoridades competentes de los Estados miembros.

Los miembros del grupo de trabajo sobre medicamentos a base de plantas podrán ir acompañados de expertos competentes en ámbitos científicos o técnicos particulares.

3. El grupo de trabajo sobre medicamentos a base de plantas elaborará monografías de la Unión sobre plantas medicinales a los efectos de la solicitud presentada de conformidad con el artículo 13, así como sobre los medicamentos tradicionales a base de plantas.

Cuando se hayan elaborado monografías de la Unión sobre plantas medicinales, las autoridades competentes de los Estados miembros las tendrán en cuenta al estudiar una solicitud. Cuando no se hayan elaborado todavía estas monografías, se podrá hacer referencia a otras monografías, publicaciones o datos pertinentes.

Cuando se elaboren nuevas monografías de la Unión sobre plantas medicinales, el titular del registro para uso tradicional estudiará la necesidad de modificar el expediente de registro en consecuencia. El titular del registro para uso tradicional notificará cualquier modificación de esa índole a la autoridad competente del Estado miembro en cuestión.

Las monografías sobre plantas medicinales deberán publicarse.

4. Las disposiciones del artículo 146, apartados 3 a 5, del [Reglamento (CE) n.º 726/2004 revisado] aplicables al grupo de trabajo se aplicarán por analogía al grupo de trabajo sobre medicamentos a base de plantas.

5. El grupo de trabajo sobre medicamentos a base de plantas elaborará su reglamento interno.

Capítulo XI

Fabricación e importación

Sección 1

Fabricación e importación de medicamentos

Artículo 142

Autorización de fabricación

1. Los Estados miembros tomarán todas las medidas necesarias para que la fabricación de medicamentos en su territorio esté sujeta a autorización («la autorización de fabricación»). La autorización de fabricación será necesaria incluso si los medicamentos se fabricaren para su exportación.

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

3. No obstante lo dispuesto en el apartado 2, no será necesaria una autorización de fabricación en los siguientes casos:

a) la preparación, la división, los cambios de envasado o de presentación, en la medida en que estas operaciones fueran realizadas únicamente con vistas a su despacho al por menor ***y a hospitales***, por farmacéuticos en un laboratorio o por otras personas legalmente autorizadas en los Estados miembros para efectuar dichas operaciones; o **[Enm. 275]**

b) sedes descentralizadas que lleven a cabo las fases de fabricación o ensayo bajo la responsabilidad de la persona cualificada de una sede central a que se refiere el artículo 151, apartado 3.

4. También se exigirá una autorización de fabricación para las importaciones en un Estado miembro de medicamentos procedentes de terceros países.

El presente capítulo, el artículo 195, apartado 5, y el artículo 198 se aplicarán a las importaciones de medicamentos procedentes de terceros países.

5. Los Estados miembros introducirán la información relativa a la autorización de fabricación a que se refiere el apartado 1 en la base de datos de la Unión a que se refiere el artículo 188, apartado 15.

Artículo 143

Requisitos aplicables a una autorización de fabricación

1. Con objeto de obtener la autorización de fabricación, el solicitante deberá presentar una solicitud por medios electrónicos a la autoridad competente del Estado miembro de que se trate.

Dicha solicitud deberá incluir los siguientes datos:

a) los medicamentos, las formas farmacéuticas y las operaciones de fabricación que vayan a fabricarse, importarse o llevarse a cabo y el lugar en que tendrá lugar la actividad;

b) la prueba de que los solicitantes disponen, para la fabricación o importación de los productos mencionados, de locales, del equipo técnico y de las instalaciones de control apropiados y suficientes que respondan a las exigencias legales que el Estado miembro interesado estipule, tanto desde el punto de vista de la fabricación y del control como del almacenamiento de los medicamentos, en observancia de las disposiciones del artículo 8;

c) la prueba de que los solicitantes disponen al menos de una persona cualificada con arreglo al artículo 151;

d) la explicación de si la sede es la sede central responsable de la supervisión de las sedes descentralizadas.

2. El solicitante deberá facilitar en su solicitud los datos justificativos de lo anterior por medios electrónicos.

Artículo 144

Concesión de una autorización de fabricación

1. Los representantes oficiales de la autoridad competente del Estado miembro de que se trate llevarán a cabo una inspección para garantizar la exactitud de los datos incluidos en la solicitud presentada de conformidad con el artículo 143.

Cuando se confirme la exactitud de los datos con arreglo al párrafo primero, y a más tardar noventa días después de la recepción de la solicitud presentada de conformidad con el artículo 143, la autoridad competente del Estado miembro concederá o denegará una autorización de fabricación.

2. Para garantizar que los datos a que se refiere el artículo 143 se presenten debidamente, la autoridad competente del Estado miembro podrá conceder una autorización de fabricación sujeta a condiciones.

En el caso de las sedes centrales, la autorización de fabricación incluirá para cada sede descentralizada una confirmación por escrito de que el fabricante del medicamento ha verificado la conformidad de la sede descentralizada con los principios de las prácticas correctas de fabricación a que se refiere el artículo 160 mediante la realización de auditorías periódicas de conformidad con el artículo 147, apartado 1, párrafo primero, letra f).

3. La autorización de fabricación solo se aplicará a los medicamentos, las formas farmacéuticas, las operaciones de fabricación y los locales especificados en la solicitud, así como a los locales de la sede central correspondiente a las sedes descentralizadas, registradas de conformidad con el artículo 148, en las que se lleven a cabo actividades descentralizadas de fabricación o ensayo.

Artículo 145

Modificación de una autorización de fabricación

Si el titular de la autorización de fabricación solicita una modificación de cualquiera de los datos a que se refiere el artículo 143, apartado 1, párrafo segundo, la autoridad competente del Estado miembro modificará la autorización de fabricación a más tardar treinta días después de dicha solicitud. En casos excepcionales, este plazo podrá ser prorrogado hasta noventa días.

Artículo 146

Solicitud de información adicional

La autoridad competente del Estado miembro podrá pedir al solicitante que presente información adicional respecto a los datos facilitados en aplicación del artículo 143, apartado 1, así como en lo relativo a la persona cualificada contemplada en el artículo 151; cuando la autoridad competente del Estado miembro presente tal solicitud, los plazos contemplados en el artículo 144, apartado 1, párrafo segundo, y en el artículo 145 serán suspendidos hasta que se haya facilitado la información adicional requerida.

Artículo 147

Obligaciones del titular de la autorización de fabricación

1. Los Estados miembros velarán por que los titulares de autorizaciones de fabricación:

a) dispongan del personal que responda a las exigencias legales previstas en el Estado miembro interesado, tanto desde el punto de vista de la fabricación como de los controles;

b) vendan los medicamentos a los que se haya concedido una autorización de comercialización únicamente de conformidad con la legislación de los Estados miembros;

c) informen previamente a la autoridad competente del Estado miembro de toda modificación que deseen incorporar a alguna de las informaciones facilitadas de conformidad con el artículo 143;

d) permitan el acceso de los representantes oficiales de la autoridad competente del Estado miembro a sus locales y, cuando las actividades de fabricación o ensayo se lleven a cabo en una sede descentralizada conectada a una sede central, a los locales de la sede central o de las sedes descentralizadas en cualquier momento;

e) permitan a las personas cualificadas a que se refiere el artículo 151 desempeñar sus funciones, en su caso también en las sedes descentralizados, por ejemplo poniendo a su disposición todos los recursos necesarios;

f) cumplan, en cualquier sede pertinente y en todo momento, los principios de las prácticas correctas de fabricación de medicamentos;

g) utilicen únicamente sustancias activas fabricadas de conformidad con las prácticas correctas de fabricación de sustancias activas y distribuidas de conformidad con las prácticas correctas de distribución de sustancias activas;

h) informen de inmediato a la autoridad competente del Estado miembro y al titular de la autorización de comercialización si obtienen información de que los medicamentos incluidos en el ámbito de su autorización de fabricación son, o se sospecha que son, falsificados, con independencia de la forma en que se distribuyan los medicamentos;

i) comprueben que los fabricantes, importadores o distribuidores de los que obtienen las sustancias activas están registrados ante la autoridad competente del Estado miembro donde estén establecidos; y

j) verifiquen la autenticidad y calidad de las sustancias activas y de los excipientes.

***j bis) utilicen un sistema adecuado de tratamiento de aguas residuales;* [Enm. 276]**

***j ter) cumplan las medidas de mitigación del riesgo pertinentes identificadas de conformidad con el artículo 22.* [Enm. 277]**

Por lo que se refiere al párrafo primero, letra c), se informará sin demora, en cualquier caso, a la autoridad competente del Estado miembro en caso de sustitución imprevista de la persona cualificada contemplada en el artículo 143, apartado 1, letra c), y en el artículo 151.

A efectos de las letras f) y g), los titulares de autorizaciones de fabricación verificarán, respectivamente, el cumplimiento por parte del fabricante o de los distribuidores de sustancias activas de las prácticas correctas de fabricación y de distribución, mediante la realización de auditorías en las instalaciones de fabricación y distribución del fabricante y los distribuidores de las sustancias activas. Los titulares de autorizaciones de fabricación verificarán dicho cumplimiento por sí mismos o a través de una entidad que actúe en su nombre en virtud de un contrato.

2. El titular de la autorización de fabricación garantizará que los excipientes son aptos para su utilización en un medicamento mediante la determinación de las prácticas correctas de fabricación apropiadas sobre la base de una evaluación formal de riesgos.

3. El titular de la autorización de fabricación garantizará que se aplican las prácticas correctas de fabricación pertinentes establecidas de conformidad con el apartado 2. El titular de la autorización de fabricación documentará las medidas adoptadas en virtud de lo dispuesto en los apartados 1 y 2.

Artículo 148

Proceso de registro e inclusión en la lista de sedes descentralizados

1. El titular de la autorización de fabricación de la sede central registrará todas sus sedes descentralizadas de conformidad con lo dispuesto en el presente artículo.

2. El titular de la autorización de fabricación de la sede central solicitará a la autoridad competente del Estado miembro en el que esté establecida la sede descentralizada que registre esta última.

3. El titular de la autorización de comercialización solo podrá iniciar la actividad en la sede descentralizada conectada con la sede central cuando la sede descentralizada esté registrada en la base de datos de la Unión a que se refiere el artículo 188, apartado 15, y el enlace se establezca en la base de datos con la autorización de la sede central correspondiente por la autoridad competente del Estado miembro en el que esté situada la sede descentralizada.

4. La autoridad competente del Estado miembro en el que esté establecida la sede descentralizada será responsable, de conformidad con el artículo 188, de la supervisión de las actividades de fabricación y ensayo realizadas en la sede descentralizada.

5. A efectos del apartado 2, el titular de la autorización de fabricación de la sede central presentará un formulario de registro que incluirá, como mínimo, la siguiente información:

a) nombre o razón social y dirección permanente de la sede descentralizada y una prueba de establecimiento en la Unión;

b) los medicamentos que están sujetos a las fases de fabricación o de ensayo en la sede descentralizada, incluidas las actividades de fabricación o de ensayo que deben llevarse a cabo en relación con dichos medicamentos;

c) información relativa a los locales de la sede descentralizada y al equipo técnico necesario para llevar a cabo las actividades pertinentes;

d) la referencia a la autorización de fabricación de la sede central;

e) la confirmación por escrito a que se refiere el artículo 144, apartado 2, párrafo segundo, de que el fabricante del medicamento ha verificado la conformidad de la sede descentralizada con los principios de las prácticas correctas de fabricación a que se refiere el artículo 160 mediante la realización de auditorías.

6. La autoridad competente del Estado miembro que supervise la sede descentralizada de conformidad con el apartado 4 podrá decidir llevar a cabo la inspección a que se refiere el artículo 188, apartado 1, párrafo primero, letra a). En tales casos, dicha autoridad competente cooperará con la autoridad competente del Estado miembro responsable de la supervisión de la sede central.

7. Tras el registro de la sede descentralizada de conformidad con el apartado 2, el titular de la autorización de fabricación de la sede central incluirá la sede descentralizada registrada en la autorización de fabricación de la sede central.

8. La autoridad competente del Estado miembro que supervise la sede descentralizada de conformidad con el apartado 4 cooperará con las autoridades pertinentes responsables de la supervisión de las actividades de fabricación o ensayo en virtud de otros actos de la Unión en lo que respecta a lo siguiente:

a) los medicamentos fabricados en una sede descentralizada, cuya prueba o fabricación implique el uso de materias primas, medicamentos regulados por otra legislación pertinente de la Unión, o medicamentos destinados a combinarse con productos sanitarios;

b) los casos en que se apliquen actividades específicas de fabricación o ensayo a los medicamentos que consistan en SoHO, las contengan o se deriven de ellas para los que se aplican actividades específicas de fabricación o ensayo en una sede descentralizada que también está autorizada en virtud del [Reglamento sobre SoHO].

9. Cuando proceda, las autoridades competentes del Estado miembro que supervise las sedes centrales y descentralizadas ~~podrán ponerse~~***se pondrán*** en contacto con la autoridad competente del Estado miembro responsable de la supervisión de la autorización de comercialización. **[Enm. 278]**

Artículo 149

Condiciones relacionadas con el dispositivo de seguridad

1. Los dispositivos de seguridad mencionados en el anexo IV no podrán retirarse ni cubrirse, ya sea total o parcialmente, a menos que se cumplan las siguientes condiciones:

a) que el titular de la autorización de fabricación, antes de retirar o cubrir, total o parcialmente, dichos dispositivos de seguridad, verifique que el medicamento es auténtico y que no ha sufrido ninguna manipulación;

b) que el titular de la autorización de fabricación cumpla lo dispuesto en el anexo IV mediante la sustitución de dichos dispositivos de seguridad por dispositivos de seguridad equivalentes en lo referente a la posibilidad de verificar la autenticidad y la identificación del medicamento, y de comprobar si el medicamento ha sido objeto de manipulación. Dicha sustitución se llevará a cabo sin abrir el acondicionamiento primario.

Los dispositivos de seguridad se considerarán equivalentes si:

i) cumplen los requisitos establecidos en los actos delegados adoptados en virtud del artículo 67, apartado 2; y

ii) son igualmente eficaces para permitir la verificación de la autenticidad y la identificación de medicamentos y para comprobar si han sido objeto de manipulación;

c) que la sustitución de los dispositivos de seguridad se efectúe con arreglo a las prácticas correctas de fabricación de medicamentos; y

d) que la sustitución de los dispositivos de seguridad esté sujeta a la supervisión de la autoridad competente del Estado miembro.

2. Los titulares de autorizaciones de fabricación, incluidos los que lleven a cabo las actividades contempladas en el apartado 1, serán considerados como fabricantes y, por tanto, responsables de los daños en los casos y las condiciones que contempla la Directiva 85/374/CEE.

Artículo 150

Medicamentos potencialmente falsificados

1. No obstante lo dispuesto en el artículo 1, apartado 2, y sin perjuicio de lo dispuesto en el capítulo XII, sección 1, los Estados miembros adoptarán las medidas necesarias para evitar que los medicamentos que se introduzcan en la Unión, pero que no se pretenda comercializar en la Unión, se pongan en circulación si hay motivos suficientes para sospechar que esos productos son falsificados.

2. Los Estados miembros organizarán reuniones con las organizaciones de pacientes y de consumidores y, si procede, con los funcionarios encargados de la ejecución de la legislación en los Estados miembros, para comunicar públicamente información sobre las acciones adoptadas en el ámbito de la prevención y de la lucha contra la falsificación de medicamentos.

3. Para establecer cuáles son las medidas necesarias a que se refiere el apartado 1, la Comisión estará facultada para adoptar actos delegados con arreglo al artículo 215, a fin de complementar el apartado 1, especificando los criterios que deben tomarse en consideración y las verificaciones que deben hacerse al evaluar el posible carácter falsificado de los medicamentos introducidos en la Unión no destinados a su comercialización.

Artículo 151

Disponibilidad de una persona cualificada

1. Los Estados miembros adoptarán todas las disposiciones adecuadas para garantizar que el titular de la autorización de fabricación disponga de forma permanente y continua al menos de una persona cualificada que resida y opere en la Unión, de conformidad con las condiciones establecidas en el artículo 152, responsable, en particular, de la ejecución de las obligaciones especificadas en el artículo 153.

2. El titular de una autorización de fabricación que sea una persona física y cumpla personalmente las condiciones establecidas en el anexo III podrá asumir la responsabilidad a que se refiere el apartado 1.

3. Cuando la autorización de fabricación se conceda a una sede central especificada en la solicitud de conformidad con el artículo 144, apartado 3, la persona cualificada a que se refiere el apartado 1 también será responsable de ejecutar las obligaciones especificadas en el artículo 153, apartado 4, en relación con las sedes descentralizadas.

Artículo 152

Cualificación de la persona cualificada

1. Los Estados miembros velarán por que la persona cualificada a que se refiere el artículo 151 responda a las condiciones de cualificación establecidas en el anexo III.

2. El titular de la autorización de fabricación y la persona cualificada velarán por que la experiencia práctica adquirida sea adecuada a los tipos de productos que deban certificarse.

3. La autoridad competente del Estado miembro podrá establecer procedimientos administrativos apropiados para comprobar que la persona cualificada a que se refiere el apartado 1 cumple las condiciones establecidas en el anexo III.

Artículo 153

Responsabilidades de la persona cualificada

1. Los Estados miembros adoptarán todas las disposiciones adecuadas para que la persona cualificada contemplada en el artículo 151, sin perjuicio de sus relaciones con el titular de la autorización de fabricación, tenga la responsabilidad, con arreglo a los procedimientos a que se refiere el artículo 154, de procurar que:

a) en el caso de los medicamentos fabricados en los Estados miembros de que se trate, cada lote de fabricación de medicamentos haya sido fabricado y controlado con arreglo a la legislación en vigor en dicho Estado miembro y en la observancia de las exigencias requeridas para la autorización de comercialización;

b) en el caso de los medicamentos importados de terceros países, aunque hayan sido fabricados en la Unión, cada lote de fabricación importado haya sido objeto, en un Estado miembro, de un análisis cualitativo completo, de un análisis cuantitativo de al menos todas las sustancias activas, y de todas las demás pruebas o verificaciones necesarias para garantizar la calidad de los medicamentos en observancia de las exigencias requeridas para la autorización de comercialización.

La persona cualificada contemplada en el artículo 151 garantizará, en el caso de los medicamentos que se pretenda comercializar en el mercado de la Unión, que los dispositivos de seguridad que se mencionan en el anexo IV figuran en el envase.

Los lotes de medicamentos que hayan sido sometidos a los controles contemplados en el párrafo primero, letra b), en un Estado miembro quedarán exceptuados de los citados controles cuando sean comercializados en otro Estado miembro, acompañados de las actas de control firmadas por la persona cualificada.

2. En el caso de los medicamentos importados de terceros países, si la Unión hubiera adoptado con el país exportador disposiciones adecuadas que garanticen que el fabricante aplica prácticas correctas de fabricación por lo menos equivalentes a las establecidas por la Unión, y que se han efectuado en el país exportador los controles mencionados en el apartado 1, párrafo primero, letra b), la persona cualificada podrá ser dispensada de realizar dichos controles.

3. En todos los casos, y en particular cuando los medicamentos se pongan a la venta, la persona cualificada deberá certificar que cada lote de fabricación responde a las disposiciones del presente artículo, en un registro o formato equivalente previsto a este respecto; dicho registro o formato equivalente deberá tenerse al día durante el tiempo en que se efectúen las operaciones y ponerse a disposición de los representantes oficiales de la autoridad competente del Estado miembro durante un período que respete las disposiciones del Estado miembro interesado y, en todo caso, durante un período de cinco años como mínimo.

4. A efectos del artículo 151, apartado 3, la persona cualificada deberá, además:

a) supervisar que las actividades de fabricación o ensayo realizadas en las sedes descentralizadas cumplen los principios de las prácticas correctas de fabricación pertinentes a que se refiere el artículo 160 y se ajustan a la autorización de comercialización;

b) proporcionar la confirmación por escrito a que se refiere el artículo 144, apartado 2, párrafo segundo;

c) notificar a la autoridad competente del Estado miembro en el que esté establecida la sede descentralizada un inventario de los cambios que se hayan producido en relación con la información facilitada en el formulario de registro presentado de conformidad con el artículo 148, apartado 5.

Se notificará inmediatamente cualquier cambio que pueda repercutir en la calidad o la seguridad de los medicamentos que se fabriquen o se sometan a ensayo en la sede descentralizada.

La Comisión estará facultada para adoptar un acto delegado con arreglo al artículo 215 por el que se complete el párrafo primero, letra c), en el que se especifique la notificación efectuada por la persona cualificada.

Artículo 154

Código de conducta profesional

1. Los Estados miembros garantizarán la observancia de las obligaciones de la persona cualificada a que se refiere el artículo 151, mediante medidas administrativas apropiadas o mediante el establecimiento de una disciplina profesional.

2. Los Estados miembros podrán prever la suspensión temporal de una persona cualificada a que se refiere el artículo 151 cuando se inicie un procedimiento administrativo o disciplinario contra dicha persona cualificada por el incumplimiento de sus obligaciones establecidas en el artículo 153.

Artículo 155

Certificado de exportación de un medicamento

1. A solicitud del fabricante, del exportador o de las autoridades competentes de un país tercero importador, los Estados miembros certificarán que un fabricante de medicamentos está en posesión de una autorización de fabricación. Al expedir tales certificados, los Estados miembros:

a) tendrán en cuenta las disposiciones administrativas vigentes de la Organización Mundial de la Salud;

b) adjuntarán a los medicamentos destinados a la exportación ya autorizados en su territorio el resumen de las características del producto, en la forma aprobada por ellos de conformidad con el artículo 43.

2. Cuando el fabricante no esté en posesión de una autorización de comercialización, presentará a las autoridades competentes para expedir el certificado contemplado en el apartado 1 una declaración en la que expliquen las razones por las que no se dispone de dicha autorización.

Sección 2

Fabricación, importación y distribución de sustancias activas

Artículo 156

Fabricación de sustancias activas

A efectos de la presente Directiva, la fabricación de sustancias activas utilizadas en el proceso de fabricación de un medicamento incluirá tanto la fabricación total o parcial o la importación de una sustancia activa como los diversos procesos de división, envasado y presentación previos a su incorporación en un medicamento, incluidos el reenvasado y el reetiquetado, realizados en particular por distribuidores de sustancias activas.

Artículo 157

Registro de importadores, fabricantes y distribuidores de sustancias activas

1. Los importadores, fabricantes y distribuidores de sustancias activas que estén establecidos en la Unión registrarán su actividad ante la autoridad competente del Estado miembro en el que estén establecidos.

2. El formulario de registro, que deberá presentarse por medios electrónicos, incluirá, como mínimo, la siguiente información:

a) nombre y apellidos o razón social y dirección permanente;

b) las sustancias activas que se van a importar, fabricar o distribuir;

c) detalles acerca de las instalaciones y el equipo técnico para el desarrollo de su actividad.

3. Las personas a que se refiere el apartado 1 presentarán, por medios electrónicos, el formulario de registro a la autoridad competente del Estado miembro con al menos sesenta días de antelación a la fecha prevista de inicio de su actividad.

4. La autoridad competente del Estado miembro podrá decidir, sobre la base de una evaluación del riesgo, llevar a cabo una inspección. Si la autoridad competente del Estado miembro notifica al solicitante, en un plazo de sesenta días a partir de la recepción del formulario de registro que se llevará a cabo una inspección, la actividad no se iniciará antes de que la autoridad competente del Estado miembro haya notificado al solicitante que puede iniciarla. Si, en el plazo de sesenta días a partir de la recepción del formulario de registro, la autoridad competente del Estado miembro no ha notificado al solicitante que se llevará a cabo una inspección, el solicitante podrá iniciar la actividad.

5. Las personas contempladas en el apartado 1 transmitirán cada año por medios electrónicos a la autoridad competente del Estado miembro un inventario de los cambios producidos en relación con la información facilitada en el formulario de registro. Se notificará inmediatamente cualquier cambio que pueda repercutir en la calidad o la seguridad de las sustancias activas fabricadas, importadas o distribuidas.

6. La autoridad competente del Estado miembro introducirá la información facilitada de conformidad con el apartado 2 en la base de datos de la Unión contemplada en el artículo 188, apartado 15.

Artículo 158

Condiciones para la importación de sustancias activas

1. Los Estados miembros adoptarán las medidas oportunas para garantizar que la fabricación, la importación y la distribución en su territorio de sustancias activas, incluidas las sustancias activas destinadas a la exportación, cumplen los principios de las prácticas correctas de fabricación y de las prácticas correctas de distribución de sustancias activas especificados en los actos delegados adoptados de conformidad con el artículo 160.

2. Las sustancias activas únicamente se importarán si se cumplen las condiciones siguientes:

a) que las sustancias activas se hayan fabricado de conformidad con unos principios de prácticas correctas de fabricación al menos equivalentes a los establecidos por la Unión en virtud del artículo 160; y

b) que las sustancias activas vayan acompañadas de una confirmación por escrito expedida por la autoridad competente del país tercero exportador en la que se indique que:

   i) los principios de las prácticas correctas de fabricación aplicables al centro que fabrica la sustancia activa exportada son por lo menos equivalentes a los establecidos por la Unión de conformidad con el artículo 160;

   ii) el centro de fabricación de que se trata está sometido a controles periódicos, estrictos y transparentes y a una aplicación eficaz de las prácticas correctas de fabricación, que incluyan inspecciones repetidas y sin previo aviso, de modo que se garantice una protección de la salud pública por lo menos equivalente a la que existe en la Unión, y

   iii) en caso de constatarse algún incumplimiento, el país tercero exportador transmitirá sin demora indebida a la Unión información sobre tal constatación.

3. Las condiciones establecidas en el apartado 2, letra b), no serán aplicables si el país exportador figura en la lista contemplada en el artículo 159, apartado 2.

4. Cualquier autoridad competente de un Estado miembro podrá dispensar de las condiciones establecidas en el apartado 2, letra b), durante un período no superior a la validez del certificado de prácticas correctas de fabricación expedido de conformidad con el artículo 188, apartado 13, cuando un centro que fabrique una sustancia activa destinada a la exportación haya sido inspeccionado por la autoridad competente de un Estado miembro y se haya comprobado que cumple los principios de las prácticas correctas de fabricación establecidos de conformidad con el artículo 160.

Artículo 159

Sustancias activas importadas de terceros países

1. La Comisión, a petición de un tercer país, evaluará si el marco regulador de ese país aplicable a las sustancias activas exportadas a la Unión y las medidas respectivas de control y ejecución garantizan un nivel de protección de la salud pública equivalente al existente en la Unión.

La evaluación adoptará la forma de una revisión de la documentación pertinente presentada por medios electrónicos y, excepto en el caso de que se encuentren en vigor el tipo de disposiciones mencionadas en el artículo 153, apartado 2, que cubran este ámbito de actividad, incluirá una revisión in situ del sistema normativo del tercer país y, de ser necesario, una inspección de uno o varios de los centros de fabricación de sustancias activas.

2. Sobre la base de la evaluación a que se refiere el apartado 1, la Comisión podrá adoptar actos de ejecución para incluir al tercer país en una lista y aplicar los requisitos establecidos en el párrafo segundo. Dichos actos de ejecución se adoptarán de acuerdo con el procedimiento de examen a que se refiere el artículo 214, apartado 2.

Al evaluar el tercer país de conformidad con el apartado 1, la Comisión tendrá en cuenta lo siguiente:

a) las normas del país sobre prácticas correctas de fabricación;

b) la regularidad de las inspecciones destinadas a verificar la observancia de prácticas correctas de fabricación;

c) la aplicación efectiva de prácticas correctas de fabricación;

d) la regularidad y rapidez de la información suministrada por el tercer país en lo relativo a los fabricantes de sustancias activas que no cumplan las normas.

3. La Comisión comprobará regularmente si se cumplen las condiciones establecidas en el apartado 1. La primera verificación tendrá lugar a más tardar tres años después de que el tercer país haya sido incluido en la lista mencionada en el apartado 2.

4. La Comisión llevará a cabo la evaluación a que se refiere el apartado 1 y la verificación a que se refiere el apartado 3 en cooperación con la Agencia y las autoridades competentes de los Estados miembros.

Sección 3

Principios de las prácticas correctas de fabricación y distribución

Artículo 160

Normas aplicables a los medicamentos y a las sustancias activas

La Comisión ~~podrá~~***estará facultada para*** adoptar actos ~~de ejecución de conformidad con el~~***delegados con arreglo al*** artículo ~~214, apartado 2,~~***215*** para completar la presente Directiva por los que se especifiquen: **[Enm. 279]**

a) los principios de las prácticas correctas de fabricación y distribución de medicamentos, complementados, cuando proceda, con medidas específicas aplicables, en particular, a las formas farmacéuticas, los medicamentos o las actividades de fabricación en consonancia con los principios de las prácticas correctas de fabricación;

b) los principios de las prácticas correctas de fabricación y distribución de sustancias activas.

b bis) las medidas para reducir el impacto ambiental negativo de la fabricación de medicamentos. **[Enm. 280]**

Cuando proceda, estos principios se especificarán en consonancia con cualquier principio de las prácticas correctas establecido en virtud de cualquier otro marco jurídico de la Unión.

Artículo 161

Normas aplicables a los excipientes

La Comisión estará facultada para adoptar actos delegados con arreglo al artículo 215 por los que se complete la presente Directiva en lo referente a la evaluación formal del riesgo para determinar las prácticas correctas de fabricación adecuadas para los excipientes a que se refiere el artículo 147, apartado 2. Tal evaluación de riesgos tendrá en cuenta los requisitos exigidos por otros sistemas de calidad apropiados así como el origen y uso previsto de los excipientes y los casos previos de defectos de calidad.

Capítulo XII

Distribución al por mayor y venta a distancia

Sección 1

Distribución al por mayor e intermediación de medicamentos

Artículo 162

Distribución al por mayor de medicamentos

1. Sin perjuicio de lo dispuesto en el artículo 5, los Estados miembros adoptarán todas las medidas adecuadas para que en su territorio solo se distribuyan medicamentos cubiertos por una autorización de comercialización concedida con arreglo al Derecho de la Unión.

2. En el caso de la distribución al por mayor, incluido el almacenamiento, los medicamentos estarán cubiertos por una autorización de comercialización centralizada o por una autorización nacional de comercialización.

3. Los distribuidores que tengan la intención de importar un medicamento de otro Estado miembro deberán notificar su intención al titular de la autorización de comercialización y a la autoridad competente del Estado miembro en el que vaya a importarse ese medicamento.

4. En el caso de los medicamentos cubiertos por una autorización nacional de comercialización, la notificación a que se refiere el apartado 3 a la autoridad competente del Estado miembro se entenderá sin perjuicio de los procedimientos adicionales establecidos en la legislación de dicho Estado miembro y de las tasas pagaderas a la autoridad competente del Estado miembro por el examen de la notificación.

5. En el caso de los medicamentos cubiertos por una autorización de comercialización centralizada, el distribuidor presentará la misma notificación mencionada en el apartado 3 a la Agencia, que se encargará de comprobar el cumplimiento de las condiciones establecidas en el Derecho de la Unión sobre medicamentos y en las autorizaciones de comercialización. Por este control, se deberá abonar una tasa a la Agencia.

Artículo 163

Autorización de distribución al por mayor de medicamentos

1. La autoridad competente del Estado miembro de que se trate adoptará todas las disposiciones adecuadas para que la distribución al por mayor de medicamentos esté sujeta a una autorización para ejercer la actividad de mayorista de medicamentos («autorización de distribución al por mayor»). La autorización de distribución al por mayor indicará los locales, ~~los~~***las categorías de*** medicamentos y las operaciones de distribución al por mayor para los que es válida. **[Enm. 281]**

2. Cuando las personas autorizadas o facultadas para dispensar medicamentos a la población puedan asimismo, con arreglo a su legislación nacional, ejercer una actividad al por mayor, dichas personas estarán sometidas a la autorización establecida en el apartado 1.

3. La autorización de fabricación exigida en virtud del artículo 142 incluirá una autorización para distribuir al por mayor los medicamentos a los que se aplica. Una autorización de distribución al por mayor no eximirá de la obligación establecida en el artículo 142 de estar en posesión de una autorización de fabricación y de cumplir las condiciones establecidas al respecto, incluso cuando la actividad de fabricación o importación sea secundaria.

4. La autoridad competente del Estado miembro de que se trate introducirá la información relativa a las autorizaciones de distribución al por mayor en la base de datos de la Unión a que se refiere el artículo 188, apartado 15.

5. La autoridad competente del Estado miembro que haya concedido la autorización de distribución al por mayor de locales situados en su territorio velará por que los controles de las personas autorizadas para ejercer la actividad de mayorista de medicamentos, así como las inspecciones de sus locales, se lleven a cabo con la frecuencia adecuada.

La autoridad competente del Estado miembro que haya concedido la autorización de distribución al por mayor la suspenderá o revocará si dejan de cumplirse las condiciones para su concesión establecidas en el artículo 162. En tal caso, el Estado miembro informará de ello sin demora indebida a los demás Estados miembros y a la Comisión.

6. Cuando una autoridad competente de un Estado miembro considere que no se cumplen las condiciones para la concesión de una autorización de distribución al por mayor establecidas en el artículo 162 con respecto a una autorización de distribución al por mayor concedida por la autoridad competente de otro Estado miembro, informará de ello sin demora indebida a la Comisión y a la autoridad competente del otro Estado miembro. La autoridad competente del otro Estado miembro adoptará las medidas que considere necesarias e informará a la Comisión y a la autoridad competente del primer Estado miembro de dichas medidas y de sus motivos.

Artículo 164

Requisitos para una autorización de distribución al por mayor

1. Para obtener una autorización de distribución al por mayor, los solicitantes presentarán una solicitud por medios electrónicos a la autoridad competente del Estado miembro de que se trate.

2. La solicitud a que se refiere el apartado 1 incluirá los siguientes datos:

a) una confirmación y una prueba de que los solicitantes disponen de locales, instalaciones y equipos adaptados y suficientes de forma que queden garantizadas la buena conservación y buena distribución de los medicamentos;

b) una confirmación y una prueba de que los solicitantes disponen de personal debidamente formado y, en particular, de una persona cualificada designada como responsable, que cumple las condiciones establecidas por la legislación del Estado miembro de que se trate;

c) el compromiso de cumplir las obligaciones que le correspondan en virtud del artículo 166.

Artículo 165

Concesión de una autorización de distribución al por mayor

1. Los representantes oficiales de la autoridad competente del Estado miembro de que se trate llevarán a cabo una inspección para confirmar la exactitud de los datos facilitados de conformidad con el artículo 164.

Cuando se confirme la exactitud de los datos de conformidad con el párrafo primero, y a más tardar noventa días después de la recepción de la solicitud presentada de conformidad con el artículo 164, la autoridad competente del Estado miembro concederá o denegará una autorización de distribución al por mayor.

2. La autoridad competente del Estado miembro de que se trate podrá exigir al solicitante que facilite, por medios electrónicos, toda la información necesaria relativa a los datos para la concesión de la autorización de distribución al por mayor. En tal caso, el plazo establecido en el apartado 1 se suspenderá hasta que se facilite la información adicional necesaria.

3. La autoridad competente del Estado miembro podrá conceder una autorización de distribución al por mayor sujeta a condiciones.

4. La autorización de distribución al por mayor solo se aplicará a los locales especificados en la autorización.

Artículo 166

Obligaciones del titular de la autorización de distribución al por mayor

1. Los Estados miembros velarán por que los titulares de autorizaciones de distribución al por mayor:

a) dispongan del personal que responda a las exigencias legales previstas en el Estado miembro en lo que respecta a la distribución al por mayor;

b) permitan en todo momento a los representantes oficiales de la autoridad competente del Estado miembro el acceso a sus locales, instalaciones y equipos a que se refiere el artículo 164, apartado 2, letra a);

c) obtengan, incluso mediante transacciones financieras, sus suministros de medicamentos únicamente de personas que estén a su vez en posesión de una autorización de distribución al por mayor en la Unión o de una autorización de fabricación a que se refiere el artículo 163, apartado 3;

d) suministren, incluso mediante transacciones financieras, los medicamentos únicamente a personas que sean a su vez titulares de una autorización de distribución al por mayor o que estén autorizadas o facultadas para dispensar medicamentos a la población;

e) verifiquen que los medicamentos recibidos no son falsificados, mediante el control de los dispositivos de seguridad que figuran en el embalaje exterior, de conformidad con los requisitos establecidos en los actos delegados adoptados en virtud del artículo 67, apartado 2, párrafo segundo;

f) dispongan de un plan de emergencia que garantice la aplicación efectiva de cualquier recuperación ordenada por las autoridades competentes o iniciada en cooperación con el fabricante del medicamento o el titular de la autorización de comercialización para dicho medicamento;

g) conserven documentación que incluya al menos los datos siguientes de toda transacción de entrada, de salida o de intermediación de medicamentos:

   i) la fecha en que el medicamento se recibió, suministró o fue objeto de intermediación,

   ii) la denominación del medicamento,

   iii) la cantidad del medicamento recibido, suministrado u objeto de intermediación,

   iv) el nombre y la dirección del proveedor del medicamento o del destinatario, según proceda,

   v) el número del lote de fabricación de los medicamentos, por lo menos para los que lleven los dispositivos de seguridad a que se refiere el artículo 67;

h) tengan a disposición de las autoridades competentes de los Estados miembros, con fines de inspección, durante un período de cinco años, la documentación contemplada en la letra g);

i) cumplan los principios de las prácticas correctas de distribución de medicamentos establecidos en el artículo 160;

j) mantengan un sistema de calidad que establezca responsabilidades, procesos y medidas de gestión del riesgo con respecto a sus actividades;

k) informen inmediatamente a la autoridad competente del Estado miembro y, si procede, al titular de la autorización de comercialización, de los medicamentos que reciben o que se les ofrecen que consideren como falsificados o que sospechen que puedan ser falsificados;

l) garanticen permanentemente una provisión de medicamentos suficiente para responder a las necesidades de un territorio geográficamente determinado, así como la entrega del suministro solicitado en el territorio en cuestión, en un plazo razonable, que se definirá en la legislación nacional;

m) cooperen con ***todas las partes interesadas pertinentes, incluidos*** los titulares de autorizaciones de comercialización y ~~con~~ las autoridades competentes de los Estados miembros en materia de seguridad del suministro. **[Enm. 282]**

2. Cuando el medicamento se obtenga de otro distribuidor mayorista, los titulares de una autorización de distribución al por mayor que obtengan el medicamento deberán verificar el cumplimiento de los principios de las prácticas correctas de distribución por el distribuidor mayorista que realice el suministro. Ello incluirá verificar si el distribuidor mayorista cuenta con una autorización de distribución al por mayor o de una autorización de fabricación contemplada en el artículo 163, apartado 3.

3. Cuando el medicamento se obtenga de un fabricante o importador, los titulares de la autorización de distribución al por mayor deberán comprobar que el fabricante o importador son titulares de una autorización de fabricación.

4. Cuando los medicamentos se obtengan mediante intermediación, los titulares de la autorización de distribución al por mayor deberán comprobar que el intermediario cumple los requisitos establecidos en el artículo 171.

Artículo 167

Obligación de suministro de medicamentos

1. En lo que respecta al suministro de medicamentos a farmacéuticos y personas autorizadas o facultadas para dispensar medicamentos a la población, los Estados miembros no impondrán al titular de una autorización de distribución al por mayor concedida por otro Estado miembro ninguna obligación, en especial de servicio público, más estricta que las que impongan a las personas a las que ellos mismos hayan autorizado a ejercer una actividad equivalente.

2. Los distribuidores al por mayor de un medicamento comercializado en un Estado miembro garantizarán, dentro de los límites de sus responsabilidades, suministros adecuados y continuos de ese medicamento a farmacias y a personas autorizadas a dispensar medicamentos, de modo que las necesidades de los pacientes de dicho Estado miembro estén cubiertas.

3. Por otra parte, las medidas que se adopten para aplicar este artículo deben estar justificadas por razones de protección de la salud pública y ajustarse al objetivo de dicha protección, en cumplimiento de las normas del Tratado y, en particular, las relativas a la libre circulación de mercancías y a la competencia.

Artículo 168

Documentación que acompaña a los medicamentos suministrados

1. Para cualquier suministro de medicamentos a una persona autorizada o facultada para dispensar medicamentos a la población en el Estado miembro de que se trate, el mayorista autorizado ~~deberá adjuntar~~***proporcionará*** un documento***, que podrá presentarse en formato electrónico,*** que permita conocer lo siguiente: **[Enm. 283]**

a) la fecha de suministro;

b) la denominación y la forma farmacéutica del medicamento;

c) la cantidad del medicamento suministrado;

d) el nombre y la dirección del proveedor del medicamento y del destinatario;

e) el número de lote de fabricación de los medicamentos, por lo menos para los que lleven los dispositivos de seguridad a que se refiere el artículo 67.

2. Los Estados miembros adoptarán las medidas adecuadas para garantizar que las personas autorizadas o facultadas para dispensar medicamentos a la población faciliten las informaciones que permitan conocer la vía de distribución de cada medicamento.

Artículo 169

Requisitos nacionales aplicables a la distribución al por mayor

Las disposiciones del presente capítulo se entienden sin perjuicio de requisitos más estrictos que los Estados miembros exijan para la distribución al por mayor de:

a) sustancias estupefacientes o psicotrópicas;

b) medicamentos derivados de la sangre;

c) medicamentos inmunológicos; y

d) radiofármacos.

Artículo 170

Distribución al por mayor a terceros países

En el caso de la distribución al por mayor de medicamentos a terceros países no serán aplicables el artículo 162 ni el artículo 166, apartado 1, letra c).

Cuando los mayoristas suministren medicamentos a personas en terceros países, velarán por que dichos suministros se hagan únicamente a personas que estén autorizadas o facultadas para recibir medicamentos para su distribución al por mayor o suministro a la población, de conformidad con las disposiciones jurídicas y administrativas aplicables del país tercero en cuestión.

El artículo 168 se aplicará al suministro de medicamentos a las personas de terceros países autorizadas o facultadas para dispensar medicamentos a la población.

Artículo 171

Intermediación de medicamentos

1. Las personas que se dediquen a la intermediación de medicamentos velarán por que los medicamentos objeto de intermediación estén cubiertos por una autorización de comercialización válida.

Las personas que se dediquen a la intermediación de medicamentos dispondrán de una dirección permanente y de datos de contacto en la Unión de modo que las autoridades competentes de los Estados miembros puedan garantizar una identificación, localización, comunicación y supervisión adecuadas de sus actividades.

Los requisitos establecidos en el artículo 166, apartado 1, letras e) a j), se aplicarán mutatis mutandis a la intermediación de medicamentos.

2. Podrán dedicarse a la intermediación de medicamentos únicamente aquellas personas registradas ante la autoridad competente del Estado miembro donde radique su dirección permanente a que se refiere el apartado 1, párrafo segundo. Dichas personas remitirán a la autoridad competente, por medios electrónicos, como mínimo su nombre y apellidos, razón social y dirección permanente para su registro. Notificarán sin demora a la autoridad competente del Estado miembro, por medios electrónicos, cualquier cambio al respecto.

La autoridad competente del Estado miembro consignará la información a que se refiere el párrafo primero en un registro que se hará públicamente accesible.

3. Los principios mencionados en el artículo 160 incluirán disposiciones específicas en materia de intermediación.

4. Las inspecciones mencionadas en el artículo 188 se realizarán bajo la responsabilidad del Estado miembro en el que esté registrada la persona que se dedique a la intermediación de medicamentos.

Si una persona que se dedica a la intermediación de medicamentos no cumple los requisitos que figuran en el presente artículo, la autoridad competente del Estado miembro podrá decidir su exclusión del registro mencionado en el apartado 2. En ese caso, la autoridad competente del Estado miembro informará de ello a dicha persona.

Sección 2

Venta a distancia a la población

Artículo 172

Requisitos generales aplicables a la venta a distancia

1. Sin perjuicio de la legislación nacional que prohíba la oferta a la población de medicamentos sujetos a receta médica por venta a distancia mediante servicios de la sociedad de la información, los Estados miembros velarán por que los medicamentos se ofrezcan por venta a distancia a la población mediante los servicios definidos en la Directiva (UE) 2015/1535 del Parlamento Europeo y del Consejo ([52]), por la que se establece un procedimiento de información en materia de reglamentaciones técnicas y de reglas relativas a los servicios de la sociedad de la información, con las condiciones siguientes:

a) que la persona física o jurídica que ofrezca los medicamentos esté autorizada o facultada para dispensar medicamentos a la población, también a distancia, de conformidad con la legislación nacional del Estado miembro en que esté establecida dicha persona ***y cumpla, cuando proceda, con las condiciones a que se refiere el apartado 2 del presente artículo***; **[Enm. 284]**

b) que la persona mencionada en la letra a) comunique al Estado miembro en que esté establecida dicha persona, como mínimo, las informaciones siguientes:

   i) nombre y apellidos o razón social y dirección permanente del lugar de operaciones desde el que se dispensan tales medicamentos;

   ii) fecha de comienzo de las actividades de oferta a la población de medicamentos por venta a distancia mediante servicios de la sociedad de la información;

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

iii) dirección del sitio web utilizado para este fin y toda la información pertinente necesaria para identificar dicho sitio;

iv) si procede, el estado de prescripción, de conformidad con el capítulo IV, de los medicamentos ofrecidos a la población por venta a distancia mediante servicios de la sociedad de la información;

cuando proceda, esa información deberá actualizarse;

c) que los medicamentos sean conformes con la legislación nacional del Estado miembro de destino de conformidad con el artículo 5, apartado 1;

d) que, sin perjuicio de los requisitos de información establecidos en la Directiva 2000/31/CE del Parlamento Europeo y del Consejo ([53]), el sitio web que ofrece los medicamentos contenga, como mínimo:

i) los datos de contacto de la autoridad competente del Estado miembro o de la autoridad notificada en virtud de la letra b);

ii) un enlace de hipertexto al sitio web mencionado en el artículo 174 del Estado miembro de establecimiento;

iii) el logotipo común mencionado en el artículo 173, claramente visible en cada una de las páginas del sitio web relacionadas con la oferta a la población para la venta a distancia de medicamentos. El logotipo común tendrá un enlace de hipertexto a la mención de la persona de la lista a que se refiere el artículo 174, apartado 1, letra c).

2. Los Estados miembros podrán imponer condiciones justificadas por razón de protección de la salud pública en relación con la distribución al por menor en su territorio de medicamentos ofrecidos a la población por venta a distancia mediante servicios de la sociedad de la información.

3. Sin perjuicio de lo dispuesto en la Directiva 2000/31/CE y de los requisitos establecidos en la presente sección, los Estados miembros adoptarán las medidas necesarias para velar por que las personas no contempladas el apartado 1 que ofrezcan a la población medicamentos por venta a distancia mediante servicios de la sociedad de la información y que operen en su territorio estén sujetas a sanciones eficaces, proporcionadas y disuasorias.

Artículo 173

Requisitos aplicables al logotipo común

1. Se creará un logotipo común que sea reconocible en toda la Unión y que permita también distinguir al Estado miembro en el que está establecida la persona que ofrece medicamentos a la población por venta a distancia. Dicho logotipo se exhibirá claramente en los sitios web que ofrecen medicamentos a la población por venta a distancia, de conformidad con el artículo 172, apartado 1, letra d).

2. Con vistas a armonizar el funcionamiento del logotipo común, la Comisión adoptará actos de ejecución con respecto a los siguientes elementos:

a) los criterios técnicos, electrónicos y criptográficos a efectos de la verificación de la autenticidad del logotipo común;

b) el diseño del logotipo común.

Dichos actos de ejecución se revisarán, de ser necesario, para tener en cuenta los avances técnicos y científicos. Dichos actos de ejecución se adoptarán de conformidad con el procedimiento a que se refiere el artículo 214, apartado 2.

Artículo 174

Información sobre la dispensación a distancia

1. Cada Estado miembro creará un sitio web en el que figure, como mínimo, lo siguiente:

a) información sobre la legislación nacional aplicable a la oferta a la población de medicamentos por venta a distancia mediante servicios de la sociedad de la información, incluida información sobre el hecho de que pueda haber diferencia entre los Estados miembros en materia de clasificación de los medicamentos y las condiciones para dispensarlos;

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

b) información sobre el propósito del logotipo común;

c) la lista de las personas que ofrecen a la población medicamentos por venta a distancia mediante servicios de la sociedad de la información de conformidad con el artículo 172, así como las direcciones de sus sitios web;

d) información de carácter general sobre los riesgos ligados a los medicamentos dispensados ilegalmente mediante servicios de la sociedad de la información.

Dicho sitio web incluirá un enlace de hipertexto al sitio web mencionado en el apartado 2.

2. La Agencia creará un sitio web que facilite la información mencionada en el apartado 1, párrafo primero, letras b) y d), información sobre el Derecho de la Unión aplicable a los medicamentos falsificados y enlaces de hipertexto a los sitios web de los Estados miembros a que se refiere el apartado 1. El sitio web de la Agencia mencionará explícitamente que los sitios web de los Estados miembros contienen información sobre las personas autorizadas o facultadas para suministrar medicamentos mediante ventas a distancia en el Estado miembro de que se trate.

3. La Comisión, en cooperación con las autoridades competentes, organizará o fomentará campañas de información destinadas a la población general sobre los peligros de los medicamentos falsificados. Estas campañas sensibilizarán a los consumidores sobre los riesgos relacionados con los medicamentos dispensados de forma ilegal por ventas a distancia, así como sobre el funcionamiento del logotipo común y de los sitios web a que se refieren los apartados 1 y 2.

Capítulo XIII

Publicidad

Artículo 175

Definición de publicidad de medicamentos

1. A efectos del presente capítulo, se entenderá por «publicidad de medicamentos» toda forma de oferta informativa, de prospección o de incitación destinada a promover la prescripción, la dispensación, la venta o el consumo de medicamentos.

Comprenderá, en particular:

a) la publicidad de medicamentos destinada a la población general;

b) la publicidad de medicamentos destinada a personas facultadas para prescribirlos, administrarlos o dispensarlos;

c) la visita de los visitadores médicos a personas facultadas para prescribir medicamentos;

d) el suministro de muestras de medicamentos;

e) la incitación a prescribir o dispensar medicamentos mediante concesión, oferta o promesa de ventajas, pecuniarias o en especie~~, excepto cuando su valor intrínseco resulte mínimo~~; **[Enm. 285]**

f) el patrocinio de reuniones promocionales a las que asistan personas facultadas para prescribir o dispensar medicamentos;

g) el patrocinio de congresos científicos en los que participen personas facultadas para prescribir o dispensar medicamentos y, en particular, el hecho de correr a cargo con los gastos de desplazamiento y estancia con motivo de dichos congresos;

h) la publicidad relativa a medicamentos que no se refiera a medicamentos específicos.

2. No se incluyen en el presente capítulo:

a) el etiquetado y el prospecto, sujetos a las disposiciones del capítulo VI;

b) la correspondencia, acompañada, en su caso, de cualquier documento no publicitario, necesaria para responder a una pregunta concreta sobre un medicamento en particular;

c) las informaciones concretas y los documentos de referencia relativos, por ejemplo, al cambio de envase, a las advertencias relativas a reacciones adversas en el marco de la farmacovigilancia, a los catálogos de ventas y a las listas de precios, siempre que no figure ninguna información sobre el medicamento;

d) la información relativa a la salud humana o a enfermedades de las personas, siempre que no se haga referencia alguna, ni siquiera indirecta, a un medicamento.

Artículo 176

Disposiciones generales relativas a la publicidad de medicamentos

1. Los Estados miembros prohibirán toda publicidad de un medicamento para el que no se haya otorgado una autorización de comercialización.

2. Todos los elementos de la publicidad de un medicamento deberán ajustarse a las informaciones que figuren en el resumen de las características del producto.

3. La publicidad referente a un medicamento:

a) deberá favorecer su utilización racional, presentándolo de forma objetiva y sin exagerar sus propiedades;

b) deberá ser exacta, verificable y no engañosa.

b bis) no deberá inducir a un consumo excesivo ni abusivo del medicamento. **[Enm. 286]**

4. Queda prohibida toda forma de publicidad que tenga por objeto destacar aspectos negativos de otro medicamento. También se prohibirá la publicidad que sugiera que un medicamento es más seguro o más eficaz que otro medicamento, a menos que el resumen de las características del producto lo demuestre y respalde ***para las indicaciones y grupo de pacientes pertinentes***. **[Enm. 287]**

Artículo 177

Restricciones a la publicidad de medicamentos

1. Los Estados miembros prohibirán la publicidad destinada a la población general de los medicamentos:

a) que solo puedan dispensarse con receta médica, con arreglo al capítulo IV;

b) que contengan sustancias clasificadas como psicotrópicas o estupefacientes en el sentido de los convenios internacionales.

b bis) son antibióticos o antimicrobianos para los que existe un riesgo identificado de resistencia a los antimicrobianos a los que se refiere el artículo 51, apartado 1 bis. **[Enm. 288]**

2. Podrán ser objeto de publicidad destinada a la población general los medicamentos que, por su composición y objetivo, estén destinados y concebidos para su utilización sin la intervención de un ~~médico~~***profesional sanitario*** que realice el diagnóstico, la prescripción o el seguimiento del tratamiento, en caso necesario tras consultar con el farmacéutico. **[Enm. 289]**

3. Los Estados miembros podrán prohibir en su territorio la publicidad destinada a la población general de los medicamentos reembolsables.

4. La prohibición establecida en el apartado 1 no será aplicable a las campañas de vacunación ~~realizadas por la industria y~~ aprobadas por las autoridades competentes de los Estados miembros. **[Enm. 290]**

5. La prohibición establecida en el apartado 1 se aplicará sin perjuicio de lo dispuesto en el artículo 21 de la Directiva 2010/13/UE.

6. Los Estados miembros prohibirán la distribución directa de medicamentos a la población realizada con fines de promoción por parte de la industria.

Artículo 178

Publicidad destinada a la población general

1. Sin perjuicio de lo dispuesto en el artículo 177, cualquier tipo de publicidad de un medicamento que vaya destinada a la población general deberá:

a) realizarse de manera tal que resulte evidente el carácter publicitario del mensaje y quede claramente especificado que el producto es un medicamento;

b) incluir, como mínimo:

   i) la denominación del medicamento en cuestión, así como la denominación común cuando el medicamento contenga una única sustancia activa;

   ii) la información necesaria para la utilización ~~correcta~~***y eliminación correctas*** del medicamento; **[Enm. 291]**

iii) una invitación expresa y claramente visible a leer detenidamente las instrucciones que figurarán en el prospecto o en el embalaje exterior, según el caso***, y a consultar a un médico o farmacéutico para más información***. **[Enm. 292]**

2. No obstante lo dispuesto en el apartado 1, los Estados miembros podrán permitir que la publicidad de un medicamento destinada a la población general incluya solamente la denominación del medicamento, o su sustancia activa, o la marca comercial, cuando su único objetivo sea el de recordar dicha denominación.

2 bis. La Comisión adoptará actos delegados de conformidad con el artículo 215 para completar la presente Directiva especificando los requisitos relativos a la publicidad directa e indirecta de medicamentos a través de las redes sociales y otras plataformas de medios de comunicación y al emplazamiento de productos por parte de personajes famosos y personas influyentes. **[Enm. 293]**

Artículo 179

Restricciones a la publicidad destinada a la población general

1. La publicidad de un medicamento destinada a la población general no podrá incluir ningún elemento que:

a) atribuya a la consulta médica o a la intervención quirúrgica un carácter superfluo, especialmente ofreciendo un diagnóstico o aconsejando un tratamiento por correspondencia;

b) sugiera que el efecto del medicamento está garantizado, que carece de reacciones adversas o que es superior o igual al de otro tratamiento u otro medicamento;

c) sugiera que la salud del usuario puede mejorar mediante la utilización del medicamento;

d) sugiera que la salud del usuario puede verse afectada en caso de no utilización del medicamento;

e) se dirija, exclusiva o principalmente, a niños;

f) se refiera a una recomendación que hayan formulado científicos, profesionales de la salud o personas que, aunque no sean científicos ni profesionales de la salud, puedan, debido a su notoriedad, incitar al consumo de medicamentos;

g) equipare el medicamento a un producto alimenticio, a un producto cosmético o a cualquier otro producto de consumo;

h) sugiera que la seguridad o la eficacia del medicamento se debe a que se trata de una sustancia natural ***o no química***; **[Enm. 294]**

i) pueda inducir, mediante una descripción o representación detallada de la anamnesis, a un falso autodiagnóstico;

j) se refiera de forma abusiva, alarmante o engañosa a testimonios de curación;

k) utilice de forma abusiva, alarmante o engañosa, representaciones visuales de las alteraciones del cuerpo humano producidas por enfermedades o lesiones, o de la acción de un medicamento en el cuerpo humano o en partes de este.

2. La prohibición establecida en el apartado 1, letra d), no se aplicará a las campañas de vacunación contempladas en el artículo 177, apartado 4.

Artículo 180

Publicidad destinada a personas facultadas para prescribir, administrar o dispensar medicamentos

1. Toda publicidad de un medicamento destinada a personas facultadas para prescribirlo, administrarlo o dispensarlo deberá incluir:

a) las informaciones esenciales compatibles con el resumen de las características del producto;

b) el estado de prescripción del medicamento.

Los Estados miembros podrán exigir además que la publicidad incluya el precio de venta o una tarifa indicativa de las distintas presentaciones y las condiciones de reembolso por parte de los organismos de seguridad social.

2. No obstante lo dispuesto en el apartado 1, los Estados miembros podrán permitir que la publicidad de un medicamento dirigida a personas facultadas para prescribirlo, administrarlo o dispensarlo incluya solamente la denominación del medicamento, o su denominación común internacional, siempre que exista, o la marca comercial, cuando su único objetivo sea el de recordar dicha denominación.

Artículo 181

Documentación justificativa de la publicidad destinada a personas facultadas para prescribir, administrar o dispensar medicamentos

1. Toda documentación relativa a un medicamento que se comunique en el marco de su promoción ante las personas facultadas para prescribirlo, administrarlo o dispensarlo deberá incluir al menos las informaciones contempladas en el artículo 180, apartado 1, y precisar la fecha en la que dicha documentación se haya elaborado y revisado por última vez.

2. Todas las informaciones contenidas en la documentación contemplada en el apartado 1 deberán ser exactas, actuales, comprobables y lo suficientemente completas como para permitir que el destinatario se haga una idea propia del valor terapéutico del medicamento.

3. Las citas, cuadros y otras ilustraciones que se extraigan de revistas médicas o de obras científicas y que se utilicen en la documentación contemplada en el apartado 1 deberán reproducirse fielmente, precisando con exactitud su fuente.

Artículo 182

Obligaciones relacionadas con los visitadores médicos

1. Los visitadores médicos deberán ser formados de manera adecuada por la empresa que los emplee y poseer conocimientos científicos suficientes para dar indicaciones precisas y lo más completas posible sobre los medicamentos que promocionen. La información facilitada por los visitadores médicos se ajustará a lo dispuesto en el artículo 176.

2. En cada visita, los visitadores médicos deberán proporcionar a la persona visitada o tener a su disposición, para cada medicamento que presenten, el resumen de las características del producto, complementado, si lo permite la legislación del Estado miembro, con las informaciones sobre el precio y las condiciones de reembolso citadas en el artículo 180, apartado 1, párrafo segundo.

3. Los visitadores médicos deberán notificar al servicio científico citado en el artículo 187, apartado 1, todas las informaciones relativas a la utilización de los medicamentos de cuya promoción se ocupen, indicando especialmente las reacciones adversas que las personas visitadas les comuniquen.

Artículo 183

Promoción de medicamentos

1. Queda prohibido otorgar, ofrecer o prometer a las personas facultadas para prescribir o dispensar medicamentos y en el marco de la promoción de estos ante dichas personas, regalos, ventajas pecuniarias o ventajas en especie~~, con excepción de aquellas que tengan un valor insignificante y sean relevantes para la práctica de la medicina o la farmacia~~. **[Enm. 295]**

2. La hospitalidad ofrecida en los eventos para la promoción de las ventas deberá limitarse siempre estrictamente al objetivo principal del acto y no podrá extenderse a personas que no sean personas facultadas para prescribir o dispensar medicamentos.

3. Las personas facultadas para prescribir o dispensar medicamentos no podrán solicitar o aceptar ninguno de los incentivos prohibidos en virtud del apartado 1 o contrarios a lo dispuesto en el apartado 2.

4. Las medidas o las prácticas comerciales existentes en los Estados miembros en materia de precios, de márgenes y de descuentos no se verán afectadas por las normas establecidas en los apartados 1, 2 y 3.

Artículo 184

Hospitalidad ofrecida en actos científicos

Las disposiciones del artículo 183, apartado 1, no supondrán un obstáculo para la hospitalidad ofrecida, directa o indirectamente, en el marco de eventos de carácter exclusivamente profesional y científico. Dicha hospitalidad deberá limitarse estrictamente al objetivo científico principal del evento. No debe extenderse a personas que no sean personas facultadas para prescribir o dispensar medicamentos.

Artículo 185

Suministro de muestras de medicamentos

1. En casos excepcionales podrán ofrecerse muestras gratuitas de medicamentos exclusivamente a las personas facultadas para prescribirlos y se hará en las condiciones siguientes:

a) un número limitado de muestras para cada medicamento por año y persona facultada para la prescripción;

b) todo suministro de muestras deberá responder a una petición formulada por escrito, fechada y firmada, que procede de personas facultadas para prescribir o dispensar medicamentos;

c) las personas facultadas para suministrar muestras deberán mantener un sistema adecuado de control y de responsabilidad;

d) las muestras no deberán ser más grandes que la presentación más pequeña del medicamento comercializado;

e) cada muestra deberá llevar la mención «Muestra médica gratuita. Prohibida su venta», o cualquier otra indicación de significado análogo;

f) cada muestra deberá ir acompañada de un ejemplar del resumen de las características del producto;

g) no podrán suministrarse muestras de medicamentos que contengan sustancias clasificadas como ***antibióticas,*** psicotrópicas o estupefacientes en el sentido de los convenios internacionales. **[Enm. 296]**

2. Con carácter excepcional, también podrán suministrarse muestras gratuitas de medicamentos no sujetos a receta médica a las personas facultadas para dispensarlos, en las condiciones establecidas en el apartado 1.

3. Los Estados miembros podrán imponer mayores restricciones a la distribución de muestras de determinados medicamentos.

Artículo 186

Aplicación de las disposiciones en materia de publicidad por parte de los Estados miembros

1. Los Estados miembros velarán por la existencia de medios adecuados y eficaces que permitan controlar la publicidad de los medicamentos. ***Al menos para la publicidad destinada al público en general,*** estos medios~~, que podrán basarse~~ ***se basarán*** en un sistema de control previo~~,~~ ***y*** deberán incluir en cualquier caso disposiciones legales con arreglo a las cuales las personas u organizaciones que tengan, según la legislación interna, un interés legítimo en la prohibición de una publicidad incompatible con el presente capítulo puedan interponer una acción judicial contra esta publicidad, o plantear el caso de dicha publicidad ante la autoridad competente del Estado miembro para decidir sobre las reclamaciones o para iniciar las correspondientes diligencias judiciales. **[Enm. 297]**

2. En el marco de las disposiciones legales a que se refiere el apartado 1, los Estados miembros conferirán a los órganos jurisdiccionales o a las autoridades competentes de los Estados miembros competencias que les faculten, en el caso de que estos estimen que dichas medidas son necesarias habida cuenta de todos los intereses en juego y, en particular, del interés público:

a) a ordenar el cese de una publicidad engañosa o a emprender las acciones pertinentes con vistas a ordenar el cese de dicha publicidad; o

b) a prohibir tal publicidad o a emprender las acciones pertinentes con vistas a ordenar la prohibición de la publicidad engañosa cuando esta no haya sido todavía difundida, pero su difusión sea inminente.

Los Estados miembros conferirán a los órganos jurisdiccionales o a las autoridades competentes de los Estados miembros las facultades a que se refiere el párrafo primero, letras a) y b), incluso en ausencia de prueba de una pérdida o de un perjuicio real, o de una intención o negligencia por parte del anunciante.

3. Los Estados miembros dispondrán que las medidas a que se refiere el apartado 2 puedan ser adoptadas en el marco de un procedimiento acelerado, bien con efecto provisional, o con efecto definitivo.

Corresponderá a cada Estado miembro determinar cuál de las dos opciones establecidas en el párrafo primero será la que se adopte.

4. Los Estados miembros podrán otorgar a los órganos jurisdiccionales o a las autoridades competentes de los Estados miembros competencias que les faculten, con vistas a eliminar los efectos persistentes de una publicidad engañosa cuyo cese haya sido ordenado por una decisión definitiva:

a) a exigir la publicación de dicha decisión total o parcialmente en la forma que juzguen adecuada;

b) a exigir, además, la publicación de un comunicado rectificativo.

4 bis. Los Estados miembros crearán y mantendrán un registro nacional de transparencia con respecto a las transferencias de valor relacionadas con las actividades publicitarias a que se refieren los artículos 175, 177, 180 y 182 a 185 que vayan dirigidas a personas facultadas para prescribir medicamentos. La Comisión publicará en su sitio web una lista que se remitirá a todos los registros nacionales. **[Enm. 298]**

4 ter. Los registros nacionales a que se refiere el apartado 4 bis del presente artículo incluirán como mínimo la información siguiente:

a) el nombre del titular de la autorización de comercialización;

b) el nombre de las personas facultadas para prescribir medicamentos;

c) el medicamento de que se trate;

d) el tipo de actividad publicitaria de las contempladas en el artículo 175, apartado 1, párrafo segundo, letras b) a g), y el artículo 184;

e) el valor monetario. **[Enm. 299]**

4c. Los titulares de autorizaciones de comercialización utilizarán el registro nacional de transparencia mencionado en el apartado 4 bis para presentar la información a que se refiere el apartado 4 ter con respecto a cada persona facultada para prescribir medicamentos en el Estado miembro en el que se desarrolle dicha actividad. **[Enm. 300]**

5. Los apartados 1 a 4 ***quater*** no excluirán el control voluntario de la publicidad de medicamentos por parte de organismos de autorregulación ~~y el recurso a tales organismos, si ante ellos pueden seguirse procedimientos, con independencia de los procedimientos judiciales o administrativos contemplados en el apartado 1~~. **[Enm. 301]**

Artículo 187

Aplicación de las disposiciones en materia de publicidad por el titular de la autorización de comercialización

1. Los titulares de una autorización de comercialización deberán crear dentro de su empresa o entidad sin ánimo de lucro un servicio científico encargado de la información relativa a los medicamentos que pongan en el mercado.

2. El titular de la autorización de comercialización:

a) mantendrá a disposición de las autoridades competentes de los Estados miembros o de los órganos encargados del control de la publicidad de los medicamentos, o bien les remitirá un ejemplo de toda publicidad emitida por su empresa o entidad sin ánimo de lucro, junto con una ficha en la que se indiquen los destinatarios, el modo de difusión y la fecha de la primera difusión;

b) se asegurará de que la publicidad de medicamentos que realice su empresa o entidad sin ánimo de lucro se ajuste a los requisitos del presente capítulo;

c) verificará que los visitadores médicos empleados por su empresa o entidad sin ánimo de lucro reciben la formación adecuada y respetan las obligaciones que les incumben en virtud del artículo 182, apartados 2 y 3;

d) proporcionará a las autoridades competentes de los Estados miembros o a los órganos encargados del control de la publicidad de los medicamentos la información y la ayuda que estos requieran en el ejercicio de sus competencias;

d bis) notificará las actividades en los registros nacionales, con arreglo a lo dispuesto en el artículo 186, apartado 4 quater; **[Enm. 302]**

e) velará por que las decisiones adoptadas por las autoridades competentes de los Estados miembros u órganos encargados del control de la publicidad de los medicamentos se respeten inmediata e íntegramente.

3. Los Estados miembros no prohibirán la copromoción de un mismo medicamento por parte de los titulares de una autorización de comercialización y de una o varias empresas designadas por ellos.

Capítulo XIV

Supervisión y controles

Sección 1

Supervisión

Artículo 188

Sistema de supervisión e inspecciones

1. La autoridad competente del Estado miembro de que se trate garantizará, en cooperación con la Agencia y, cuando proceda, con otros Estados miembros, el cumplimiento de las normas de la presente Directiva, a saber, los principios de las prácticas correctas de fabricación y de las prácticas correctas de distribución a que se refieren los artículos 160 y 161.

A efectos del párrafo primero, la autoridad competente del Estado miembro dispondrá de un sistema de supervisión que incluirá las siguientes medidas:

a) inspecciones in situ con o sin previo aviso, según proceda;

b) inspecciones a distancia, cuando esté justificado;

c) medidas de control del cumplimiento;

d) el seguimiento efectivo de las medidas a que se refieren las letras a), b) y c).

2. Las autoridades competentes del Estado miembro de que se trate y la Agencia intercambiarán información sobre las inspecciones a que se refiere el apartado 1, párrafo segundo, letras a) y b), previstas o que se hayan llevado a cabo, y cooperarán en su coordinación.

3. La autoridad competente del Estado miembro velará por que las medidas a que se refiere el apartado 1, párrafo segundo, sean aplicadas por los representantes oficiales de la autoridad competente del Estado miembro:

a) con una frecuencia adecuada en función del riesgo, en los locales o sobre las actividades de los fabricantes de medicamentos situados en la Unión o en terceros países, incluidas, en su caso, las sedes centrales o descentralizadas, y en los locales o sobre las actividades de los distribuidores mayoristas de medicamentos situados en la Unión;

b) con una frecuencia adecuada en función del riesgo, en los locales o sobre las actividades de los fabricantes de sustancias activas situados en la Unión o en terceros países y en los locales o sobre las actividades de los importadores o distribuidores de sustancias activas situados en la Unión.

4. Para determinar la frecuencia adecuada en función del riesgo a que se refiere el apartado 3, letra b), la autoridad competente del Estado miembro podrá:

a) basarse en informes de inspección de autoridades reguladoras de confianza no pertenecientes a la Unión;

b) tener en cuenta si el fabricante de la sustancia activa está situado en un tercer país que figure en la lista contemplada en el artículo 159, apartado 2.

5. Cuando la autoridad competente del Estado miembro lo considere necesario, en particular cuando existan motivos para sospechar el incumplimiento de las normas de la presente Directiva, incluidos los principios de las prácticas correctas de fabricación y de las prácticas correctas de distribución a que se refieren los artículos 160 y 161, ***o basados en una evaluación del riesgo,*** podrá hacer que sus representantes oficiales tomen las medidas a que se refiere el apartado 1, párrafo segundo, en los locales o sobre las actividades de: **[Enm. 303]**

a) los fabricantes o importadores de medicamentos que soliciten una autorización de importación para la fabricación o los distribuidores mayoristas que soliciten una autorización de distribución al por mayor;

b) los fabricantes de sustancias activas que soliciten un registro o los centros de fabricación que soliciten un registro como sedes descentralizadas;

c) los titulares de una autorización de comercialización;

d) los distribuidores de medicamentos o ***los fabricantes o distribuidores de*** sustancias activas situados en terceros países; **[Enm. 304]**

e) los fabricantes de excipientes, excipientes funcionales, materiales de partida o productos intermedios situados en su territorio o en un tercer país;

f) los importadores de excipientes, excipientes funcionales, materiales de partida o productos intermedios situados en su territorio;

g) las personas que se dediquen a la intermediación de medicamentos situados en su territorio.

5 bis. La Agencia elaborará directrices sobre el uso de la base de datos de la Unión. **[Enm. 305]**

6. Las medidas a que se refiere el apartado 1, párrafo segundo, también podrán tomarse a petición de una autoridad competente de un Estado miembro, de la Comisión o de la Agencia en la Unión o en terceros países o, en su caso, solicitando a un laboratorio oficial de control de medicamentos o a un laboratorio que dicho Estado miembro haya designado a tal efecto que realicen ensayos con muestras.

7. Cada Estado miembro velará por que los representantes oficiales de sus autoridades competentes estén facultados y obligados a llevar a cabo una o varias de las actividades siguientes:

a) inspeccionar los establecimientos de fabricación o de comercialización de los fabricantes de medicamentos, sustancias activas o excipientes, así como los laboratorios contratados por el titular de la autorización de fabricación para efectuar verificaciones y controles en virtud del artículo 8;

b) tomar muestras durante una inspección o solicitar muestras en el marco de las medidas mencionadas en el párrafo segundo del apartado 1, incluidos los materiales o reactivos esenciales de ensayo necesarios, con vistas a la realización de ensayos independientes por parte de un laboratorio oficial de control de medicamentos o de un laboratorio que los Estados miembros hayan designado a tal efecto;

c) inspeccionar los locales, archivos, documentos y el archivo maestro del sistema de farmacovigilancia del titular de la autorización de comercialización o de cualquier empresa contratada por dicho titular para realizar las actividades descritas en el capítulo IX.

8. Las inspecciones a que se refiere el apartado 1, párrafo segundo, letras a) y b), se llevarán a cabo de conformidad con los principios a que se refiere el artículo 190.

9. Después de cada inspección realizada de conformidad con los apartados 3 y 5, la autoridad competente del Estado miembro de que se trate emitirá un informe sobre la conformidad de las actividades de fabricación inspeccionadas con las prácticas correctas de fabricación y las prácticas correctas de distribución a que se refieren los artículos 160 y 161, según proceda.

10. La autoridad competente del Estado miembro cuyos representantes oficiales hayan llevado a cabo inspecciones de conformidad con los apartados 3 y 5 compartirá su proyecto de informe con la entidad inspeccionada.

11. Antes de adoptar el informe, la autoridad competente del Estado miembro ofrecerá a la entidad inspeccionada la oportunidad de presentar sus observaciones.

12. Sin perjuicio de los posibles acuerdos que pudieran haber celebrado la Unión y un tercer país, un Estado miembro, la Comisión o la Agencia podrán solicitar a un fabricante de un medicamento o de una sustancia activa establecido en un tercer país que se someta a las inspecciones previstas en el presente artículo.

13. En el plazo de noventa días a partir de la conclusión de una inspección realizada de conformidad con los apartados 3 y 5, la autoridad competente del Estado miembro de que se trate expedirá a la entidad inspeccionada un certificado de conformidad de las prácticas correctas de fabricación o de las prácticas correctas de distribución si el resultado de la inspección demuestra que la entidad inspeccionada cumple los principios de las prácticas correctas de fabricación o de las prácticas correctas de distribución a que se refieren los artículos 160 y 161.

14. Si el resultado de la inspección realizada de conformidad con los apartados 3, 4 y 5 muestra que la entidad inspeccionada no cumple los principios de las prácticas correctas de fabricación o de las prácticas correctas de distribución a que se refieren los artículos 160 y 161, la autoridad competente del Estado miembro de que se trate emitirá una declaración de incumplimiento.

15. La autoridad competente del Estado miembro consignará los certificados de prácticas correctas de fabricación o de prácticas correctas de distribución en la base de datos pertinente de la Unión administrada por la Agencia en nombre de la Unión. De conformidad con el artículo 157, la autoridad competente de los Estados miembros consignará también en dicha base de datos información relativa al registro de importadores, fabricantes y distribuidores de sustancias activas y sedes descentralizadas que lleven a cabo actividades de fabricación descentralizadas, incluido el enlace de su base de datos a la autorización de fabricación de la sede central.

16. Si tras la inspección realizada de conformidad con el apartado 5 se llega a la conclusión de que la entidad inspeccionada incumple los requisitos legales o los principios de las prácticas correctas de fabricación o de las prácticas correctas de distribución establecidos en los artículos 160 y 161, esta información se introducirá en la base de datos de la Unión a que se refiere el apartado 15.

17. Si el resultado de la actividad realizada de conformidad con el apartado 7, letra c), es que el titular de la autorización de comercialización no ha respetado el sistema de farmacovigilancia descrito en el archivo maestro del sistema de farmacovigilancia ni lo dispuesto en el capítulo IX, la autoridad competente del Estado miembro en cuestión comunicará dichos incumplimientos al titular de la autorización de comercialización y le ofrecerá la oportunidad de presentar sus observaciones.

En tal caso, el Estado miembro afectado deberá informar de ello a los demás Estados miembros, a la Agencia y a la Comisión.

Cuando proceda, el Estado miembro afectado tomará las medidas necesarias para garantizar que el titular de la autorización de comercialización esté sujeto a sanciones eficaces, proporcionadas y disuasorias, tal como se establece en el artículo 206.

Artículo 189

Cooperación en materia de inspecciones

1. A petición de una o varias autoridades competentes, las inspecciones a que se refiere el artículo 188, apartados 3 y 5, podrán ser realizadas por representantes oficiales de más de un Estado miembro, junto con los inspectores de la Agencia, de conformidad con el artículo 52, apartado 2, letra a), del [Reglamento (CE) n.º 726/2004 revisado] («la inspección conjunta»).

La autoridad competente del Estado miembro que reciba una solicitud de inspección conjunta hará todos los esfuerzos razonables por aceptarla, y la coordinará y apoyará, siempre que:

a) se demuestre, o haya motivos razonables para sospechar, que las actividades realizadas en el territorio del Estado miembro que recibe la solicitud suponen un riesgo para la seguridad y la calidad en el Estado miembro de la autoridad competente que solicita la inspección conjunta;

b) las autoridades competentes del Estado miembro que solicita la inspección conjunta requieran conocimientos técnicos especializados disponibles en el Estado miembro que recibe la solicitud de inspección conjunta;

c) la autoridad competente del Estado miembro que recibe la solicitud esté de acuerdo en que existen otros motivos razonables, como la formación de inspectores o el intercambio de buenas prácticas, para llevar a cabo una inspección conjunta.

2. Antes de la inspección conjunta, las autoridades competentes que participen en ella celebrarán un acuerdo que defina, como mínimo, lo siguiente:

a) el alcance y el objetivo de la inspección conjunta;

b) las funciones de los inspectores participantes durante y después de la inspección, incluida la designación de una autoridad que la lidere;

c) las competencias y responsabilidades de cada una de las autoridades competentes.

3. Las autoridades competentes que participen en la inspección conjunta se comprometerán en dicho acuerdo a aceptar conjuntamente los resultados de la inspección.

4. Cuando la inspección conjunta se lleve a cabo en uno de los Estados miembros, la autoridad competente que lleve a cabo la inspección conjunta velará por que esta se lleve a cabo de conformidad con la legislación nacional del Estado miembro en el que tenga lugar la inspección conjunta.

5. Los Estados miembros podrán establecer programas de inspección conjunta para facilitar las inspecciones conjuntas rutinarias. Los Estados miembros podrán gestionar dichos programas en virtud de un acuerdo, tal como se contempla en los apartados 2 y 3.

6. La autoridad competente de un Estado miembro podrá solicitar a otra autoridad competente que asuma una de las inspecciones a que se refiere el artículo 188, apartados 3 y 5.

7. La otra autoridad competente del Estado miembro comunicará a la autoridad competente solicitante si acepta la solicitud de llevar a cabo la inspección en un plazo de diez días. Cuando acepte, será responsable, como autoridad competente, de llevar a cabo las inspecciones con arreglo a la presente sección.

8. A efectos del apartado 6, y cuando se acepte la solicitud, la autoridad competente solicitante presentará a su debido tiempo la información pertinente necesaria para llevar a cabo la inspección a la autoridad competente del Estado miembro que haya aceptado la solicitud.

Artículo 190

Directrices de inspección

1. La Comisión podrá adoptar actos de ejecución para establecer los principios aplicables a:

a) el sistema de supervisión a que se refiere el artículo 188, apartado 1;

b) las inspecciones conjuntas a que se refiere el artículo 189, apartado 1;

c) el intercambio de información y la cooperación en la coordinación de las inspecciones en el sistema de supervisión entre los Estados miembros y la Agencia; y

d) las autoridades reguladoras de confianza no pertenecientes a la Unión.

Los actos de ejecución a que se refiere el párrafo primero se adoptarán de conformidad con el procedimiento a que se refiere el artículo 214, apartado 2.

2. Los Estados miembros establecerán, en cooperación con la Agencia, la forma y el contenido de la autorización de fabricación mencionada en el artículo 142, apartado 1, y de la autorización de distribución al por mayor mencionada en el artículo 163, apartado 1, del informe mencionado en el artículo 188, así como de los certificados de prácticas correctas de fabricación y de los certificados de prácticas correctas de distribución mencionados en el artículo 188, apartado 13.

Sección 2

Controles

Artículo 191

Controles de los medicamentos

Los Estados miembros adoptarán todas las disposiciones adecuadas para que el titular de la autorización de comercialización de un medicamento y, en su caso, el titular de la autorización de fabricación presenten pruebas de la realización de los controles realizados sobre el medicamento o sobre los ingredientes, y los controles que se lleven a cabo en una fase intermedia del proceso de fabricación, según los métodos establecidos en el anexo I.

Artículo 192

Presentación de informes de control de medicamentos inmunológicos

A efectos de la aplicación del artículo 191, los Estados miembros podrán exigir a los fabricantes de productos inmunológicos que presenten a una autoridad competente de los Estados miembros copias de todos los informes de control firmados por la persona cualificada con arreglo al artículo 153.

Artículo 193

Control de lotes de un medicamento específico por parte de los Estados miembros

1. Cuando lo considere necesario para el interés de la salud pública, un Estado miembro podrá exigir que el titular de la autorización de comercialización de:

a) vacunas vivas,

b) medicamentos inmunológicos utilizados para la inmunización primaria de niños o de otros grupos de riesgo,

c) medicamentos inmunológicos utilizados en programas de inmunización de salud pública, o

d) medicamentos inmunológicos nuevos o fabricados con técnicas nuevas o modificadas, o que presenten un carácter de novedad para un fabricante determinado, y ello durante un período transitorio fijado normalmente en la autorización de comercialización,

someta al control de un laboratorio oficial de control de medicamentos o un laboratorio designado por un Estado miembro a tal efecto muestras de cada lote del producto a granel o medicamento, antes de su comercialización, a menos que la autoridad competente de otro Estado miembro haya examinado ya el lote en cuestión y lo haya declarado conforme a las especificaciones aprobadas. En tal caso, se reconocerá directamente la declaración de conformidad expedida por otros Estados miembros. Los Estados miembros se encargarán de que dicho examen se realice en el plazo de treinta días a partir de la recepción de las muestras.

2. Cuando, por razones de salud pública, la legislación de un Estado miembro lo prevea, las autoridades competentes de un Estado miembro podrán exigir al titular de la autorización de comercialización de medicamentos derivados de sangre o plasma humanos la presentación ante las autoridades competentes de muestras de cada uno de los lotes del producto a granel o el medicamento para su examen por un laboratorio oficial de control de medicamentos o un laboratorio designado por un Estado miembro a tal efecto antes de la puesta en circulación, a no ser que las autoridades competentes de otro Estado miembro hayan examinado previamente el lote correspondiente y hayan declarado que cumple las especificaciones aprobadas. ***En tal caso, se reconocerá la declaración de conformidad expedida por otros Estados miembros.*** Los Estados miembros se encargarán de que dicho examen se realice en el plazo de sesenta días a partir de la recepción de las muestras. **[Enm. 306]**

Artículo 194

Procedimientos para la preparación de medicamentos derivados de ~~sangre o plasma humanos~~***sustancias de origen humano*** **[Enm. 307]**

1. Los Estados miembros se encargarán de que los procedimientos de fabricación seguidos para elaborar un medicamento derivado de ~~sangre o plasma humanos~~***sustancias de origen humano*** estén validados adecuadamente, proporcionen homogeneidad entre lotes y garanticen, en la medida en que lo permita el estado de la técnica, la ausencia de ***riesgos relevantes para la salud humana, entre ellos la*** contaminación ~~vírica específica~~. **[Enm. 308]**

2. Para ello, el fabricante deberá comunicar a las autoridades competentes de los Estados miembros ~~el método~~***los métodos*** que utiliza para ~~reducir o eliminar los virus patógenos que puedan transmitirse mediante medicamentos derivados de sangre o plasma humanos~~***garantizar la calidad y seguridad de las sustancias de origen humano, tal como se establecen en el Reglamento (UE) 2024/1938***. Las autoridades competentes del Estado miembro podrán enviar muestras del producto a granel o del medicamento para su estudio por un laboratorio estatal o un laboratorio designado a tal efecto, bien durante el examen de la solicitud con arreglo al artículo 29, bien después de que se haya concedido una autorización de comercialización. **[Enm. 309]**

Capítulo XV

Restricciones de las autorizaciones de comercialización

Artículo 195

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

1. Las autoridades competentes de los Estados miembros o, en el caso de una autorización de comercialización centralizada, la Comisión suspenderán, revocarán o modificarán una autorización de comercialización cuando se considere que el medicamento es nocivo, que carece de eficacia terapéutica, que la relación beneficio-riesgo no es favorable o que no se ajusta a la composición cualitativa y cuantitativa declarada. La carencia de eficacia terapéutica se valorará cuando se llegue a la conclusión de que no se pueden obtener resultados terapéuticos del medicamento.

2. Las autoridades competentes de los Estados miembros o, en el caso de una autorización de comercialización centralizada, la Comisión podrán suspender, revocar o modificar una autorización de comercialización cuando se detecte un riesgo grave para el medio ambiente o la salud pública y el titular de la autorización de comercialización no lo haya tenido en cuenta de forma suficiente ***y si los riesgos no pueden mitigarse concediendo las condiciones especificadas en el artículo 44, apartado 1, párrafo primero, letra h), o en el artículo 87, apartado 1, párrafo primero, letra c), tras la decisión de suspensión o modificación. Toda decisión de esa índole tendrá en cuenta los beneficios clínicos del medicamento y las necesidades de los pacientes, incluidos los tratamientos alternativos disponibles.*** **[Enm. 310]**

3. Una autorización de comercialización también podrá ser suspendida, revocada o modificada cuando los datos presentados con arreglo al artículo 6, a los artículos 9 a 14 o a los anexos I a V sean incorrectos o no se hayan modificado con arreglo al artículo 90, cuando no se hayan cumplido las condiciones contempladas en los artículos 44, 45 y 87 o cuando no se hayan llevado a cabo los controles contemplados en el artículo 191.

4. El apartado 2 también se aplicará cuando la fabricación del medicamento no sea conforme con los requisitos establecidos en el anexo I, o cuando los controles no se lleven a cabo de conformidad con los métodos de control descritos en el anexo I.

5. Las autoridades competentes del Estado miembro o, en el caso de una autorización de comercialización centralizada, la Comisión suspenderán o revocarán la autorización de comercialización para una categoría de preparados o para todo el conjunto de estos cuando alguna de las exigencias previstas en el artículo 143 no fuera observada.

Artículo 196

Prohibición de suministro o retirada del mercado de un medicamento

1. Sin perjuicio de las medidas previstas en el artículo 195, las autoridades competentes de los Estados miembros y, en caso de autorización de comercialización centralizada, la Comisión adoptarán todas las disposiciones adecuadas para que se prohíba la dispensación del medicamento y se lo retire del mercado cuando se considere que:

a) el medicamento es nocivo;

b) el medicamento carece de efecto terapéutico;

c) la relación beneficio-riesgo no es favorable;

d) el medicamento no tiene la composición cualitativa y cuantitativa declarada;

e) no se han efectuado los controles del medicamento o de sus componentes y los controles intermedios de la fabricación, o no se ha observado cualquier otra exigencia u obligación relativa a la concesión de la autorización de fabricación; o

f) se ha detectado un riesgo grave para el medio ambiente o para la salud pública a través del medio ambiente y el titular de la autorización de comercialización no lo ha tenido en cuenta de forma suficiente ***mediante la concesión de las condiciones especificadas en el artículo 44, apartado 1, párrafo primero, letra h) o en el artículo 87, apartado 1, párrafo primero, letra c); toda decisión de esa índole tendrá en cuenta los beneficios clínicos del medicamento y las necesidades de los pacientes, incluidos los tratamientos alternativos disponibles***. **[Enm. 311]**

2. La autoridad competente del Estado miembro o, en el caso de una autorización de comercialización centralizada, la Comisión podrá limitar la prohibición de dispensación y la retirada del mercado a los únicos lotes de fabricación que fueran objeto de discusión.

3. La autoridad competente del Estado miembro o, en el caso de una autorización de comercialización centralizada, la Comisión podrá, en el caso de un medicamento cuyo suministro haya sido prohibido o que haya sido retirado del mercado conforme a los apartados 1 y 2, en circunstancias excepcionales durante un período transitorio, permitir que el medicamento se suministre a pacientes que ya estén siendo tratados con dicho medicamento.

Artículo 197

Sospechas de medicamentos falsificados y sospechas de medicamentos con defectos de calidad

1. Los Estados miembros dispondrán de un sistema destinado a evitar que lleguen al paciente medicamentos que se sospecha representan un peligro para la salud.

2. El sistema a que se refiere el apartado 1 abarcará la recepción y la gestión de las notificaciones de sospechas de medicamentos falsificados y de sospechas de medicamentos con defectos de calidad. El sistema también abarcará las recuperaciones de medicamentos efectuadas por los titulares de una autorización de comercialización o las retiradas de medicamentos del mercado ordenadas por las autoridades competentes de los Estados miembros o, en el caso de una autorización de comercialización centralizada, por la Comisión de todos los agentes pertinentes de la cadena de suministro, tanto dentro como fuera del horario laboral normal. El sistema también permitirá que se recuperen, de ser necesario con la ayuda de los profesionales de la salud, los medicamentos que los pacientes ya hayan recibido.

3. Si se sospecha que el medicamento en cuestión presenta un riesgo grave para la salud pública, la autoridad competente del Estado miembro en que se identificó por primera vez dicho medicamento transmitirá, sin demora indebida, una notificación de alerta rápida a todos los Estados miembros y a todos los agentes de la cadena de suministro en dicho Estado miembro. En caso de que se considere que estos medicamentos han llegado hasta los pacientes, en un plazo de veinticuatro horas se publicarán anuncios públicos urgentes para recuperar dichos medicamentos de los pacientes. Estos anuncios facilitarán información suficiente sobre los defectos de calidad o la falsificación sospechados y de los riesgos que implican.

Artículo 198

Suspensión o revocación de la autorización de fabricación

La autoridad competente del Estado miembro, además de las medidas previstas en el artículo 196, podrá suspender la fabricación o importación de medicamentos procedentes de terceros países, o bien suspender o retirar la autorización de fabricación, para una categoría de preparados o para el conjunto de estos en caso de incumplimiento de los artículos 144, 147, 153 y 191.

Artículo 199

Denegación, suspensión o revocación dentro de los límites de la Directiva

1. La autorización de comercialización de un medicamento solo podrá denegarse, suspenderse o retirarse por alguna de las causas que se enumeran en la presente Directiva.

2. Toda decisión de suspensión de fabricación o de importación de medicamentos procedentes de terceros países, así como de prohibición de venta y de retirada de un medicamento del mercado, solo podrá tomarse por las razones enumeradas en el artículo 195, apartado 5, y el artículo 196.

Capítulo XVI

Disposiciones generales

Artículo 200

Autoridades competentes de los Estados miembros

1. Los Estados miembros designarán a las autoridades competentes para llevar a cabo las tareas previstas en la presente Directiva.

2. Los Estados miembros velarán por que se disponga de los recursos financieros adecuados a fin de proporcionar el personal y demás recursos***, incluida la infraestructura digital pertinente, que resulten*** necesarios para que las autoridades competentes lleven a cabo las actividades requeridas por la presente Directiva y el [Reglamento (CE) n.º 726/2004 revisado]. **[Enm. 312]**

3. Las autoridades competentes de los Estados miembros cooperarán entre sí y con la Agencia y la Comisión en el desempeño de sus funciones con arreglo a la presente Directiva y al [Reglamento (CE) n.º 726/2004 revisado] para garantizar la correcta aplicación y el debido cumplimiento. Las autoridades competentes de los Estados miembros se comunicarán toda la información necesaria.

4. La autoridad competente del Estado miembro podrá tratar datos sanitarios personales procedentes de fuentes distintas de los estudios clínicos***, incluidos datos de la vida real,*** para apoyar sus tareas de salud pública y, en particular, la evaluación y el seguimiento de los medicamentos, con el fin de mejorar la solidez de la evaluación científica o verificar las declaraciones del solicitante o del titular de la autorización de comercialización. **[Enm. 313]**

El tratamiento de datos personales en virtud de la presente Directiva estará sujeto a los Reglamentos (UE) 2016/679 y (UE) 2018/1725, según proceda.

Artículo 201

Cooperación con otras autoridades

1. Al aplicar la presente Directiva, los Estados miembros velarán por que, cuando surjan dudas sobre la situación reglamentaria de un medicamento en lo que respecta a su relación con las sustancias de origen humano a que se refiere el Reglamento (UE) n.º [Reglamento sobre SoHO], las autoridades competentes de los Estados miembros consulten a ***la Agencia y a*** las autoridades pertinentes establecidas en virtud de dicho Reglamento. **[Enm. 314]**

2. Los Estados miembros, en aplicación de la presente Directiva, adoptarán las medidas necesarias para garantizar la cooperación entre las autoridades competentes responsables de los medicamentos y las autoridades aduaneras.

2 bis. Para mejorar la seguridad normativa y la cooperación intersectorial, la Comisión organizará, cuando sea necesario, reuniones conjuntas entre la Agencia y los organismos consultivos y reguladores pertinentes establecidos en virtud de otros actos legislativos de la Unión al objeto de evaluar, a efectos de la presente Directiva, las tendencias emergentes y las cuestiones sobre la situación reglamentaria de los medicamentos y llegar a un acuerdo sobre los principios de una situación reglamentaria común. Se harán públicos los resúmenes y las conclusiones de estas reuniones conjuntas, incluidos los dictámenes y las conclusiones de cada uno de los organismos respectivos. **[Enm. 315]**

Artículo 202

Intercambio de información entre Estados miembros sobre las autorizaciones de fabricación o distribución al por mayor de medicamentos

1. Los Estados miembros adoptarán todas las disposiciones adecuadas para que las autoridades competentes de los Estados miembros interesados se comuniquen mutuamente la información adecuada para garantizar la observancia de las exigencias requeridas para las autorizaciones contempladas en los artículos 142 y 163, los certificados a que se refiere el artículo 188, apartado 13, o para las autorizaciones de comercialización.

2. Previa solicitud motivada, los Estados miembros enviarán por medios electrónicos el informe a que se refiere el artículo 188 a las autoridades competentes de otro Estado miembro o a la Agencia.

3. Las conclusiones alcanzadas de conformidad con el artículo 188, apartados 13 o 14, serán válidas en toda la Unión.

4. No obstante, en circunstancias excepcionales, si un Estado miembro, por motivos relacionados con la salud pública, no puede aceptar las conclusiones de la inspección a que se refiere el artículo 188, apartado 1, informará de ello sin demora indebida a la Comisión y a la Agencia. La Agencia informará a los Estados miembros interesados.

5. Cuando se informe a la Comisión de estas discrepancias, esta podrá, previa consulta a los Estados miembros interesados, solicitar al inspector que ha procedido a la primera inspección que efectúe otra nueva; este inspector podrá ir acompañado de dos inspectores de Estados miembros que no sean parte discrepante.

Artículo 203

Información sobre la prohibición de suministro u otras medidas relativas a una autorización de comercialización

1. Cada Estado miembro adoptará todas las disposiciones adecuadas para que se pongan en conocimiento de la Agencia sin demora indebida las decisiones de concesión de una autorización de comercialización, de denegación o revocación de una autorización de comercialización, de anulación de una decisión de denegación o revocación de una autorización de comercialización, de prohibición de suministro o de retirada del mercado, así como los motivos que las justifiquen.

2. Además de la notificación realizada con arreglo al artículo 116 del [Reglamento (CE) n.º 726/2004 revisado], el titular de la autorización de comercialización declarará sin demora indebida si dicha acción notificada se basa en cualquiera de los motivos establecidos en el artículo 195 o en el artículo 196, apartado 1.

3. El titular de la autorización de comercialización también realizará la notificación con arreglo al apartado 2 en los casos en que la acción se emprenda en un tercer país y dicha acción se base en cualquiera de los motivos expuestos en el artículo 195 o en el artículo 196, apartado 1.

4. Asimismo, el titular de la autorización de comercialización notificará a la Agencia cuando la acción a que se refieren los apartados 2 o 3 se base en cualquiera de los motivos expuestos en el artículo 195 o en el artículo 196, apartado 1.

5. La Agencia remitirá las notificaciones recibidas de conformidad con el apartado 4 a todos los Estados miembros sin demora indebida.

6. Los Estados miembros tomarán las medidas necesarias para que se comunique sin demora indebida a la Organización Mundial de la Salud una adecuada información relativa a las acciones emprendidas de conformidad con los apartados 1 y 2 que pudieren afectar a la protección de la salud pública en terceros países, remitiendo una copia a la Agencia.

7. La Agencia publicará cada año una lista de los medicamentos a los que se les haya denegado, revocado o suspendido la autorización de comercialización en la Unión, cuyo suministro se haya prohibido o que se hayan retirado del mercado, incluidos los motivos de tal medida.

Artículo 204

Notificación de las decisiones relativas a las autorizaciones de comercialización

1. Toda decisión de la autoridad competente de un Estado miembro contemplada en la presente Directiva deberá justificarse de forma precisa.

2. Se notificará al interesado indicándole los recursos establecidos por la legislación vigente, así como el plazo en el que el recurso puede presentarse.

3. Las decisiones de conceder o revocar una autorización de comercialización se harán disponibles públicamente.

Artículo 205

Autorización de un medicamento por motivos de salud pública

1. A falta de una autorización de comercialización o de una solicitud pendiente correspondiente a un medicamento autorizado en otro Estado miembro en virtud del capítulo III, un Estado miembro podrá, por razones justificadas de salud pública, autorizar la comercialización de dicho medicamento.

2. Cuando un Estado miembro haga uso de esta posibilidad, adoptará las medidas necesarias para garantizar el cumplimiento de los requisitos de la presente Directiva, en particular los que se establecen en los capítulos IV, VI, IX, XIII y XIV y en el artículo 206. Los Estados miembros podrán decidir que los apartados 1 a 3 del artículo 74 no se apliquen a los medicamentos autorizados con arreglo al apartado 1.

3. Antes de conceder una autorización de comercialización, el Estado miembro:

a) notificará al titular de la autorización de comercialización en el Estado miembro en que el medicamento esté autorizado la propuesta de concesión de una autorización de comercialización con arreglo al presente artículo para el medicamento de que se trate;

b) podrá solicitar a la autoridad competente de dicho Estado una copia del informe de evaluación a que se refiere el artículo 43, apartado 5, y de la autorización de comercialización vigente para el medicamento; en respuesta a esta solicitud, la autoridad competente de dicho Estado facilitará en el plazo de treinta días a partir de la recepción de la solicitud una copia del informe de evaluación y de la autorización de comercialización para dicho medicamento.

4. La Comisión creará un registro público de medicamentos autorizados con arreglo al apartado 1. Los Estados miembros notificarán a la Comisión la autorización o el fin de la autorización de un medicamento con arreglo al apartado 1, indicando el nombre o razón social y el domicilio del titular de la autorización de comercialización. La Comisión modificará el registro de medicamentos conforme a ello y hará público el registro a través de su sitio web.

Artículo 206

Sanciones

1. Los Estados miembros establecerán el régimen de sanciones aplicables en caso de incumplimiento de las disposiciones nacionales aprobadas al amparo de la presente Directiva y adoptarán todas las medidas necesarias para garantizar su ejecución. Las sanciones deberán ser eficaces, proporcionadas y disuasorias. Los Estados miembros notificarán sin demora a la Comisión dicho régimen y dichas medidas, así como cualquier modificación posterior de los mismos a la mayor brevedad.

Estas sanciones no serán inferiores a las aplicables a las infracciones de la legislación nacional de naturaleza e importancia similares.

1 bis. Al determinar el tipo y el montante de las sanciones que habrán de imponerse en caso de infracción, las autoridades competentes de los Estados miembros tendrán debidamente en cuenta todas las circunstancias pertinentes de la infracción en cuestión, además de lo siguiente:

a) la naturaleza, gravedad y alcance de la infracción;

b) el carácter repetitivo o excepcional de la infracción;

c) cuando proceda, el carácter deliberado o negligente de la infracción;

d) toda medida adoptada por el infractor para mitigar o remediar el perjuicio ocasionado;

e) el nivel de cooperación con las autoridades competentes, con el fin de poner remedio a la infracción y de mitigar sus posibles efectos adversos. **[Enm. 316]**

2. El régimen de sanciones a que se refiere el apartado 1, párrafo primero, abordará, entre otros, los aspectos siguientes:

a) la fabricación, distribución, intermediación, importación y exportación de medicamentos falsificados, así como la venta a distancia a la población de medicamentos falsificados;

b) el incumplimiento de las disposiciones de la presente Directiva en materia de fabricación, distribución, importación y exportación de sustancias activas;

c) el incumplimiento de las disposiciones de la presente Directiva en materia de excipientes;

d) el incumplimiento de las disposiciones de la presente Directiva en materia de farmacovigilancia;

e) el incumplimiento de las disposiciones de la presente Directiva en materia de publicidad.

e bis) el incumplimiento de las obligaciones establecidas en el artículo 58 bis, que estará sujeto a la imposición de sanciones económicas efectivas, proporcionadas y disuasorias. **[Enm. 317]**

3. Si procede, las sanciones tendrán en cuenta el riesgo que representa para la salud pública la falsificación de medicamentos.

Artículo 207

Recogida ***y gestión*** de medicamentos no utilizados o caducados **[Enm. 318]**

Los Estados miembros garantizarán la existencia de sistemas adecuados de recogida ***y gestión*** de los medicamentos no utilizados o caducados***, así como la correcta gestión de los medicamentos recogidos sin fugas técnicamente evitables al medio ambiente***. **[Enm. 319]**

1 bis. A más tardar el... [dieciocho meses después de la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva], los Estados miembros elaborarán planes nacionales que incluyan medidas diseñadas para:

a) controlar los índices de eliminación correcta e incorrecta de los medicamentos no utilizados y caducados;

b) informar al público en general sobre los riesgos para el medio ambiente asociados a la eliminación incorrecta de los medicamentos, en particular los que contienen las sustancias a que se refiere el artículo 22, apartado 2;

c) informar a los profesionales de la salud sobre los riesgos para el medio ambiente asociados a la eliminación incorrecta de los medicamentos no utilizados o caducados, en particular los que contienen las sustancias a que se refiere el artículo 22, apartado 2;

d) aumentar el índice de eliminación correcta de los medicamentos no utilizados o caducados, y

e) designar a los agentes públicos o privados, o ambos, responsables de los sistemas de recogida a que se refiere el apartado 1. **[Enm. 320]**

1 ter. Los Estados miembros presentarán los planes nacionales a la Comisión. **[Enm. 321]**

Artículo 208

Declaración de intereses

1. En aras de la independencia y la transparencia, los Estados miembros garantizarán que los agentes de la autoridad competente que estén encargados de conceder las autorizaciones, los autores de los informes y los expertos encargados de la autorización y el control de los medicamentos no tengan intereses financieros ni de otro tipo***, directos o indirectos,*** en la industria farmacéutica que puedan afectar a su imparcialidad ***e independencia***. Estas personas presentarán anualmente una declaración de intereses económicos ***y los actualizarán anualmente y siempre que sea necesario***. ***La declaración deberá facilitarse previa solicitud.*** **[Enm. 322]**

2. Además, los Estados miembros velarán por que la autoridad competente ponga a disposición del público su reglamento interno y el de sus comités***, incluidos sus grupos de trabajo y de expertos***, los órdenes del día de sus reuniones y las actas de sus reuniones, acompañadas estas últimas de las decisiones adoptadas, de los resultados detallados de las votaciones y de los motivos invocados, incluidas las opiniones minoritarias. **[Enm. 323]**

Capítulo XVII

Disposiciones específicas relativas a Chipre, Irlanda, Malta y el Reino Unido en lo que respecta a Irlanda del Norte

Artículo 209

Disposiciones pertinentes para el Reino Unido en lo que respecta a Irlanda del Norte

1. No obstante lo dispuesto en el artículo 5, las autoridades competentes del Reino Unido con respecto a Irlanda del Norte podrán autorizar temporalmente el suministro a pacientes de Irlanda del Norte de un medicamento perteneciente a las categorías contempladas en el artículo 3, apartados 1 y 2, del [Reglamento (CE) n.º 726/2004 revisado], siempre que se cumplan todas las condiciones siguientes:

a) que el medicamento en cuestión disponga de una autorización de comercialización concedida por la autoridad competente del Reino Unido para otras partes del Reino Unido distintas de Irlanda del Norte;

b) que el medicamento en cuestión solo se ponga a disposición de los pacientes o consumidores finales en el territorio de Irlanda del Norte y no se ponga a disposición en ningún Estado miembro.

El período máximo de validez de la autorización temporal será de seis meses.

Sin perjuicio de la validez especificada, la autorización temporal dejará de ser válida si el medicamento en cuestión ha obtenido una autorización de comercialización de conformidad con el artículo 13 del [Reglamento (CE) n.º 726/2004 revisado], o si dicha autorización de comercialización ha sido denegada de conformidad con dicho artículo.

2. No obstante lo dispuesto en el artículo 56, apartado 4, las autoridades competentes del Reino Unido podrán conceder autorizaciones de comercialización con respecto a Irlanda del Norte:

a) a los solicitantes establecidos en otras partes del Reino Unido distintas de Irlanda del Norte;

b) a los titulares de autorizaciones de comercialización establecidos en otras partes del Reino Unido distintas de Irlanda del Norte, de conformidad con el procedimiento de reconocimiento mutuo o descentralizado establecido en el capítulo III, secciones 3 y 4.

Las autoridades competentes del Reino Unido con respecto a Irlanda del Norte podrán prorrogar la vigencia de las autorizaciones de comercialización ya concedidas antes del 20 de abril de 2022 a los titulares de autorizaciones de comercialización establecidos en otras partes del Reino Unido distintas de Irlanda del Norte.

3. No obstante lo dispuesto en el artículo 33, apartados 1, 3 y 4, y en el artículo 35, apartado 1, cuando se presente una solicitud de autorización de comercialización en uno o varios Estados miembros y en el Reino Unido en lo que respecta a Irlanda del Norte, o cuando se presente una solicitud de autorización de comercialización en el Reino Unido con respecto a Irlanda del Norte para un medicamento que ya se esté examinando o ya haya sido autorizado en un Estado miembro, no será necesario que la solicitud relativa al Reino Unido con respecto a Irlanda del Norte se presente con arreglo al capítulo III, secciones 3 y 4, siempre que se cumplan todas las condiciones siguientes:

a) que la autorización de comercialización para el Reino Unido con respecto a Irlanda del Norte sea concedida por la autoridad competente del Reino Unido con respecto a Irlanda del Norte de conformidad con el Derecho de la Unión y que este cumplimiento del Derecho de la Unión esté garantizado durante el período de validez de dicha autorización de comercialización;

b) que los medicamentos autorizados por la autoridad competente del Reino Unido con respecto a Irlanda del Norte se pongan a disposición de los pacientes o consumidores finales únicamente en el territorio de Irlanda del Norte y no se pongan a disposición en ningún Estado miembro.

4. El titular de una autorización de comercialización de un medicamento para el que cual se haya concedido una autorización de comercialización para el Reino Unido con respecto a Irlanda del Norte de conformidad con el capítulo III, secciones 3 y 4, antes del 20 de abril de 2022, podrá retirar la autorización de comercialización para el Reino Unido con respecto a Irlanda del Norte del procedimiento de reconocimiento mutuo o el procedimiento descentralizado y presentar una solicitud de autorización de comercialización para dicho medicamento a las autoridades competentes del Reino Unido con respecto a Irlanda del Norte de conformidad con el apartado 1.

5. Con respecto a las pruebas de control de calidad a que se refiere el artículo 8 realizadas en otras partes del Reino Unido distintas de Irlanda del Norte en relación con medicamentos incluidos en la lista a que se refiere el artículo 211, apartado 9, distintos de los autorizados por la Comisión, las autoridades competentes del Reino Unido con respecto a Irlanda del Norte podrán considerar que existe un caso justificado en el sentido del artículo 8, letra b), sin llevar a cabo una evaluación caso por caso, siempre que:

a) cada lote de los medicamentos en cuestión sea liberado por una persona cualificada en un lugar de la Unión o de Irlanda del Norte o por una persona cualificada en otras partes del Reino Unido distintas de Irlanda del Norte que aplique normas de calidad que sean equivalentes a las establecidas en el artículo 153;

b) el establecimiento designado por el tercero que realice las pruebas para el control de calidad esté supervisado por una autoridad competente del Reino Unido, también mediante la realización de controles sobre el terreno;

c) cuando la liberación del lote sea efectuada por una persona cualificada que resida y realice sus actividades en otras partes del Reino Unido distintas de Irlanda del Norte, el titular de la autorización de fabricación declare que no dispone de una persona cualificada que residiera y realizara sus actividades en la Unión a 20 de abril de 2022.

6. No obstante lo dispuesto en el artículo 142, apartado 1, las autoridades competentes del Reino Unido con respecto a Irlanda del Norte permitirán la importación de medicamentos procedentes de otras partes del Reino Unido distintas de Irlanda del Norte por parte de los titulares de autorizaciones de distribución al por mayor a que se refiere el artículo 163, apartado 1, que no estén en posesión de una autorización de fabricación pertinente, siempre que se cumplan todas las condiciones siguientes:

a) que los medicamentos se hayan sometido a pruebas de control de calidad en la Unión, como prevé el artículo 153, apartado 3, o bien en otras partes del Reino Unido distintas de Irlanda del Norte, de conformidad con el artículo 8, letra b);

b) que los lotes de los medicamentos sean liberados por una persona cualificada en la Unión de conformidad con el artículo 153, apartado 1, o, para los medicamentos autorizados por el Reino Unido con respecto a Irlanda del Norte, en otras partes del Reino Unido distintas de Irlanda del Norte que apliquen normas de calidad equivalentes a las establecidas en el artículo 153, apartado 1;

c) que la autorización de comercialización del medicamento en cuestión haya sido concedida de conformidad con el Derecho de la Unión, por la autoridad competente de un Estado miembro o por la Comisión, o, por lo que se refiere a los medicamentos comercializados en Irlanda del Norte, por la autoridad competente del Reino Unido con respecto a Irlanda del Norte;

d) que los medicamentos solo se pongan a disposición de los pacientes o consumidores finales en el Estado miembro al que se importan dichos medicamentos o, cuando se importen a Irlanda del Norte, solo se pongan a disposición de los pacientes o consumidores finales en Irlanda del Norte;

e) que los medicamentos lleven los dispositivos de seguridad a que se refiere el artículo 67.

7. Para los lotes de medicamentos que se exporten a otras partes del Reino Unido distintas de Irlanda del Norte desde un Estado miembro y posteriormente se importen a Irlanda del Norte, no será necesario efectuar los controles en el momento de la importación a los que se refiere el artículo 153, apartado 1, párrafos primero y segundo, siempre que esos lotes hayan sido sometidos a tales controles en un Estado miembro antes de su exportación a otras partes del Reino Unido distintas de Irlanda del Norte y que vayan acompañados de las actas de control a que se refiere el artículo 153, apartado 1, párrafo tercero.

8. Cuando la autorización de fabricación sea concedida por la autoridad competente del Reino Unido con respecto a Irlanda del Norte, la persona cualificada a que se refiere el artículo 151, apartado 1, podrá residir y operar en otras partes del Reino Unido distintas de Irlanda del Norte. El presente apartado no se aplicará a aquellas situaciones en las que el titular de la autorización de fabricación ya dispusiera de una persona cualificada que residiera y realizara sus actividades en la Unión a 20 de abril de 2022.

9. No obstante lo dispuesto en el artículo 99, apartado 5, cuando la autorización de comercialización sea concedida por la autoridad competente del Reino Unido con respecto a Irlanda del Norte, la persona cualificada a que se refiere el artículo 99, apartado 4, letra a), podrá residir y operar en otras partes del Reino Unido distintas de Irlanda del Norte. El presente apartado no se aplicará a aquellas situaciones en las que el titular de la autorización de comercialización ya disponga de una persona cualificada que residiera y realizara sus actividades en la Unión el 20 de abril de 2022.

10. Las autoridades competentes del Reino Unido con respecto a Irlanda del Norte publicarán en su sitio web una lista de los medicamentos a los que hayan aplicado o tengan intención de aplicar las excepciones establecidas en el presente artículo y velarán por que la lista se actualice y gestione de manera independiente, al menos con periodicidad semestral.

Artículo 210

Funciones reguladoras desempeñadas en el Reino Unido

1. La Comisión supervisará constantemente los cambios en el Reino Unido que puedan afectar al nivel de protección por lo que respecta a las funciones reguladoras mencionadas en el artículo 99, apartado 4, el artículo 151, apartado 3, el artículo 211, apartados 1, 2, 5 y 6, y el artículo 209, apartados 6 y 7, desempeñadas en otras partes del Reino Unido distintas de Irlanda del Norte, teniendo en cuenta, en particular, los siguientes elementos:

a) las normas por las que se rige la concesión de autorizaciones de comercialización, las obligaciones del titular de la autorización de comercialización, la concesión de autorizaciones de fabricación, las obligaciones del titular de la autorización de fabricación, las personas cualificadas y sus obligaciones, las pruebas de control de calidad, la liberación de lotes y la farmacovigilancia establecidas en el Derecho del Reino Unido;

b) si las autoridades competentes del Reino Unido garantizan la aplicación eficaz en su territorio de las normas a las que se refiere la letra a), mediante, entre otras cosas, inspecciones y auditorías de los titulares de autorizaciones de comercialización, titulares de autorizaciones de fabricación y distribuidores mayoristas establecidos en sus territorios, así como mediante controles sobre el terreno en sus instalaciones por lo que respecta al desempeño de las funciones reguladoras a las que hace referencia la letra a).

2. Cuando la Comisión constate que el nivel de protección de la salud pública garantizado por el Reino Unido mediante normas que rigen la producción, la distribución y el uso de medicamentos, así como mediante la aplicación eficaz de dichas normas, ya no equivale sustancialmente al que se garantiza en la Unión, o cuando la Comisión carezca de información suficiente para poder determinar si el Reino Unido garantiza un nivel de protección sustancialmente equivalente, la Comisión informará al Reino Unido mediante notificación por escrito de la constatación y de los motivos detallados en los que se basa.

Durante los seis meses posteriores a la notificación por escrito enviada con arreglo al párrafo primero, la Comisión consultará al Reino Unido con vistas a subsanar la situación que ha dado lugar a dicha notificación por escrito. En casos justificados, la Comisión podrá prorrogar dicho período tres meses más.

3. Si la situación que ha dado lugar a la notificación por escrito formulada con arreglo al apartado 2, párrafo primero, no se subsana dentro del plazo establecido en el apartado 2, párrafo segundo, la Comisión estará facultada para adoptar un acto delegado en el que se modifiquen o completen las disposiciones a las que se refiere el apartado 1 cuya aplicación ha de suspenderse.

4. Cuando se haya adoptado un acto delegado con arreglo al apartado 3, dejarán de aplicarse las disposiciones a las que se refiere la frase introductoria del apartado 1 tal y como se especificará en dicho acto delegado a partir del primer día del mes siguiente a la entrada en vigor del acto delegado.

5. Si se ha subsanado la situación que ha dado lugar a la adopción del acto delegado con arreglo al apartado 3, la Comisión adoptará un acto delegado en el que especificarán las disposiciones suspendidas que han de aplicarse de nuevo. En ese caso, las disposiciones especificadas en el acto delegado adoptado con arreglo al presente apartado volverán a aplicarse a partir del primer día del mes siguiente a la entrada en vigor del acto delegado al que se refiere el presente apartado.

Artículo 211

Disposiciones pertinentes para Chipre, Irlanda y Malta aplicables hasta el 31 de diciembre de 2024

1. No obstante lo dispuesto en el artículo 56, apartado 4, las autorizaciones de comercialización podrán concederse de conformidad con el procedimiento de reconocimiento mutuo o el procedimiento descentralizado establecidos en el capítulo III, secciones 3 y 4, a los titulares de autorizaciones de comercialización establecidos en otras partes del Reino Unido distintas de Irlanda del Norte.

Hasta el 31 de diciembre de 2024, las autorizaciones de comercialización de Chipre, Irlanda y Malta ya concedidas antes del 20 de abril de 2022 podrán ampliarse a los titulares de autorizaciones de comercialización establecidos en otras partes del Reino Unido distintas de Irlanda del Norte.

Las autorizaciones de comercialización concedidas o ampliadas por las autoridades competentes de Chipre, Irlanda o Malta de conformidad con los párrafos primero y segundo dejarán de ser válidas a más tardar el 31 de diciembre de 2026.

2. Con respecto a las pruebas de control de calidad a que se refiere el artículo 8 realizadas en otras partes del Reino Unido distintas de Irlanda del Norte relativas a medicamentos que figuran en la lista a la que se refiere el apartado 9 y que no están autorizados por la Comisión y, hasta el 31 de diciembre de 2024, las autoridades competentes de Chipre, Irlanda y Malta podrán considerar que se trata de un caso justificado en el sentido del artículo 8, letra b), sin necesidad de realizar una evaluación caso por caso, siempre que:

a) cada lote de los medicamentos en cuestión sea liberado por una persona cualificada en un lugar situado en la Unión o en Irlanda del Norte o por una persona cualificada en un emplazamiento situado en otras partes del Reino Unido distintas de Irlanda del Norte que aplique normas de calidad equivalentes a las establecidas en el artículo 153, apartado 1;

b) el establecimiento designado por el tercero que realice las pruebas para el control de calidad esté supervisado por una autoridad competente del Reino Unido, también mediante la realización de controles sobre el terreno;

c) cuando la liberación del lote sea efectuada por una persona cualificada que resida y realice sus actividades en otras partes del Reino Unido distintas de Irlanda del Norte, el titular de la autorización de fabricación declare que no dispone de una persona cualificada que residiera y realizara sus actividades en la Unión a 20 de abril de 2022.

3. No obstante lo dispuesto en el artículo 142, apartado 1, las autoridades competentes de Chipre, Irlanda y Malta permitirán que los titulares de la autorización de distribución al por mayor a la que hace referencia el artículo 163, apartado 1, que no posean una autorización de fabricación pertinente importen medicamentos desde otras partes del Reino Unido distintas de Irlanda del Norte, siempre que se cumplan todas las condiciones siguientes:

a) que los medicamentos se hayan sometido a pruebas de control de calidad en la Unión, como prevé el artículo 153, apartado 3, o bien en otras partes del Reino Unido distintas de Irlanda del Norte, de conformidad con el artículo 8, letra b);

b) que los lotes de los medicamentos sean liberados por una persona cualificada en la Unión, de conformidad con el artículo 153, apartado 1, o, para los medicamentos autorizados por las autoridades competentes del Reino Unido con respecto a Irlanda del Norte, en otras partes del Reino Unido distintas de Irlanda del Norte, por una persona cualificada que aplique normas de calidad que sean equivalentes a la establecidas en el artículo 153, apartado 1;

c) que la autorización de comercialización del medicamento en cuestión haya sido concedida de conformidad con el Derecho de la Unión, por la autoridad competente de un Estado miembro o por la Comisión, o, por lo que se refiere a los medicamentos comercializados en Irlanda del Norte, por la autoridad competente del Reino Unido con respecto a Irlanda del Norte;

d) que los medicamentos solo se pongan a disposición de los pacientes o consumidores finales en el Estado miembro al que se importan dichos medicamentos o, cuando se importen a Irlanda del Norte, solo se pongan a disposición de los pacientes o consumidores finales en Irlanda del Norte;

e) que los medicamentos lleven los dispositivos de seguridad a que se refiere el artículo 67.

El artículo 166, apartado 1, letra b), no se aplicará a las importaciones que cumplan las condiciones establecidas en el párrafo primero.

4. Para los lotes de medicamentos que se exporten a otras partes del Reino Unido distintas de Irlanda del Norte desde un Estado miembro y posteriormente se importen, hasta el 31 de diciembre de 2024, a Chipre, Irlanda o Malta, no será necesario efectuar los controles en el momento de la importación a los que se refiere el artículo 153, apartado 1, párrafos primero y segundo, siempre que esos lotes hayan sido sometidos a tales controles en un Estado miembro antes de su exportación a otras partes del Reino Unido distintas de Irlanda del Norte y que vayan acompañados de las actas de control a las que se refiere el artículo 153, apartado 1, párrafo tercero.

5. No obstante lo dispuesto en el artículo 205, apartado 1, hasta el 31 de diciembre de 2024, en ausencia de una autorización de comercialización o de una solicitud de autorización de comercialización pendiente, las autoridades competentes de Chipre y Malta podrán autorizar, por razones de salud pública justificadas, la comercialización en su mercado nacional de un medicamento autorizado en otras partes del Reino Unido distintas de Irlanda del Norte.

Las autoridades competentes de Chipre y Malta también podrán mantener en vigor o, hasta el 31 de diciembre de 2024, prorrogar la vigencia de las autorizaciones de comercialización concedidas con arreglo al artículo 205, apartado 1, antes del 20 de abril de 2022 y que autoricen la comercialización en su mercado nacional de un medicamento autorizado en otras partes del Reino Unido distintas de Irlanda del Norte.

Las autorizaciones concedidas, mantenidas en vigor o cuya vigencia sea prorrogada con arreglo a los párrafos primero o segundo no serán válidas después del 31 de diciembre de 2026.

6. No obstante lo dispuesto en el artículo 56, apartado 4, las autoridades competentes de Malta y Chipre podrán conceder las autorizaciones de comercialización a que se refiere el apartado 5 a los titulares de autorizaciones de comercialización establecidos en otras partes del Reino Unido distintas de Irlanda del Norte.

7. Cuando las autoridades competentes de Chipre o Malta concedan o prorroguen la vigencia de las autorizaciones de comercialización a las que se refiere el apartado 5, se asegurarán de que estas cumplan con los requisitos establecidos por la presente Directiva.

8. Antes de conceder una autorización de comercialización con arreglo al apartado 5, las autoridades competentes de Chipre o Malta:

a) notificarán al titular de la autorización de comercialización establecido en otras partes del Reino Unido distintas de Irlanda del Norte la propuesta de conceder una autorización de comercialización o de prorrogar la vigencia de la autorización de comercialización con arreglo a los apartados 5 a 8 por lo que respecta al medicamento en cuestión;

b) podrán solicitar a la autoridad competente del Reino Unido que presente la información pertinente relativa a la autorización de comercialización del medicamento en cuestión.

9. Las autoridades competentes de Chipre, Irlanda y Malta publicarán en su sitio web una lista de los medicamentos a los que hayan aplicado o tengan intención de aplicar las excepciones establecidas en el presente artículo y velarán por que la lista se actualice y gestione de manera independiente, al menos con periodicidad semestral.

Artículo 212

Excepciones para los medicamentos comercializados en Chipre, Irlanda, Malta o Irlanda del Norte

Las excepciones establecidas en el artículo 211, apartados 1 y 6, el artículo 8, el artículo 209, apartados 6 y 7, el artículo 153, apartado 3, el artículo 99, apartado 4, y el artículo 211, apartado 5, no afectarán a las obligaciones del titular de la autorización de comercialización de garantizar la calidad, seguridad y eficacia del medicamento comercializado en Chipre, Irlanda, Malta o Irlanda del Norte establecidas en la presente Directiva.

Capítulo XVIII

Disposiciones finales

Artículo 213

Modificación de los anexos

La Comisión estará facultada para adoptar actos delegados con arreglo al artículo 215 que modifiquen los anexos I a VI a fin de adaptarlos a los avances científicos y técnicos y modificar el artículo 22 en lo que respecta a los requisitos de la evaluación del riesgo para el medio ambiente establecidos en los apartados 2, 3, 4 y 6 de dicho artículo.

Artículo 214

Comité Permanente de Medicamentos de Uso Humano

1. La Comisión estará asistida por el Comité Permanente de Medicamentos de Uso Humano. Dicho comité será un comité en el sentido del Reglamento (UE) n.º 182/2011.

2. En los casos en que se haga referencia al presente apartado, se aplicará el artículo 5 del Reglamento (UE) n.º 182/2011.

3. Cuando el dictamen del Comité deba obtenerse mediante un procedimiento escrito y se haga referencia al presente apartado, se pondrá fin a dicho procedimiento sin resultado únicamente si, en el plazo para la emisión del dictamen, el presidente del Comité así lo decide.

4. El reglamento interno***, las listas de las entidades participantes en sus reuniones, los órdenes del día y las actas de sus reuniones, acompañadas de las decisiones adoptadas y, en su caso, los detalles y las explicaciones de las votaciones, incluidas las opiniones minoritarias,*** del Comité Permanente de Medicamentos se hará público. **[Enm. 324]**

5. El Comité Permanente de Medicamentos de Uso Humano velará por que su reglamento interno se adapte a la necesidad de poner los medicamentos rápidamente a disposición de los pacientes y tendrá en cuenta las funciones que le incumben en virtud del capítulo III y el procedimiento establecido en el artículo 42.

Artículo 215

Ejercicio de las delegaciones

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

2. Los poderes para adoptar actos delegados mencionados en el artículo 4, apartado 2, el artículo 24, apartado 5, el artículo 25, apartado 9, el artículo 26, apartado 3, el artículo 28, apartados 2 y 3, el artículo 27, apartado 3, el artículo 63, apartado 5, el artículo 65, apartado 2, el artículo 67, apartado 2, el artículo 88, apartado 1, el artículo 92, apartado 4, el artículo 126, apartado 1, el artículo 150, apartado 3, el artículo 153, apartado 4, el artículo 161, el artículo 210, apartado 4, y el artículo 213 se otorgarán a la Comisión por un período de cinco años a partir del [OP: insértese la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva]. La Comisión elaborará un informe sobre la delegación de poderes a más tardar nueve meses antes de que finalice el período de cinco años. La delegación de poderes se prorrogará tácitamente por períodos de idéntica duración, excepto si el Parlamento Europeo o el Consejo se oponen a dicha prórroga a más tardar tres meses antes del final de cada período.

Los poderes para adoptar actos delegados mencionados en el artículo 210, apartados 3 y 5, se otorgarán a la Comisión por un período indefinido a partir del [OP: insértese la fecha correspondiente a la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva].

3. La delegación de poderes mencionada en el artículo 4, apartado 2, el artículo 24, apartado 5, el artículo 25, apartado 9, el artículo 26, apartado 3, el artículo 27, apartado 3, el artículo 28, apartados 2 y 3, el artículo 63, apartado 5, el artículo 65, apartado 2, el artículo 67, apartado 2, el artículo 88, apartado 1, el artículo 92, apartado 4, el artículo 126, apartado 1, el artículo 150, apartado 3, el artículo 153, apartado 4, el artículo 161, el artículo 210, apartado 4, y el artículo 213 podrá ser revocada en cualquier momento por el Parlamento Europeo o por el Consejo. La decisión de revocación pondrá fin a la delegación de los poderes que en ella se especifiquen. La decisión surtirá efecto el día siguiente al de su publicación en el *Diario Oficial de la Unión Europea* o en una fecha posterior indicada en ella. No afectará a la validez de los actos delegados que estén ya en vigor.

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

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

6. Los actos delegados adoptados en virtud del artículo 6, apartado 2, el artículo 26, apartado 3, el artículo 24, apartado 5, el artículo 28, apartados 2 y 3, el artículo 27, apartado 3, el artículo 63, apartado 5, el artículo 65, apartado 2, el artículo 67, apartado 2, el artículo 88, apartado 1, el artículo 92, apartado 4, el artículo 126, apartado 1, el artículo 150, apartado 3, el artículo 153, apartado 4, el artículo 161, el artículo 210, apartado 4, y el artículo 213 entrarán en vigor únicamente si, en un plazo de dos meses desde su notificación al Parlamento Europeo y al Consejo, ni el Parlamento Europeo ni el Consejo formulan objeciones o si, antes del vencimiento de dicho plazo, tanto el uno como el otro informan a la Comisión de que no las formularán. El plazo se prorrogará dos meses a iniciativa del Parlamento Europeo o del Consejo.

Artículo 216

Informe

1. A más tardar el [OP: insértese la fecha correspondiente a diez años después de que hayan transcurrido dieciocho meses desde la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva], la Comisión presentará un informe al Parlamento Europeo y al Consejo sobre la aplicación de la presente Directiva, incluida una evaluación del cumplimiento de sus objetivos y de los recursos necesarios para su aplicación***, también en lo referente al marco revisado para los períodos de protección normativa de datos***. **[Enm. 325]**

1.a A más tardar... [dos años después de la entrada en vigor de la presente Directiva], la Comisión presentará un informe al Parlamento Europeo y al Consejo en el que se evalúe la pertinencia del marco de productos homeopáticos y en particular sus aspectos de salud pública y protección del paciente. El informe irá acompañado, cuando proceda, de una propuesta legislativa. **[Enm. 326]**

Artículo 216 bis

Fomento de la investigación, innovación y producción de medicamentos en la Unión

1. La Comisión establecerá una estrategia para fomentar la investigación, innovación y producción de medicamentos en la Unión, sobre la base de los resultados publicados en el informe en virtud del apartado 2. Se animará a los Estados miembros a que participen en esa estrategia.

2. A más tardar el... [dos años después de la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva], la Comisión presentará una evaluación de impacto en la que se evalúen las posibles medidas que deban aplicarse a escala de la Unión y de los Estados miembros para fomentar la investigación, la innovación y la producción de medicamentos esenciales en la Unión. Dicho informe evaluará el efecto de medidas tales como:

a) financiación e incentivos de estímulo y de compensación dirigidos a fomentar la investigación y la innovación en la Unión, incluida la financiación pública y privada para la investigación e innovación preclínicas y clínicas;

b) asociaciones público-privadas de investigación e innovación;

c) entidades públicas de investigación e innovación;

d) incentivos para la producción de medicamentos esenciales dentro de la Unión.

Todas las medidas propuestas estarán en consonancia con el desarrollo de la autonomía estratégica de la Unión en materia de medicamentos. **[Enm. 327]**

Artículo 217

Derogaciones

1. Queda derogada la Directiva 2001/83/CE con efectos a partir del [OP: insértese la fecha correspondiente a dieciocho meses después de la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva].

2. Queda derogada la Directiva 2009/35/CE con efectos a partir del [OP: insértese la fecha correspondiente a dieciocho meses después de la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva].

3. Toda referencia a las Directivas 2001/83/CE y 2009/35/CE derogadas deberán entenderse como una referencia a la presente Directiva. Las referencias a la Directiva 2001/83/CE derogada se interpretarán con arreglo a la tabla de correspondencias que figura en el anexo VIII.

Artículo 218

Disposiciones transitorias

1. Los procedimientos relativos a las solicitudes de autorización de comercialización de medicamentos validados de conformidad con el artículo 19 de la Directiva 2001/83/CE antes del [OP: insértese la fecha correspondiente a dieciocho meses después de la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva] y que estaban pendientes el [OP: insértese la fecha correspondiente al día anterior a dieciocho meses después de la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva] se completarán de conformidad con el artículo 29.

2. Los procedimientos iniciados sobre la base de los artículos 29, 30, 31 y 107 decies de la Directiva 2001/83/CE antes del [OP: insértese la fecha correspondiente a dieciocho meses después de la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva] y que estuvieran pendientes el [OP: insértese la fecha correspondiente al día anterior a los dieciocho meses después de la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva] se completarán de conformidad con los artículos 32 a 34 o el artículo 107 duodecies, según proceda, de dicha Directiva aplicable el [OP: insértese la fecha correspondiente al día anterior a dieciocho meses después de la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva].

3. La presente Directiva se aplicará también a los medicamentos autorizados de conformidad con la Directiva 2001/83/CE antes del [OP: insértese la fecha correspondiente a dieciocho meses después de la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva].

La presente Directiva se aplicará también a los registros de medicamentos homeopáticos y medicamentos tradicionales a base de plantas llevados a cabo de conformidad con la Directiva 2001/83/CE antes del [OP: insértese la fecha correspondiente a dieciocho meses después de la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva].

4. No obstante lo dispuesto en el capítulo VI, los medicamentos comercializados de conformidad con la Directiva 2001/83/CE antes del [OP: insértese la fecha correspondiente a dieciocho meses después de la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva] podrán seguir comercializándose hasta el [OP: insértese la fecha correspondiente a cinco años después de la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva], siempre que cumplan las disposiciones sobre el etiquetado y el prospecto establecidas en el título V de la Directiva 2001/83/CE aplicables el [OP: insértese la fecha correspondiente al día anterior a los dieciocho meses después de la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva].

5. No obstante lo dispuesto en el artículo 81, los medicamentos de referencia para los que se haya presentado la solicitud de autorización de comercialización antes del [OP: insértese la fecha correspondiente a dieciocho meses después de la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva] estarán sujetos a las disposiciones sobre los períodos de protección de datos establecidos en el artículo 10 de la Directiva 2001/83/CE aplicables el [OP: insértese la fecha correspondiente a dieciocho meses después de la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva] hasta el [OP: insértese la fecha correspondiente a dieciocho meses después de la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva].

6. No obstante lo dispuesto en el apartado 3, las obligaciones de notificación a que se refiere el artículo 57 no se aplicarán a los medicamentos autorizados de conformidad con la Directiva 2001/83/CE antes del [OP: insértese la fecha correspondiente a dieciocho meses después de la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva].

Artículo 219

Transposición

1. Los Estados miembros pondrán en vigor, a más tardar el [dieciocho meses después de la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva], las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas necesarias para dar cumplimiento a lo establecido en la presente Directiva. Comunicarán inmediatamente a la Comisión el texto de dichas disposiciones.

2. Cuando los Estados miembros adopten dichas disposiciones, estas harán referencia a la presente Directiva o irán acompañadas de dicha referencia en su publicación oficial. Incluirán asimismo una mención que precise que las referencias hechas en las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas en vigor a las Directivas derogadas por la presente Directiva se entenderán hechas a la presente Directiva. Los Estados miembros establecerán las modalidades de la mencionada referencia y la formulación de dicha mención.

3. Los Estados miembros comunicarán a la Comisión el texto de las principales disposiciones de Derecho interno que adopten en el ámbito regulado por la presente Directiva.

Artículo 220

Entrada en vigor

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

Artículo 221

Destinatarios

Los destinatarios de la presente Directiva son los Estados miembros.

Hecho en …, el

Por el Parlamento
La Presidenta

Europeo Por el Consejo
La Presidenta / El Presidente

Anexo I

INFORMACIÓN CONTEMPLADA EN LA SOLICITUD

1) Nombre o razón social y domicilio o sede social del solicitante y, en su caso, del fabricante.

2) Denominación del medicamento.

3) Composición cualitativa y cuantitativa de todos los componentes del medicamento, incluyendo la referencia de su denominación común internacional (DCI) recomendada por la Organización Mundial de la Salud, cuando la tenga, o la mención de la denominación química pertinente.

4) Una evaluación del riesgo para el medio ambiente de conformidad con los requisitos establecidos en los artículos 22 y 23.

5) En el caso de los medicamentos de uso humano que consistan en organismos modificados genéticamente, o los contengan, una evaluación del riesgo para el medio ambiente en la que se identifiquen y caractericen los posibles peligros para la salud humana, los animales y el medio ambiente. La evaluación se llevará a cabo de conformidad con los elementos descritos en el artículo 8 del [Reglamento (CE) n.º 726/2004 revisado] y los requisitos del anexo II de la presente Directiva, sobre la base de los principios establecidos en el anexo II de la Directiva 2001/18/CE del Parlamento Europeo y del Consejo ([1]), teniendo en cuenta las especificidades de los medicamentos.

6) Descripción del modo de fabricación.

7) Indicaciones terapéuticas, contraindicaciones y reacciones adversas.

8) Posología, forma farmacéutica, modo y vía de administración y período o plazo de validez previsto.

9) 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 podría presentar para el medio ambiente.

10) Descripción de los métodos de control utilizados por el fabricante.

11) La confirmación por escrito de que el fabricante del medicamento ha verificado mediante auditorías el cumplimiento por parte del fabricante del principio activo de los principios de prácticas correctas de fabricación, de conformidad con el artículo 160. La confirmación por escrito contendrá una referencia a la fecha de la auditoría y una declaración de que el resultado de la auditoría confirma que la fabricación se atiene a los principios de las prácticas correctas de fabricación.

12) Resultado de las pruebas:

   a) farmacéuticas (físico-químicas, biológicas o microbiológicas),

   b) no clínicas (toxicológicas y farmacológicas),

   c) clínicas.

13) Cuando proceda, pruebas procedentes de otras fuentes de datos clínicos (estudios clínicos observacionales, registros).

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

14) Un resumen del sistema de farmacovigilancia del solicitante, que incluya los elementos siguientes:

a) una prueba de que el solicitante dispone de los servicios de una persona cualificada responsable de la farmacovigilancia,

b) los Estados miembros en los que reside y desempeña sus funciones dicha persona cualificada,

c) los datos de contacto de la persona cualificada,

d) una declaración firmada por el solicitante que certifique que dispone de los medios necesarios para desempeñar las funciones y asumir las responsabilidades que figuran en el capítulo VI,

e) una referencia a la ubicación del archivo maestro del sistema de farmacovigilancia del medicamento.

15) 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.

16) Una declaración según la cual los ensayos clínicos llevados a cabo fuera de la Unión Europea cumplen los requisitos éticos del Reglamento (UE) n.º 536/2014.

17) Un resumen de las características del producto, con arreglo al artículo 62, una maqueta del embalaje exterior que incluya las indicaciones contempladas en el anexo IV y del acondicionamiento primario del medicamento que incluya las indicaciones contempladas en el artículo 66, así como el prospecto de conformidad con el artículo 64.

18) Un documento del que se desprenda que el fabricante está autorizado en su país para fabricar medicamentos.

19) Copias de la documentación siguiente:

a) cualquier autorización de comercialización del medicamento obtenida en otro Estado miembro o en un tercer país, 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 de comercialización presentada de conformidad con la presente Directiva;

b) el resumen de las características del producto propuesto por el solicitante en virtud del artículo 62 o aprobado por las autoridades competentes del Estado miembro en virtud del artículo 43, y el prospecto propuesto con arreglo al artículo 64 o aprobado por la autoridad competente del Estado miembro de conformidad con el artículo 76;

c) detalles de cualquier decisión de denegación de autorización de comercialización, tanto en la Unión como en un tercer país, y los motivos de tal decisión.

20) Una copia de toda declaración del medicamento como medicamento huérfano, tal como se define en el artículo 63 del [Reglamento (CE) n.º 726/2004 revisado], acompañada de una copia del dictamen pertinente de la Agencia.

21) Cuando la solicitud se refiera a un medicamento antimicrobiano, la solicitud incluirá también:

a) un plan de gestión ***y de acceso*** de los antimicrobianos en el que se describirá, en particular: **[Enm. 328]**

i) información sobre las medidas de reducción del riesgo para limitar el desarrollo de resistencia a los antimicrobianos relacionada con el uso, la prescripción y la administración del medicamento;

ii) la forma en que el titular de la autorización de comercialización tiene la intención de hacer un seguimiento de la resistencia al medicamento antimicrobiano y notificarla a la autoridad competente;

ii bis) información sobre las medidas para una estrategia de fomento del acceso, incluida la capacidad de la cadena de producción propuesta; **[Enm. 329]**

ii ter) información sobre medidas para garantizar la recepción oportuna de las autorizaciones de comercialización para los territorios principales, e **[Enm. 330]**

ii quater) información sobre las medidas para supervisar la eficacia de la gestión y el acceso. **[Enm. 331]**

b) una descripción de los requisitos especiales de información contemplados en el artículo 58;

c) información sobre el tamaño del envase, que deberá corresponder a la posología habitual y a la duración del tratamiento.

22) Cuando una solicitud se refiera a una autorización de comercialización para un generador de radionucleidos, además de los requisitos establecidos en los artículos 6 y 9, incluirá también:

a) una descripción general del sistema junto con una descripción detallada de los componentes de este que puedan afectar a la composición o calidad del preparado nucleido hijo; así como

b) características cualitativas y cuantitativas del eluido o sublimado.

23) Certificados de las prácticas correctas de fabricación.

Anexo II

NORMAS Y PROTOCOLOS ANALÍTICOS, FARMACOTOXICOLÓGICOS Y CLÍNICOS RELATIVOS A LA REALIZACIÓN DE PRUEBAS DE MEDICAMENTOS

ÍNDICE

Parte I: Requisitos de los expedientes normalizados de autorización de comercialización

1. Módulo 1 Información administrativa

1.1. Índice

1.2. Formulario de solicitud

1.3. Resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto

1.3.1. Resumen de las características del producto

1.3.2. Etiquetado y prospecto

1.3.3. Maquetas y muestras

1.3.4. Resúmenes de las características del producto ya aprobados en el Estado miembro

1.4. Información acerca de los expertos

1.5. Requisitos especiales para los distintos tipos de solicitudes

1.6. Evaluación del riesgo para el medio ambiente

2. Módulo 2 Resúmenes

2.1. Índice general

2.2. Introducción

2.3. Resumen global de la calidad

2.4. Visión general de la parte no clínica

2.5. Visión general de la parte clínica

2.6. Resumen no clínico

2.7. Resumen clínico

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

3.1. Formato y presentación

3.2. Contenido: principios y requisitos básicos

3.2.1. Principio o principios activos

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

3.2.1.2. Proceso de fabricación del principio o principios activos

3.2.1.3. Caracterización del principio o principios activos

3.2.1.4. Control del principio(s) activo(s)

3.2.1.5. Estándares o materiales de referencia

3.2.1.6. Envase y sistema de cierre del principio activo

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

3.2.2. Producto terminado

3.2.2.1. Descripción y composición del producto terminado

3.2.2.2. Desarrollo farmacéutico

3.2.2.3. Proceso de fabricación del producto terminado

3.2.2.4. Control de los excipientes

3.2.2.5. Control del producto terminado
3.2.2.6. Estándares o materiales de referencia
3.2.2.7. Envase y cierre del producto terminado
3.2.2.8. Estabilidad del producto terminado
4. Módulo 4 Informes no clínicos
4.1. Formato y presentación
4.2. Contenido: principios y requisitos básicos
4.2.1. Farmacología
4.2.2. Farmacocinética
4.2.3. Toxicología
5. Módulo 5 Informes de los estudios clínicos
5.1. Formato y presentación
5.2. Contenido: principios y requisitos básicos
5.2.1. Informes de estudios biofarmacéuticos
5.2.2. Informes de estudios sobre farmacocinética mediante biomateriales humanos
5.2.3. Informes de estudios de farmacocinética humana
5.2.4. Informes de estudios de farmacodinámica humana
5.2.5. Informes de estudios sobre eficacia y seguridad
5.2.5.1. Informes de estudios clínicos controlados relativos a la indicación declarada
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
5.2.6. Informes de experiencia posterior a la comercialización
5.2.7. Cuadernos de recogida de datos y listados de pacientes
Parte II: Expedientes de autorización de comercialización y requisitos específicos
1. Solicitudes bibliográficas
2. Medicamentos esencialmente similares
3. Datos suplementarios exigidos en situaciones específicas
4. Medicamentos biológicos similares
5. Medicamentos de combinación fija
6. Documentación para las solicitudes de autorización en circunstancias excepcionales
7. Solicitudes mixtas de autorización de comercialización
Parte III: Medicamentos particulares
1. Medicamentos biológicos
1.1. Medicamentos derivados del plasma
1.2. Vacunas
2. Radiofármacos y precursores
2.1. Radiofármacos
2.2. Precursores radiofarmacéuticos con fines de marcado radiactivo
3. Medicamentos homeopáticos
4. Medicamentos a base de plantas
5. Medicamentos huérfanos

Parte IV: Medicamentos de terapia avanzada

1. Introducción

2. Definiciones

2.1. Medicamento de terapia génica

2.2. Medicamento de terapia celular somática

3. Requisitos específicos relativos al módulo 3

3.1. Requisitos específicos para todos los medicamentos de terapia avanzada

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

3.2.1.2. Medicamento de terapia génica que contenga células modificadas genéticamente

3.2.2. Requisitos específicos

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

3.3.2. Requisitos específicos

3.3.2.1. Materiales de partida

3.3.2.2. Proceso de fabricación

3.3.2.3. Estrategia de caracterización y control

3.3.2.4. Excipientes

3.3.2.5. Estudios de desarrollo farmacológico

3.3.2.6. Materiales de referencia

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

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

4. Requisitos específicos relativos al módulo 4

4.1. Requisitos específicos para todos los medicamentos de terapia avanzada

4.2. Requisitos específicos para medicamentos de terapia génica

4.2.1. Farmacología

4.2.2. Farmacocinética

4.2.3. Toxicología

4.3. Requisitos específicos para medicamentos de terapia celular somática y productos de ingeniería tisular

4.3.1. Farmacología

4.3.2. Farmacocinética

4.3.3. Toxicología

5. Requisitos específicos relativos al módulo 5

5.1. Requisitos específicos para todos los medicamentos de terapia avanzada

5.2. Requisitos específicos para medicamentos de terapia génica

5.2.1. Estudios de farmacocinética humana

5.2.2. Estudios de farmacodinámica humana

5.2.3. Estudios de seguridad

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

5.3.2. Biodistribución, persistencia e injerto a largo plazo de los componentes de medicamento de terapia celular somática

5.3.3. Estudios de seguridad

5.4. Requisitos específicos para los productos de ingeniería tisular

5.4.1. Estudios farmacocinéticos

5.4.2. Estudios farmacodinámicos

5.4.3. Estudios de seguridad

Introducción y principios generales

1) Los datos y la documentación que han de acompañar a toda solicitud de autorización de comercialización con arreglo al artículo 8 y al apartado 1 del artículo 10 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 Comunidad 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 Harmonisation, ICH ([1]): la Comunidad 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 Comunidad 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 simplificada. 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, etc.

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 especialidades farmacéuticas y publicadas por la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMEA), así como las demás directrices farmacéuticas comunitarias publicadas por la Comisión en los distintos volúmenes de las Normas sobre medicamentos de la Comunidad Europea.

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

6) El proceso de fabricación deberá cumplir los requisitos de la Directiva 91/356/CEE de la Comisión, de 13 de junio de 1991, por la que se establecen los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de los medicamentos de uso humano ([2])y con los principios y directrices relativos a las prácticas correctas de fabricación, publicados por la Comisión en las Normas sobre medicamentos de la Comunidad 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 farmacotoxicológicos 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 Comunidad 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 buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano ([3]). Para poder ser tenidos en cuenta durante la evaluación de una solicitud, los ensayos clínicos realizados fuera de la Comunidad Europea relacionados con medicamentos destinados a ser utilizados en la misma deberán concebirse, realizarse y

([1]) Conferencia internacional sobre armonización de los requisitos técnicos para el registro de medicamentos de uso humano.
([2]) DO L 193 de 17.7.1991, p. 30.
([3]) DO L 121 de 1.5.2001, p. 34.

notificarse, por lo que respecta a las prácticas clínicas y principios éticos, con arreglo a principios equivalentes a los expuestos en la Directiva 2001/20/CE. 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 (farmacotoxicológicos) deberán realizarse de acuerdo con las disposiciones sobre prácticas correctas de laboratorio expuestas en las Directivas 87/18/CEE del Consejo, sobre la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas relativas a la aplicación de los principios de prácticas correctas de laboratorio y al control de su aplicación para las pruebas sobre las sustancias químicas ([4]) y 88/320/CEE del Consejo, relativa a la inspección y verificación de las buenas prácticas de laboratorio (BPL) ([5]).

10) Los Estados miembros deberán garantizar también que todas las pruebas realizadas con animales se llevan a cabo con arreglo a la Directiva 86/609/CEE del Consejo, de 24 de noviembre de 1986, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados Miembros respecto a la protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos.

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 ([6]) y (CE) n.º 1085/2003 ([7]) de la Comisión o, si es pertinente, conforme a las disposiciones nacionales, así como los requisitos expuestos en el volumen 9 de la publicación de la Comisión Normas sobre medicamentos de la Comunidad 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.

([4]) DO L 15 de 17.1.1987, p. 29.
([5]) DO L 145 de 11.6.1988, p. 35.
([6]) Véase la página 1 del presente Diario Oficial.
([7]) Véase la página 1 del presente Diario Oficial.

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 40, 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. **Resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto**

1.3.1. *Resumen de las características del producto*

El solicitante deberá proponer un resumen de las características del producto, con arreglo al artículo 11.

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 a los elementos obligatorios que se relacionan en el título V sobre el etiquetado de los medicamentos de uso humano (artículo 63) y sobre el prospecto (artículo 59).

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. *Resúmenes de las características del producto ya aprobados en el Estado miembro*

Con los datos administrativos del formulario de solicitud se adjuntarán copias de todos los resúmenes de características del producto con arreglo a los artículos 11 y 21 tal como los hayan aprobado los Estados miembros, en su caso, y una lista de países en los que se ha presentado solicitud.

1.4. **Información acerca de los expertos**

Con arreglo al apartado 2 del artículo 12, 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 al artículo 2 de la Directiva 2001/18/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 12 de marzo de 2001 sobre la liberación intencional en el medio ambiente de organismos modificados genéticamente y por la que se deroga la Directiva 90/220/CEE del Consejo ([8]).

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 la Directiva 2001/18/CE, 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 a la parte B de la Directiva 2001/18/CE;

— 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 poscomercialización 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 descritos en el artículo 12 de la presente Directiva.

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.

([8]) DO L 106 de 17.4.2001, p. 1.

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 no que 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 discutir 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 el resumen de características 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 sistemas de control del proceso

— Control de materiales

— Control de etapas críticas y de 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 Comunidad 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 espongiformes transmisibles, EET)

— Referencias bibliográficas.

3.2. **Contenido: principios y requisitos básicos**

1) 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 Farmacopea Europea serán aplicables a todas las sustancias, preparaciones y formas farmacéuticas que figuren en ella. Con respecto a otras substancias, cada Estado Miembro podría solicitar el cumplimiento con su farmacopea nacional.

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:

i) la descripción del proceso de fabricación,

ii) el control de calidad durante la fabricación, y

iii) 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 este 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 espongiformes 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 Espongiforme 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) Si, con arreglo al artículo 1, apartado 8, párrafo segundo o del artículo 1, apartado 9, párrafo segundo, del Reglamento (UE) 2017/745 del Parlamento Europeo y del Consejo ([9]), un producto está regulado por la presente Directiva, el expediente de autorización de comercialización incluirá, cuando estén disponibles, los resultados de la evaluación de la conformidad de la parte que constituye un producto sanitario con los requisitos generales pertinentes de seguridad y funcionamiento que figuran en el anexo I de dicho Reglamento que figuren en la declaración UE de conformidad del fabricante o en el certificado correspondiente expedido por un organismo notificado que permita al fabricante colocar el marcado CE en el producto sanitario.

([9]) Reglamento (UE) 2017/745 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 5 de abril de 2017, sobre los productos sanitarios, por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE, el Reglamento (CE) n.º 178/2002 y el Reglamento (CE) n.º 1223/2009 y por el que se derogan las Directivas 90/385/CEE y 93/42/CEE del Consejo (DO L 117 de 5.5.2017, p. 1).

Si el expediente no incluye los resultados de la evaluación de la conformidad a la que se refiere el párrafo primero y si para la evaluación de la conformidad del producto, utilizado por separado, se exige la participación de un organismo notificado con arreglo al Reglamento (UE) 2017/745, la autoridad exigirá al solicitante que presente un dictamen sobre la conformidad de la parte que constituye un producto sanitario con los requisitos generales de seguridad y funcionamiento que figuran en el anexo I de dicho Reglamento, emitido por un organismo notificado designado con arreglo al mismo Reglamento para el tipo de producto en cuestión.

3.2.1 *Principio o principios activos*

3.2.1.1. Información general e información sobre los materiales de partida y las 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, tal y como se definen en los apartados 4 y 10 del artículo 1; los medicamentos que pertenezcan al ámbito de aplicación de la parte A del anexo del Reglamento (CEE) n.º 2309/93; los medicamentos de terapia avanzada, definidos en la parte IV de este anexo.

Cualquier otra substancia 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 de los principios 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.

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 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.

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 espongiformes 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 Espongiforme 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 de los principios activos

Deberán presentarse datos que pongan de manifiesto la estructura y otras características de la(s) sustancia(s) activa(s).

Se facilitará la confirmación de la estructura de la(s) sustancia(s) activa(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 de los principios activos

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 de la sustancia activa

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 de 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, etc.,

— 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.

De acuerdo con lo dispuesto en la letra c) del apartado 3 del artículo 8, 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 la Directiva 78/25/CEE del Consejo, de 12 de diciembre de 1977, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados Miembros referentes a los colorantes autorizados para el uso en los medicamentos [10] y/o en la Directiva 94/36/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 30 de junio de 1994, relativa a los colorantes utilizados en los productos alimenticios [11].

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 sustancia activa.

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.

[10] DO L 11 de 14.1.1978, p. 18.
[11] DO L 237 de 10.9.1994, p. 13.

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 esta 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(ones).

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 pivotales 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 medicamento terminado

a) La descripción del método de fabricación que, conforme a lo establecido en la letra d) del apartado 3 del artículo 8, deberá acompañar a la solicitud de autorización se redactará de forma que ofrezca una idea clara del carácter de las operaciones efectuadas.

Con este fin, dicha descripción deberá incluir, como mínimo:

— 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 todas 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 cuando 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 las Directivas 78/25/CEE y/o 94/36/CE. Además, los colorantes deberán cumplir los criterios de pureza establecidos en virtud de la Directiva 95/45/CE, modificada.

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 espongiformes 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 Espongiforme 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 Espongiformes 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 de la sustancia activa 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 medicamento 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 ± 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 a la sustancia activa.

3.2.2.7. Envase del medicamento terminado y su cierre

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 medicamento 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 detallados de los estudios sobre estabilidad, incluida la información relativa a los procedimientos de análisis seguidos para obtener dichos 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 posnatal
      - 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; valorándose estos efectos en función del proceso patológico de que se trate;

   b) sus propiedades farmacológicas, en relación con 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. 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 estos;

   deberá preverse un estudio de la función reproductora, de la toxicidad embrionaria, fetal y perinatal, del potencial mutágeno así como del potencial carcinógeno. Cuando los efectos sean atribuibles a componentes distintos de la sustancia o sustancias activas, el estudio podrá sustituirse por la validación de la eliminación de aquellos.

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 de la presente Directiva, 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.

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.

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 carcinogenético, 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 posnatales 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 LOS 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 la letra i) del apartado 3 del artículo 8 y en el apartado 1 del artículo 10 deberán permitir formarse una opinión suficientemente fundada y científicamente válida acerca de si la especialidad responde a los criterios previstos para la concesión de la autorización de comercialización. Por este motivo, es preceptivo que se comuniquen los resultados de todos los ensayos clínicos que se hayan realizado, tanto favorables como desfavorables.

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 Comunidad Europea y en aquellos casos en que no haya solicitudes de comercialización pendientes o previstas en la Comunidad 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 Comunidad 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 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 estas 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 estas, 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.

j) Si el medicamento está destinado a ser administrado de forma prolongada, habrá que suministrar datos sobre toda modificación de la acción farmacológica tras una administración reiterada, así como sobre la determinación de una dosificación a largo plazo.

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 la letra a) del apartado 1 del artículo 10.

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 las sustancias activas 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, 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 BIBLIOGRAFICAS

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 inciso ii) de la letra a) del apartado 1 del 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 Comunidad.

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 solo 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 por qué puede afirmarse la existencia de un nivel aceptable de seguridad y/o eficacia, pese a la ausencia de determinados estudios.

d) En las 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 inciso i) de la letra a) del apartado 1 del artículo 10 (medicamentos esencialmente similares) 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 inciso iii) de la letra a) del apartado 1 del artículo 10 (medicamentos esencialmente similares, esto es, genéricos) 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 este 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 comercializado, 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 la 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 las 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 inciso iii) de la letra a) del apartado 1 del artículo 10 puede no ser suficiente. Si la información exigida en el caso de medicamentos esencialmente similares (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 Comunidad, 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, 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. MEDICAMENTOS DE COMBINACIÓN FIJA

Las solicitudes basadas en la letra b) del apartado 1 del artículo 10 se referirán a medicamentos nuevos compuestos por dos principios activos como mínimo que no han sido autorizadas anteriormente como medicamento de combinación fija.

En el caso de esas solicitudes se presentará un expediente completo (módulos 1 a 5) para el medicamento de combinación 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 CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES

Cuando, como se establece en el artículo 22, 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 solo se expedirá con receta médica y, en caso necesario, solo 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 PARTICULARES

En esta parte se establecen los requisitos relacionados con la naturaleza de determinados medicamentos.

1. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

1.1. **Medicamentos derivados del plasma**

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» aquella documentación independiente y separada 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, componentes del excipiente y principio(s) activo(s), que forman parte de los medicamentos o productos sanitarios mencionados en la Directiva 2000/70/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de noviembre de 2000, que modifica la Directiva 93/42/CEE del Consejo en lo referente a los productos sanitarios que incorporen derivados estables de la sangre o plasma humanos ([12]).

— Cada centro o establecimiento de fraccionamiento/tratamiento 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 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 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 artículo 109, modificado por la Directiva 2002/98/CE, 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

   i) Información acerca de los centros o establecimientos en los que se recoja la sangre o plasma, incluidas la inspección y aprobación, y datos epidemiológicos sobre infecciones transmisibles por la sangre.

   ii) Centros o establecimientos de información en los que se realizan análisis de las donaciones y bancos de plasma, incluida la categoría de la inspección y aprobación.

   iii) Criterios de selección/exclusión de los donantes de sangre y plasma.

   iv) Sistema implantado que permite rastrear el itinerario de cada donación desde el establecimiento de recogida de sangre y plasma hasta los productos terminados y viceversa.

([12]) DO L 313 de 13.12.2000, p. 22.

2) Calidad y seguridad del plasma

i) Cumplimiento de las monografías de la Farmacopea europea.

ii) Realización de análisis de las donaciones y bancos de sangre y plasma 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.

iii) Características técnicas de las bolsas de recogida de sangre y plasma, incluidos los datos sobre las soluciones anticoagulantes empleadas.

iv) Condiciones de almacenamiento y transporte de plasma.

v) Procedimientos para el mantenimiento de inventarios y/o períodos de cuarentena.

vi) 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 o establecimientos de recogida y ensayo de la sangre y plasma, 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 de 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 buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano.

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 este no exista ya.

— El archivo principal sobre plasma estará sujeto a una evaluación científica y técnica que realiza la Agencia. La evaluación positiva de un medicamento 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 tendrá validez en toda la Comunidad.

— 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 ([13]), 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 para la Evaluación de Medicamentos ([14]). Las condiciones para la evaluación de dichas modificaciones se establecen en el Reglamento (CE) n.º 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 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 guion 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.

([13]) DO L 55 de 11.3.1995, p. 15.
([14]) DO L 214 de 24.8.1993, p. 1.

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» 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 una 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, y las instalaciones y el 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 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 Comunidad.

— Lo dispuesto en el primer guion 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 Comunidad.

— Las modificaciones del contenido de un archivo principal sobre antígeno de vacuna correspondiente a una vacuna autorizada en la Comunidad estarán sujetas a una evaluación científica y técnica que realizará la Agencia con arreglo al procedimiento establecido en el Reglamento (CE) n.º 1085/2003. En caso de evaluación positiva, la Agencia 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 Comunidad.

— 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 capítulo, para las solicitudes basadas en el apartado 2 del artículo 6 y el artículo 9 deberá presentarse un expediente completo en el que se incluirán los siguientes datos específicos:

Módulo 3

a) Cuando se trate de dispositivos reactivos radiofarmaceúticos 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 radiofarmaceúticos incluirá detalles de la fabricación del equipo y del 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 marcado radiactivo. También se describirá la estructura del compuesto al que se ha aplicado el marcado radiactivo.

En cuanto a los radionucleido, se discutirán las reacciones nucleares que comportan.

En un generador, tanto los radionucleido padre como hijo (en inglés se indica madre e hija) se considerarán sustancias activas.

b) Se ofrecerán detalles sobre la naturaleza del radionúclido, la identidad del isótopo, las impurezas probables, el portador, el uso y la actividad específica.

c) Las materias objeto de 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 radionucleido padre e hijo (en inglés se indica madre e hija). En el caso de eluidos del generador deben realizarse pruebas de radionucleido padres (en inglés madre) y de los demás componentes del generador.

g) El requisito de expresar el contenido en sustancias activas en términos de masa de las fracciones activas solo se aplicará a los equipos reactivos (kits) radiofarmacéuticos. Cuando se trate de radionucleido la radiactividad se expresará en bequerelios, fijando la fecha y, si fuera necesario, la hora, haciendo referencia al huso horario. Deberá indicarse el tipo de radiación.

h) En el caso de dispositivos reactivos, las especificaciones del producto acabado incluirán pruebas del funcionamiento de los productos tras el marcado radiactivo. Deberán incluirse controles apropiados de pureza radioquímica y radionucleídica del producto marcado radiactivamente. Se identificarán y controlaran todos los materiales esenciales para el marcado radiactivo.

i) Se ofrecerá información sobre la estabilidad en el caso de los generadores radionucleídicos, los dispositivos radionucleídicos y los productos marcados radiactivamente. La estabilidad durante el uso de los radiofármacos en viales multidosis, deberá documentarse.

Módulo 4

Se estima que la toxicidad puede ir asociada a la dosis de radiación. En diagnóstico, esto es consecuencia del uso de radiofármacos; en terapia, es la propiedad deseada. Por tanto, la evaluación de la seguridad y eficacia de los radiofármacos tendrá en cuenta los requisitos de los medicamentos y los aspectos de la dosimetría de la radiación. Deberá documentarse la exposición a las radiaciones de órganos y tejidos. Las estimaciones de las dosis de radiación absorbida se calcularán con arreglo a un sistema especificado, reconocido internacionalmente mediante una determinada vía de administración.

Módulo 5

Cuando proceda, se facilitarán los resultados de los ensayos clínicos; si no se hace, deberá justificarse en las síntesis clínicas.

2.2. **Precursores radiofarmacéuticos con fines de marcado radiactivo**

En el caso específico de un precursor radiofarmacéutico que tenga únicamente por objeto el marcado radiactivo, el objetivo primario será presentar información acerca de las posibles consecuencias de una escasa eficiencia del marcado radiactivo o de la disociación in vivo de la entidad conjugada marcada radiactivamente, es decir, las cuestiones relacionadas con las repercusiones en el paciente del radionucleido libre. Por otra parte, también es necesario presentar toda la información pertinente en relación con los riesgos profesionales, como la exposición a la radiación para el personal hospitalario y el 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 (a menos que se justifique el motivo por el que no se hace) los resultados de los estudios realizados de conformidad con los principios de las buenas prácticas de laboratorio que establecen las Directivas 87/18/CEE y 88/320/CEE del Consejo.

Los estudios de mutagenicidad sobre el radionúclido no se consideran útiles en este caso concreto.

Deberá presentarse información relacionada con la toxicidad química y la disposición del núclido «frío» pertinente.

Módulo 5

La información clínica elaborada a partir de estudios clínicos mediante el precursor en sí no se considera pertinente en el caso específico de un precursor radiofarmacéutico que tenga únicamente por objeto el marcado radiactivo.

No obstante, se facilitará información que demuestre la utilidad clínica del precursor radiofarmacéutico cuando está ligado a moléculas portadoras pertinentes.

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 apartado 5 del artículo 1.

Módulo 3

Lo dispuesto en el módulo 3 se aplicará a los documentos presentados conforme al artículo 15 en el registro simplificado de medicamentos homeopáticos que se mencionan en el apartado 1 del artículo 14, así como a los documentos para la autorización de otros medicamentos homeopáticos mencionados en el apartado 1 del artículo 16, 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.

En el caso de intervención de diluciones, dichos pasos de dilución 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) Estudios 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 apartado 1 del artículo 14, 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 vegetales 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, 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 sustancia 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 físico-química, 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 en el sentido del Reglamento (CE) n.º 141/2000, se pueden aplicar las disposiciones generales que figuran en el punto 6 de la parte II (circunstancias excepcionales). 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.

— Cuando un solicitante de una autorización de comercialización de un medicamento huérfano invoque lo dispuesto en el inciso ii) de la letra a) del apartado 1 del artículo 10 y en el punto 1 de la parte II del presente anexo (uso médico suficientemente comprobado), la utilización sistemática y documentada de la sustancia de que se trate puede referirse, con carácter excepcional, a la utilización de dicha sustancia conforme a lo dispuesto en el artículo 5 de la presente Directiva.

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, 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 preclínicos 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 preclínicos 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 la Directiva 2004/23/CE del Parlamento Europeo y del Consejo ([15]), por lo que se refiere a células y tejidos humanos, con excepción de las células sanguíneas, y en la Directiva 2002/98/CE, 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.

([15]) DO L 102 de 7.4.2004, p. 48.

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 puntos 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 período de validez del medicamento;

e) en el caso de células modificadas genéticamente, deberán comprobarse sus características antes y después de la modificación genética, así como antes y después de cualquier procedimiento subsiguiente de congelación o almacenamiento.

En el caso de células modificadas genéticamente, además de los requisitos específicos para medicamentos de terapia génica, se aplicarán los requisitos de calidad para medicamentos de terapia celular 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 a la Directiva 2004/23/CE, 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 en 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 preclínicos.

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 de la Directiva 93/42/CEE del Consejo ([16]), o de la conformidad de la parte del producto sanitario implantable activo con los requisitos esenciales establecidos en el anexo 1 de la Directiva 90/385/CEE del Consejo ([17]);

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 la Directiva 2003/32/CE de la Comisión ([18]);

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 a la Directiva 93/42/CEE o la Directiva 90/385/CEE.

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 a la Directiva 93/42/CEE o la Directiva 90/385/CEE. 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 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 la descripción preclínica deberá debatirse y justificarse el fundamento para el desarrollo preclínico y los criterios utilizados para elegir las especies y los modelos pertinentes (*in vitro* e *in vivo*). En el modelo animal elegido 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, sobre todo para los estudios de inmunogenicidad e inmunotoxicidad.

Además de los requisitos de la parte I, deberá establecerse la seguridad, conveniencia 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 preclínicos necesarios para determinar el nivel apropiado de datos preclínicos 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 pertinentes 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); en los estudios clínicos se establecerá la duración de la función de la secuencia de ácido nucleico y la pauta posológica propuesta;

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.

([16]) DO L 169 de 12.7.1993, p. 1.
([17]) DO L 189 de 20.7.1990, p. 17.
([18]) DO L 105 de 26.4.2003, p. 18.

4.2.2. *Farmacocinética*

a) los estudios de biodistribución deberán incluir investigaciones sobre la persistencia, la eliminación y la movilización; también deberán abordar el riesgo de transmisión a la línea germinal; también deberán 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 los 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 pertinentes *in vivo* o *in vitro*.

f) Toxicidad en la reproducción y el desarrollo: deberán proporcionarse los estudios de los efectos sobre la fertilidad y la función reproductiva en general, así como 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 para todo medicamento de terapia génica, a no ser que la falta de estos estudios esté científicamente justificada (por ejemplo, porque las secuencias de ácido nucleico no penetran en el núcleo de la célula); en el caso de medicamentos de terapia génica que no se supongan capaces de integración, solo 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 posibles efectos 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 farmacológicos secundarios 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 estas 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 sistémicamente, 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 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 III

CONDICIONES QUE HA DE REUNIR UNA PERSONA CUALIFICADA

1. La persona cualificada deberá estar en posesión de un título universitario en una o varias de las siguientes disciplinas científicas: farmacia, medicina, veterinaria, química, química y tecnología farmacéuticas o biología.

2. La persona cualificada deberá haber adquirido una experiencia práctica a tiempo completo de al menos dos años, en una o varias empresas que sean fabricantes autorizadas, y deberá haber adquirido conocimientos suficientes de fabricación, ensayos, cadenas de suministro, prácticas correctas de fabricación y sistemas de calidad farmacéutica, así como de los procesos reglamentarios y el contenido de los expedientes para garantizar la calidad de los medicamentos.

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

   No obstante, la duración mínima del ciclo de formación universitaria podrá ser de tres años y medio cuando dicho ciclo esté seguido por un período de formación teórica y práctica de una duración mínima de un año, y que incluya un período de prácticas de al menos seis meses en una farmacia abierta al público, y sancionado por un examen de nivel universitario.

   Cuando coexistan en un Estado miembro dos ciclos de formación universitaria o dos cursos reconocidos como equivalentes por dicho Estado, uno de los cuales tenga una duración de cuatro años y el otro de tres años, el diploma, certificado u otro título que sancione el ciclo de formación universitaria —o reconocido como equivalente — de tres años se considerará que cumple los requisitos de duración previstos en el segundo párrafo siempre que los diplomas, certificados u otros títulos que sancionen los dos ciclos de formación sean reconocidos como equivalentes por dicho Estado miembro.

   El ciclo de formación contendrá una enseñanza teórica y práctica que versará al menos sobre las materias básicas siguientes:

   a) física experimental,

   b) química general e inorgánica,

   c) química orgánica,

   d) química analítica,

   e) química farmacéutica, incluyendo el análisis de medicamentos,

   f) bioquímica general y aplicada (médica),

   g) fisiología,

   h) microbiología,

   i) farmacología,

   j) tecnología farmacéutica,

   k) toxicología,

   l) farmacognosia (estudio de la composición y efectos de las sustancias activas naturales de origen vegetal o animal).

   El estudio de estas materias deberá hacerse de forma equilibrada, con vistas a permitir al interesado asumir las obligaciones especificadas en el artículo 153.

   En la medida en que algunos diplomas, certificados u otros títulos enumerados en el primer párrafo no respeten los criterios establecidos en el presente apartado, la autoridad competente del Estado miembro se asegurará de que el interesado haya dado prueba de conocimientos satisfactorios en el ámbito de las materias en cuestión.

4. La persona cualificada deberá haber ejercido, durante al menos dos años, en una o varias empresas o entidades sin ánimo de lucro que hayan obtenido una autorización de fabricación de medicamentos, actividades de análisis cualitativo de medicamentos, de análisis cuantitativo de sustancias activas, así como de realización de las pruebas y verificaciones necesarias para asegurar la calidad de los medicamentos.

5. Toda persona que ejerza en un Estado miembro las actividades de la persona a la que se refiere el artículo 152 en el momento de la aplicación de la Segunda Directiva 75/319/CEE del Consejo ([1]) sin ajustarse a las disposiciones del presente anexo estará cualificada para ejercer tales actividades en la Unión.

6. El titular de un diploma, certificado u otro título que sancione un ciclo de formación universitaria u otro ciclo reconocido como equivalente por el Estado miembro interesado en una disciplina científica que le habilite para el ejercicio de las actividades de la persona contemplada en el artículo 48, con arreglo a la legislación de dicho Estado podrá, si ha comenzado su formación antes del 21 de mayo de 1975, considerarse cualificado para llevar a cabo en este Estado las tareas propias de la persona a que se refiere el artículo 152, a condición de haber ejercido previamente las tareas siguientes durante al menos dos años antes del 21 de mayo de 1985 tras la notificación de la presente Directiva en una o más empresas o entidades sin ánimo de lucro con autorización de fabricación: el control de la producción o el análisis cualitativo y cuantitativo de las sustancias activas, así como las pruebas y controles necesarios bajo la autoridad directa de la persona a que se refiere el artículo 152 para garantizar la calidad de los medicamentos.

([1]) Directiva 75/319/CEE del Consejo, de 20 de mayo de 1975, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas (DO L 147 de 9.6.1975, p. 13). La Directiva ya no está en vigor.

Anexo IV

INDICACIONES DEL ETIQUETADO

El embalaje exterior o, a falta de este, el acondicionamiento primario de todo medicamento deberá llevar las indicaciones siguientes:

a) la denominación del medicamento, también en Braille, seguida de la dosis y de la forma farmacéutica y, cuando proceda, si está dirigido a lactantes, niños o adultos; cuando el medicamento contenga hasta tres sustancias activas, se incluirá la denominación común internacional (DCI)***, a menos que esta ya forme parte de la denominación del medicamento,*** o bien, si esta no existe, el nombre común; **[Enm. 332]**

b) la composición cualitativa y cuantitativa en sustancias activas por unidad de toma o según la forma de administración para un volumen o peso determinado, utilizando las denominaciones comunes;

c) la forma farmacéutica y el contenido en peso, volumen o unidades de toma del medicamento;

d) la lista de los excipientes que tengan acción o efecto conocidos y que estén previstos en las directrices detalladas publicadas con arreglo al artículo 68;

e) la forma de administración y, en caso necesario, la vía de administración; deberá preverse un espacio que permita indicar la posología recetada;

f) una advertencia especial que indique que el medicamento debe mantenerse fuera del alcance y de la vista de los niños;

g) una advertencia especial, cuando el medicamento la requiera;

g bis) en el caso de los antimicrobianos, una advertencia de que la dispensación y el uso inadecuados y no seguros del medicamento contribuyen a la resistencia a los antimicrobianos; **[Enm. 333]**

h) la fecha de caducidad expresada claramente (mes/año);

i) las precauciones particulares de almacenamiento, en su caso;

j) las precauciones especiales de eliminación de los medicamentos no utilizados o de los residuos derivados de estos medicamentos, ~~en su caso,~~ así como una referencia a los sistemas de recogida adecuados existentes; **[Enm. 334]**

k) el nombre y la dirección del titular de la autorización de comercialización y, en su caso, el nombre del representante del titular designado por este;

l) el número de la autorización de comercialización del medicamento;

m) el número del lote de fabricación;

n) para los medicamentos no sujetos a prescripción médica, las instrucciones de utilización;

o) para los medicamentos que no sean radiofármacos contemplados en el artículo 67, apartado 1, los dispositivos de seguridad que permitan a los distribuidores al por mayor y a las personas autorizadas a dispensar medicamentos a la población:

   i) verificar la autenticidad del medicamento, e

   ii) identificar los envases individuales;

      — así como un dispositivo que permita verificar si el embalaje exterior ha sido objeto de manipulación.

Anexo V

CONTENIDO DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

El resumen de las características del producto contendrá los siguientes datos, en el orden que se indica a continuación:

1) Denominación del medicamento seguida de la dosis y de la forma farmacéutica.

2) Composición cualitativa y cuantitativa de las sustancias activas y del excipiente cuyo conocimiento sea necesario para una buena administración del medicamento; se emplearán las denominaciones comunes o las denominaciones químicas.

3) Forma farmacéutica.

4) Datos clínicos:

   a) indicaciones terapéuticas;

   b) posología y forma de administración en adultos y, en caso necesario, en niños;

   c) contraindicaciones;

   d) advertencias y precauciones particulares de empleo y, en el caso de los medicamentos inmunológicos, las precauciones especiales que deban tomar las personas que manipulan el medicamento inmunológico y lo administran a los pacientes y, en su caso, las que deba tomar el paciente;

   e) interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción;

   f) administración durante el embarazo y la lactancia;

   g) efectos sobre la capacidad de conducir y de usar maquinaria;

   h) efectos indeseables;

   i) sobredosis (síntomas, procedimientos de urgencia, antídotos).

5) Propiedades farmacológicas:

   a) propiedades farmacodinámicas,

   b) propiedades farmacocinéticas,

   c) datos de seguridad no clínicos.

6) Datos farmacéuticos:

   a) lista de excipientes;

   b) principales incompatibilidades;

   c) plazo de caducidad, en caso necesario, tras la reconstitución del medicamento o cuando se abra por primera vez el acondicionamiento primario;

   d) precauciones particulares de almacenamiento;

   e) naturaleza y contenido del envase;

   f) precauciones especiales para eliminar el medicamento ~~utilizado~~ o los residuos derivados de este, ~~en su caso;~~***así como cualquier sistema de recogida designado existente.*** para los medicamentos antimicrobianos, además de las precauciones, una advertencia de que la dispensación inadecuada del medicamento contribuye a la resistencia a los antimicrobianos. **[Enm. 335]**

7) Titular de la autorización de comercialización.

8) Número de la autorización de comercialización.

9) Fecha de la primera autorización de comercialización o de la renovación de la autorización.

10) Fecha de la revisión del texto.

11) Para los radiofármacos, explicación detallada completa de la dosimetría interna de la radiación.

12) Para los radiofármacos, instrucciones detalladas suplementarias para la preparación extemporánea y el control de calidad de esta preparación y, en su caso, el tiempo máximo de almacenamiento durante el cual cualquier preparado intermedio, como un eluido, o el radiofármaco listo para su empleo cumplan las especificaciones previstas.

Para las autorizaciones de comercialización de conformidad con los artículos 9 a 12, y sus modificaciones posteriores, no es necesario que se incluyan aquellas partes del resumen de las características del producto del medicamento de referencia que se refieren a las indicaciones o formas de dosificación que están todavía cubiertas por el derecho de patentes en el momento en que el medicamento genérico o biosimilar se comercializa.

Anexo VI

CONTENIDO DEL PROSPECTO

El prospecto contendrá los siguientes datos, en el orden que se indica a continuación:

1) Para la identificación del medicamento:

   a) la denominación del medicamento, seguida de la dosis y de la forma farmacéutica y, cuando proceda, si está dirigido a lactantes, niños o adultos; se incluirá la denominación común cuando el medicamento contenga solo una sustancia activa y si su nombre es un nombre de fantasía;

   b) el grupo farmacoterapéutico o el tipo de actividad en términos fácilmente comprensibles para el paciente.

2) Las indicaciones terapéuticas.

2 bis) una sección de información clave que refleje los resultados de las consultas con las organizaciones de pacientes para garantizar la legibilidad, claridad y facilidad de uso del prospecto; **[Enm. 336]**

3) La enumeración de la información necesaria previa 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.

4) Las instrucciones necesarias y habituales para una buena utilización, en particular:

   a) la posología;

   b) la forma y, si fuera necesario, la vía de administración ***y, en su caso, una descripción del dispositivo de medición o de administración, así como las etapas individuales pertinentes de la preparación y administración del medicamento***; **[Enm. 337]**

   c) la frecuencia de administración, precisando, si fuera necesario, el momento en que pueda o deba administrarse el medicamento;

      — y, en su caso, según la naturaleza del medicamento:

   d) la duración del tratamiento, cuando tenga que ser limitada;

   e) las medidas que deban tomarse en caso de sobredosis (por ejemplo, síntomas, tratamiento de urgencia);

   f) cómo actuar cuando se haya omitido la administración de una o varias tomas;

   g) la indicación, si es necesario, del riesgo de síndrome de abstinencia;

   h) una recomendación específica de que se consulte al médico o al farmacéutico, según el caso, para cualquier aclaración con respecto a la utilización del medicamento.

5) Una descripción de las reacciones adversas que puedan observarse durante el uso normal del medicamento y, de ser necesario, las medidas que deban adoptarse en tal caso.

6) Indicaciones de lo siguiente:

   a) la fecha de caducidad indicada en la etiqueta, con una advertencia de que no se utilice el medicamento después de esa fecha;

   b) si procede, las precauciones particulares de almacenamiento;

   c) en su caso, una advertencia con respecto a ciertos signos visibles de deterioro;

   d) la composición cualitativa completa (en sustancias activas y excipientes), así como la composición cuantitativa en sustancias activas, utilizando las denominaciones comunes, para cada presentación del medicamento;

e) la forma farmacéutica y el contenido en peso, volumen o unidades de toma, para cada presentación del medicamento;

f) información sobre dónde encontrar el prospecto en formatos accesibles para las personas con discapacidad;

g) el nombre y la dirección del titular de la autorización de comercialización y, en su caso, el nombre de sus representantes designados en los Estados miembros;

h) el nombre y la dirección del fabricante.

7) La fecha de la última revisión del prospecto.

8) En el caso de los antimicrobianos, una advertencia de que la dispensación y el uso inadecuados del medicamento contribuyen a la resistencia a los antimicrobianos.

La enumeración prevista en el punto 3 deberá:

a) tener en cuenta la situación particular de determinadas categorías de usuarios (niños, mujeres embarazadas o en período de lactancia, personas mayores, con ciertas patologías específicas o con discapacidades);

b) mencionar, en su caso, los posibles efectos del tratamiento sobre la capacidad para conducir vehículos o manejar máquinas;

c) incluir una lista de excipientes cuyo conocimiento sea importante para una utilización segura y eficaz del medicamento y que estén contemplados en las directrices detalladas a que hace referencia el artículo 77.

El prospecto también podrá contener información sobre la importancia de la adherencia terapéutica y del apoyo disponible a tal fin en el Estado miembro. **[Enm. 338]**

Anexo VII

ÁMBITOS PARA LOS MARCOS ADAPTADOS A QUE SE REFIERE EL ARTÍCULO 28

Los medicamentos que contienen bacteriófagos, en los casos en que el medicamento tenga una composición variable en función del contexto clínico específico.

Anexo VIII

CUADRO DE CORRESPONDENCIAS

Directiva 2001/83/CE	Reglamento (CE) n.º 1901/2006	La presente Directiva
art. 2, apt. 1		art. 1, apts. 1 y 2
art. 2, apt. 2		art. 1, apt. 4
art. 2, apt. 3		art. 1, apt. 3, y art. 142, apt. 1, segunda frase
art. 3, apts. 1, 2 y 3		art. 1, apt. 5, letras a), b) y c)
art. 3, apt. 7		art. 2, apts. 1 y 2
art. 4, apt. 4		art. 1, apt. 10, letra a)
art. 110		art. 1, apt. 7
art. 4, apt. 3		art. 1, apt. 9
art. 4, apt. 5		art. 1, apt. 8
art. 5, apt. 1		art. 3, apt. 1
art. 5, apt. 2		art. 3, apt. 2
art. 5, apt. 3		art. 3, apt. 3
art. 5, apt. 4		art. 3, apt. 4
art. 6, apt. 1		art. 5
art. 6, apt. 2		art. 16, apt. 1
art. 7		art. 16, apt. 2
art. 6, apt. 1		art. 5, apt. 1
art. 8, apt. 3		art. 6, apt. 2, y anexo I
art. 8, apt. 3, párrs. 2.º y 3.º		art. 6, apts. 3 y 4
	arts. 7 y 8	art. 6, apt. 5
	art. 9	art. 6, apt. 6
art. 12		art. 7
art. 10, apt. 1, párr. 1.º		art. 9, apt. 1
art. 10, apt. 2, letra b), tercera frase		art. 9, apt. 3, párr. 2.º
art. 10, apt. 1, párr. 3.º		art. 9, apt. 3
art. 10, apt. 2, letra b), segunda frase		art. 9, apt. 4
art. 10, apt. 3		art. 10
art. 10, apt. 4		art. 11
art. 10 bis		art. 13
art. 10 quater		art. 14
art. 17, apt. 1, párr. 1.º		art. 30
art. 17, apt. 1, párr. 2.º		art. 33, apts. 1 y 2, art. 35
art. 17, apt. 2		art. 33, apt. 3
art. 18		art. 33, apt. 4

Directiva 2001/83/CE	Reglamento (CE) n.º 1901/2006	La presente Directiva
art. 19, apt. 1		art. 29, apt. 1, letras a), b) y c)
	art. 23, apt. 1	art. 48, apts. 1 y 2
	art. 23, apt. 2, párr. 1.º, frase introductoria y letras a) y b)	art. 48, apt. 3
	art. 23, apt. 2, párr. 2.º	art. 48, apt. 4
	art. 23, apt. 3, párr. 2.º	art. 48, apt. 5
	art. 24	art. 48, apt. 6
	art. 28, apt. 1, párr. 2.º	art. 49, apt. 1
	art. 28, apt. 2	art. 49, apt. 2
	art. 28, apt. 3, primera frase	art. 49, apt. 3
	art. 29, párr. 3.º	art. 49, apt. 4
art. 20, párr. 1.º		art. 8
art. 21		art. 43
art. 21 bis, párr. 1.º		art. 44, apt. 1, letras a) a f)
art. 21 bis, párr. 2.º		art. 44, apt. 2
art. 22		art. 45, apts. 1 y 2
art. 26, apt. 1		art. 47, apt. 1, letras a), b) y c)
art. 26, apts. 2 y 3		art. 47, apts. 2 y 3
art. 6, apt. 1 bis		art. 56, apt. 1
art. 23 bis, párr. 1.º		art. 56, apt. 2
art. 8, apt. 2		art. 56, apt. 6
art. 23 bis, párr. 3.º		art. 56, apt. 9
art. 25		art. 61
art. 70		art. 50
art. 71, apt. 1		art. 51, apt. 1, letras a) a d)
art. 71, apt. 2		art. 51, apt. 3
art. 71, apt. 3		art. 51, apt. 4
art. 71, apts. 4 y 5		art. 51, apts. 5 y 6
art. 72		art. 52
art. 73		art. 53
art. 74		art. 54
art 74 bis		art. 55
art. 11, párr. 1.º, frase introductoria		art. 62, apt. 1
art. 11, párr. 2.º		art. 62, apt. 2
art. 11, párr. 4.º		art. 62, apt. 3
art. 58		art. 63, apt. 1
art. 63, apt. 2, párr. 1.º, primera frase		art. 63, apt. 2

Directiva 2001/83/CE	Reglamento (CE) n.º 1901/2006	La presente Directiva
art. 58		art. 63, apt. 4
art. 59, apt. 1, párr. 1.º, frase introductoria		art. 64, apt. 1
art. 59, apt. 1, párr. 3.º		art. 64, apt. 2
art. 59, apt. 3		art. 64, apt. 3
art. 54, frase introductoria		art. 65, apt. 1
art. 54 bis		art. 67
art. 66		art. 68, apts. 1, 2 y 3
art. 67		art. 68, apt. 4
art. 56		art. 70
art. 56 bis		art. 71
art. 57		art. 72
art. 62		art. 73
art. 63, apt. 1, párrs. 1.º y 2.º		art. 74, apts. 1 y 2
art. 63, apt. 2, párr. 1.º, segunda frase		art. 74, apt. 3
art. 63, apt. 3, segunda frase		art. 74, apt. 4
art. 63, apt. 3, primera frase		art. 75, frase introductoria y letras a) y b)
art. 61		art. 76
art. 60		art. 78
art. 64		art. 79
art. 65		art. 77
art. 10, apt. 5		art. 81, apt. 2, letra d)
art. 10, apt. 6		art. 85
art. 27		art. 37
art. 28, apt. 1		art. 34, apts. 1 y 2, art. 36, apts. 1 y 2
art. 28, apt. 2		art. 36, apts. 5 y 6
art. 28, apt. 3		art. 34, apt. 5
art. 28, apts. 4 y 5		art. 34, apts. 6 y 7, art. 36, apts. 6 y 8
art. 29, apts. 1, 2 y 3		art. 38, apts. 1, 2 y 3
art. 29, apt. 4, primera frase		art. 38, apt. 4
art. 29, apt. 6		art. 38, apt. 5
art. 30, apt. 1		art. 39
art. 30, apt. 2		art. 40
art. 32, apts. 1, 2 y 3		art. 41, apts. 1, 2 y 3
art. 32, apt. 4, párr. 1.º, frase introductoria y letras a) a d)		art. 41, apt. 4, párr. 1.º, frase introductoria y letras a) a d)

Directiva 2001/83/CE	Reglamento (CE) n.º 1901/2006	La presente Directiva
art. 32, apt. 4, párrs. 2.º y 3.º		art. 41, apt. 4, párrs. 2.º y 3.º
art. 32, apt. 5		art. 41, apt. 5
art. 33		art. 42
art. 81, párr. 3.º		art. 56, apt. 3, párr. 2.º
	art. 33	art. 59
	art. 35	art. 60
art. 34		art. 42
	art. 36, apt. 1	art. 86, apt. 1
	art. 36, apt. 2	art. 86, apt. 2
	art. 36, apt. 3	art. 86, apt. 3
	art. 36, apt. 5	art. 86, apt. 4
art. 22 bis, párr. 1.º, frase introductoria y letras a) y b)		art. 87, apt. 1, párr. 1.º, frase introductoria y letras a) y b)
art. 22 bis, párr. 2.º		art. 87, apt. 1, párr. 2.º
art. 22 bis, apts. 2 y 3		art. 87, apts. 2 y 3
art. 22 ter		art. 88
art. 22 quater		art. 89
art. 23, apts. 1, 2 y 3		art. 90, apts. 1, 2 y 3
art. 23, apt. 4, párr. 1.º		art. 90, apt. 4, primera frase
art. 23, apt. 4, párr. 2.º		art. 90, apt. 5
art. 23 ter, apt. 1		art. 92, apt. 2
art. 23 ter, apt. 2		art. 92, apt. 3, frases primera y segunda
art. 23 ter, apt. 2 bis		art. 92, apt. 4, frase introductoria y letras a) y b)
art. 35		art. 93
	art. 45, apt. 1	art. 94, apt. 1
	art. 46, apt. 3	art. 94, apt. 3
	art. 46, apt. 4	art. 94, apt. 4
	art. 46, apt. 5	art. 94, apt. 5
art. 31, apt. 1, párr. 1.º		art. 95, apt. 1, párr. 1.º, primera frase
		art. 95, apt. 1, párr. 1.º, segunda frase
art. 31, apt. 1, párrs. 2.º a 5.º		art. 95, apt. 1, párrs. 2.º a 5.º
art. 31, apts. 2, 3 y 4		art. 95, apts. 2, 3 y 4
art. 101		art. 96
art. 102, párr. 1.º, letras a) a e)		art. 97, apt. 1

Directiva 2001/83/CE	Reglamento (CE) n.º 1901/2006	La presente Directiva
art. 102, párr. 2.º		art. 97, apt. 2
art. 103		art. 98
art. 104, apts. 1 y 2		art. 99, apts. 1, 2 y 3
art. 104, apt. 3, párr. 1.º		art. 99, apt. 4
art. 104, apt. 3, párr. 2.º		art. 99, apt. 5
art. 104, apt. 4		art. 99, apt. 6
art. 104 bis		art. 100
art. 105		art. 101
art. 106		art. 102, apt. 1, frase introductoria y letras a) a c), y letra e)
art. 107 terdecies		art. 103
art. 106 bis		art. 104
art. 107		art. 105, apts. 1 a 5
art. 107 bis, apt. 1, párr. 1.º, primera frase		art. 106, apt. 1, párr. 1.º, primera frase
art. 107 bis, apt. 1, párr. 1.º, segunda frase		art. 106, apt. 1, párr. 1.º, tercera frase
art. 107 bis, apt. 1, párr. 2.º		art. 106, apt. 1, párr. 2.º
art. 107 bis, apts. 2 a 6		art 106, apts. 2 a 6
art. 107 ter, apt. 1, párr. 1.º		art. 107, apt. 1, párr. 1.º
art. 107 ter, apt. 1, párrs. 2.º y 3.º		art. 107, apt. 2
art. 107 ter, apts. 2 y 3		art. 107, apts. 3 y 4
art. 107 quater		art. 108
art. 107 quinquies		art. 109
art. 107 sexies		art. 110
art. 107 septies		art. 111
art. 107 octies		art. 112
art. 107 nonies		art. 113
art. 107 decies		art. 114
art. 107 undecies		art. 115
art. 107 duodecies		art. 116
art. 107 quaterdecies		art. 117
art. 107 quindecies		art. 118
art. 107 sexdecies		art. 119
art. 107 septdecies		art. 120
art. 107 octodecies		art. 121
art. 108		art. 122
art. 108 bis		art. 123
art. 108 ter		art. 124

Directiva 2001/83/CE	Reglamento (CE) n.º 1901/2006	La presente Directiva
art. 13		art. 125
art. 14		art. 126
art. 15		art. 127
art. 39		art. 128
art. 68		art. 129
art. 69		art. 130
art. 100		art. 131
art. 124		art. 132
art. 16, apts. 1 y 2		art. 133
art. 16, apt. 3, y arts. 53, 85, 119		art. 133, apt. 3
art. 16 bis		art. 134
art. 16 ter		art. 135
art. 16 quater		art. 136
art. 16 quinquies		art. 137
art. 16 sexies		art. 138
art. 16 septies		art. 139
art. 16 octies		art. 140
art. 16 nonies, apt. 1		art. 141, apt. 1
art. 16 nonies, apt. 2		art. 141, apt. 2, párrs. 1.º y 2.º
art. 16 nonies, apt. 2, párr. 5.º		art. 141, apt. 2, párr. 3.º
art. 16 nonies, apts. 3 y 4		art. 141, apts. 3 y 4
art. 40, apt. 1		art. 142, apt. 1
art. 40, apt. 2, párr. 1.º		art. 142, apt. 2
art. 40, apt. 2, párr. 2.º		art. 142, apt. 3, frase introductoria, y letra a)
art. 40, apt. 3		art. 142, apt. 4
art. 40, apt. 4		art. 142, apt. 5
art. 41, párr. 1.º		art. 143, apt. 1, frase introductoria y letras a), b) y c)
art. 41, párr. 2.º		art. 143, apt. 2
art. 42		art. 144, apt. 1, párr. 1.º, art. 144, apts. 2 y 3
art. 43		art. 144, apt. 1, párr. 2.º
art. 44		art. 145
art. 45		art. 146
art. 46		art. 147, apts. 1 y 2
art. 47 bis		art. 149
art. 52 ter, apt. 1		art. 150, apt. 1
art. 118 ter		art. 150, apt. 2

Directiva 2001/83/CE	Reglamento (CE) n.º 1901/2006	La presente Directiva
art. 52 ter, apt. 2		art. 150, apt. 3
art. 48, apts. 1 y 2		art. 151, apts. 1 y 2
art. 49, apt. 1		art. 152, apt. 1
art. 51		art. 153, apts. 1, 2 y 3
art. 52		art. 154
art. 52 bis		art. 157
art. 47, párrs. 1.º a 4.º		art. 160
art. 47, párr. 5.º		art. 161
art. 127		art. 155
art. 46 bis		art. 156
art. 52 bis		art. 157
art. 46 ter, apts. 1, 2 y 3		art. 158, apts. 1, 2 y 3
art. 46 ter, apt. 4		art. 158, apt. 4
art. 111 ter		art. 159
art. 76		art. 162
art. 77		art. 163
art. 78		art. 165, apt. 1, segunda frase
art. 79		art. 164
art. 80		art. 166, apts. 1 a 4
art. 81		art. 167
art. 82		art. 168
art. 83		art. 169
art. 85 bis		art. 170
art. 85 ter, apt. 1		art. 171, apt. 1
art. 85 ter, apt. 2, párrs. 1.º y 3.º		art. 171, apt. 2
art. 85 ter, apts. 3 y 4		art. 171, apts. 3 y 4
art. 85 quater, apts. 1 y 2		art. 172, apts. 1 y 2
art. 85 quater, apt. 6		art. 172, apt. 3
art. 85 quater, apt. 3		art. 173, apts. 1 y 2
art. 85 quater, apt. 4		art. 174, apt. 1
art. 85 quater, apt. 5		art. 174, apt. 2
art. 85 quinques		art. 174, apt. 3
art. 86		art. 175
art. 87		art. 176, apts. 1, 2 y 3
art. 88		art. 177
art. 89		art. 178
art. 90		art. 179
art. 91		art. 180

Directiva 2001/83/CE	Reglamento (CE) n.º 1901/2006	La presente Directiva
art. 92		art. 181
art. 93		art. 182
art. 94		art. 183
art. 95		art. 184
art. 96, apt. 1		art. 185, apt. 1
art. 96, apt. 2		art. 185, apt. 3
art. 97		art. 186
art. 98		art. 187
art. 111, apt. 1		art. 188, apts. 1, 2 y 6
art. 111, apt. 1 bis		art. 188, apt. 3, letra a)
art. 111, apt. 1 ter, párr. 1.º		art. 188, apt. 3, letra b)
art. 111, apt. 1 ter, párr. 2.º, letras a) y b)		art. 188, apt. 5, letras b), d) y f)
art. 111, apt. 1 quater		art. 188, apt. 6
art. 111, apt. 1 quinques		art. 188, apt. 5, letra g)
art. 111, apt. 1 octies		art. 188, apt. 7
art. 111, apt. 1 nonies		art. 188, apt. 8
art. 111, apt. 3, párr. 1.º		art. 188, apt. 9
art. 111, apt. 3, párr. 2.º		art. 188, apt. 10
art. 111, apt. 3, párr. 3.º		art. 188, apt. 11
art. 111, apt. 4		art. 188, apt. 12
art. 111, apt. 5, párr. 1.º		art. 188, apt. 13
art. 111, apt. 6		art. 188, apt. 15
art. 111, apt. 7		art. 188, apt. 16
art. 111, apt. 8		art. 188, apt. 17
art. 111 bis, párr. 1.º		art. 190, apt. 1
art. 111 bis, párr. 2.º		art. 190, apt. 2
art. 112		art. 191
art. 113		art. 192
art. 114		art. 193
art. 115		art. 194
art. 116, párr. 1.º		art. 195, apt. 1
art. 116, párrs. 2.º y 3.º		art. 195, apts. 3 y 4
art. 118, apt. 1		art. 195, apt. 5
art. 117, apt. 1		art. 196, apt. 1, frase introductoria y letras a) a e)
art. 117, apts. 2 y 3		art. 196, apts. 2 y 3
art. 117 bis, apts. 1 a 3		art. 197
art. 118, apt. 2		art. 198

Directiva 2001/83/CE	Reglamento (CE) n.º 1901/2006	La presente Directiva
art. 126		art. 199
art. 118 bis		art. 206
art. 118, letra c)		art. 201, apt. 2
art. 122		art. 202
art. 123		art. 203
art. 125		art. 204
art. 126 bis, apts. 1 a 4		art. 205
art. 126 ter		art. 208
art. 127 ter		art. 207
art. 5 bis		art. 209, apt. 1
art. 8, apt. 2 bis, y apt. 2 ter, párr. 1.º		art. 209, apt. 2, párr. 1.º
art. 8, apt. 2 ter, párr. 2.º		art. 209, apt. 2, párr. 2.º
art. 18 bis, apts. 1 y 2		art. 209, apts. 3 y 4
art. 20, párr. 2.º		art. 209, apt. 5
art. 40, apt. 1 bis, párr. 1.º		art. 209, apt. 6
art. 40, apt. 3 bis		art. 209, apt. 7
art. 48, apt. 3		art. 209, apt. 8
art. 104, apt. 3, párr. 3.º		art. 209, apt. 9
art. 127 quinques, apt. 1		art. 209, apt. 10
art. 111 quater		art. 210
art. 8, apt. 2 ter		art. 211, apt. 1
art. 20, párr. 2.º		art. 211, apt. 2
art. 40, apt. 1 bis		art. 211, apt. 3
art. 40, apt. 3 bis		art. 211, apt. 4
art. 126 quater		art. 211, apt. 5
art. 127 quinques		art. 211, apt. 9
art. 127 quater		art. 212
art. 120		art. 213
art. 121, apt. 1		art. 214, apt. 1
art. 121, apt. 2, párr. 1.º		art. 214, apt. 2
art. 121, apt. 3, párr. 1.º		art. 214, apt. 3
art. 121, apt. 4		art. 214, apt. 4
art. 121 bis		art. 215
art. 8, apt. 3, letras a) a c)		anexo I, puntos 1, 2 y 3
art. 8, apt. 3, letras d) a i)		anexo I, puntos 6 a 12
art. 8, apt. 3, letras i bis) a m)		anexo I, puntos 14 a 20
art. 9		anexo I, punto 22
anexo I		anexo II
art. 49, apt. 2		anexo IV, punto 1

Directiva 2001/83/CE	Reglamento (CE) n.º 1901/2006	La presente Directiva
art. 49, apt. 2		anexo IV, punto 4
art. 49, apt. 3, párr. 1.º		anexo IV, punto 5
art. 50, apt. 1		anexo IV, punto 6
art. 50, apt. 2, párr. 1.º		anexo IV, punto 7
art. 54		art. 65; anexo V
art. 11		anexo VI
art. 59		anexo VII, puntos 1 a 7