Este documento es un instrumento de documentación y no compromete la responsabilidad de las instituciones

►**B** **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)

Modificada por:

		Diario Oficial		
		n°	página	fecha
►**M1**	Directiva 2002/98/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de enero de 2003	L 33	30	8.2.2003
►**M2**	Directiva 2003/63/CE de la Comisión de 25 de junio de 2003	L 159	46	27.6.2003
►**M3**	Directiva 2004/24/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004	L 136	85	30.4.2004
►**M4**	Directiva 2004/27/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004	L 136	34	30.4.2004
►**M5**	Reglamento (CE) nº 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo de 12 de diciembre de 2006	L 378	1	27.12.2006
►**M6**	Reglamento (CE) nº 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo de 13 de noviembre de 2007	L 324	121	10.12.2007
►**M7**	Directiva 2008/29/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 11 de marzo de 2008	L 81	51	20.3.2008
►**M8**	Directiva 2009/53/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 18 de junio de 2009	L 168	33	30.6.2009

Rectificado por:

►**C1** Rectificación, DO L 87 de 31.3.2009, p. 174 (1394/2007)

▼B

DIRECTIVA 2001/83/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO

de 6 de noviembre de 2001

por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano

EL PARLAMENTO EUROPEO Y EL CONSEJO DE LA UNIÓN EUROPEA,

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

Vista la propuesta de la Comisión,

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

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

Considerando lo siguiente:

(1) La Directiva 65/65/CEE del Consejo, de 26 de enero de 1965, relativa a la aproximación de disposiciones legales, reglamentarias y administrativas, sobre medicamentos ([3]), la Directiva 75/318/CEE del Consejo, de 20 de mayo de 1975, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre normas y protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos en materia de pruebas de medicamentos ([4]), la segunda Directiva 75/319/CEE del Consejo, de 20 de mayo de 1975, relativa a la aproximación de disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas ([5]), la Directiva 89/342/CEE del Consejo, de 3 de mayo de 1989, por la que amplía el ámbito de aplicación de las Directivas 65/65/CEE y 75/319/CEE y por la que se adoptan disposiciones complementarias sobre medicamentos inmunológicos consistentes en vacunas, toxinas, sueros y alergenos ([6]), la Directiva 89/343/CEE del Consejo, de 3 de mayo de 1989, por la que se amplía el ámbito de aplicación de las Directivas 65/65/CEE y 75/319/CEE y por la que se adoptan disposiciones complementarias sobre radiofármacos (89/343/CEE) ([7]), la Directiva 89/381/CEE del Consejo, de 14 de junio de 1989, por la que se amplía el ámbito de aplicación de las Directivas 65/65/CEE y 75/319/CEE relativas a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas y por la que se adoptan disposiciones especiales sobre los medicamentos derivados de la sangre y del plasma humanos ([8]), la Directiva 92/25/CEE del Consejo, de 31 de marzo de 1992, relativa a la distribución al por mayor de los medicamentos para uso humano ([9]), la

([1]) DO C 368 de 20.12.1999, p. 3.
([2]) Dictamen del Parlamento Europeo de 3 de julio de 2001 (no publicado aún en el Diario Oficial) y Decisión del Consejo de 27 de septiembre de 2001.
([3]) DO 22 de 9.2.1965, p. 369/65. Directiva cuya última modificación la constituye la Directiva 93/39/CEE (DO L 214 de 24.8.1993, p. 22).
([4]) DO L 147 de 9.6.1975, p. 1. Directiva cuya última modificación la constituye la Directiva 1999/83/CE de la Comisión (DO L 243 de 15.9.1999, p. 9).
([5]) DO L 147 de 9.6.1975, p. 13. Directiva cuya última modificación la constituye la Directiva 2000/38/CE de la Comisión (DO L 139 de 10.6.2000, p. 28).
([6]) DO L 142 de 25.5.1989, p. 14.
([7]) DO L 142 de 25.5.1989, p. 16.
([8]) DO L 181 de 28.6.1989, p. 44.
([9]) DO L 113 de 30.4.1992, p. 1.

▼B

Directiva 92/26/CEE del Consejo, de 31 de marzo de 1992, relativa a la clasificación para su dispensación de los medicamentos de uso humano ([1]), la Directiva 92/27/CEE del Consejo, de 31 de marzo de 1992, relativa al etiquetado y al prospecto de los medicamentos de uso humano ([2]), la Directiva 92/28/CEE del Consejo, de 31 de marzo de 1992, relativa a la publicidad de los medicamentos para uso humano ([3]), y la Directiva 92/73/CEE del Consejo, de 22 de septiembre de 1992, por la que se amplía el ámbito de aplicación de las Directivas 65/65/CEE y 75/319/CEE relativas a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre medicamentos y por la que se adoptan disposiciones complementarias para los medicamentos homeopáticos ([4]), han sido modificadas en diversas ocasiones y de forma sustancial. Conviene, en aras de una mayor racionalidad y claridad, proceder a la codificación de dichas Directivas reagrupándolas en un texto único.

(2) Toda regulación en materia de producción, distribución o utilización de los medicamentos debe tener por objetivo esencial la salvaguardia de la salud pública.

(3) No obstante, los medios que se utilicen para la consecución de este objetivo no deben obstaculizar el desarrollo de la industria farmacéutica ni los intercambios de medicamentos en el seno de la Comunidad.

(4) Las disparidades que presentan determinadas disposiciones nacionales y, en particular, las disposiciones referentes a los medicamentos, con exclusión de las sustancias o combinaciones de sustancias que sean alimentos, alimentos destinados a los animales o productos de higiene, obstaculizan los intercambios de medicamentos en el seno de la Comunidad y por esta razón, repercuten directamente en el funcionamiento del mercado interior.

(5) Es importante, en consecuencia, suprimir estos obstáculos, y para alcanzar este objetivo es necesario proceder a una aproximación de las disposiciones correspondientes.

(6) Con objeto de reducir las disparidades que subsisten es importante, por una parte, determinar las reglas relativas al control de los medicamentos y por otra, precisar las funciones que incumben a las autoridades competentes de los Estados miembros, con miras a asegurar la observancia de las disposiciones legales.

(7) Los conceptos de nocividad y de efecto terapéutico sólo pueden entenderse en su relación recíproca y su significación relativa está en función del desarrollo de la ciencia y del uso al que se destine el medicamento. Los documentos e informes que se adjunten a la solicitud de autorización de comercialización deben demostrar que el beneficio vinculado a la eficacia supera a los riesgos potenciales.

(8) El establecimiento de normas y protocolos para la realización de pruebas con los medicamentos constituye un medio eficaz para el control de las mismas y, por consiguiente, para la protección de la salud pública, y facilita la circulación de los medicamentos en la medida en que fijen normas comunes para la realización de la formación de expedientes y la instrucción de solicitudes.

(9) La experiencia demuestra que conviene concretar aún más los casos en que, con vistas a la autorización de un medicamento esencialmente similar a un medicamento autorizado, sea innecesario facilitar los resultados de las pruebas toxicológicas, farma-

([1]) DO L 113 de 30.4.1992, p. 5.
([2]) DO L 113 de 30.4.1992, p. 8.
([3]) DO L 113 de 30.4.1992, p. 13.
([4]) DO L 297 de 13.10.1992, p. 8.

▼B

cológicas, o clínicas, sin dejar de velar por que no se desfavorezca a las empresas innovadoras.

(10) No obstante, a la repetición sin imperiosa necesidad de las pruebas en personas o animales se oponen consideraciones de orden público.

(11) La adopción de idénticas normas y protocolos por los Estados miembros permitirá a las autoridades competentes pronunciarse sobre la base de pruebas uniformes y en función de criterios comunes, contribuyendo consecuentemente a evitar posibles divergencias en la apreciación.

(12) Con la excepción de los medicamentos sujetos al procedimiento centralizado de autorización de la Comunidad, previsto en el Reglamento (CEE) nº 2309/93 del Consejo, de 22 de julio de 1993, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y supervisión de medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos ([1]), las autorizaciones de comercialización otorgadas por la autoridad competente de un Estado miembro han de ser aceptadas, por las autoridades competentes de los demás Estados miembros, a no ser que existan motivos graves para suponer que la autorización del medicamento puede presentar un riesgo para la salud pública. En caso de discrepancias entre Estados miembros acerca de la calidad, seguridad o eficacia de un medicamento, debe llevarse a cabo a nivel comunitario una evaluación científica de la cuestión, que conduzca a una decisión única sobre los puntos litigiosos, vinculante para los Estados miembros interesados. Tal decisión debe adoptarse siguiendo un procedimiento rápido que garantice una estrecha colaboración entre la Comisión y los Estados miembros.

(13) Con este fin conviene crear un Comité de especialidades farmacéuticas dependiente de la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos establecida por el Reglamento (CEE) nº 2309/93 anteriormente citado.

(14) La presente Directiva constituye una etapa importante en la realización del objetivo de la libre circulación de los medicamentos. Aún así pueden resultar necesarias nuevas medidas con el objeto de lograr este fin, teniendo en cuenta la experiencia adquirida, particularmente en el seno de dicho Comité de especialidades farmacéuticas, con objeto de eliminar los obstáculos a la libre circulación que subsisten todavía.

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

(16) Tras el establecimiento del mercado interior, sólo podrá renunciarse a los controles específicos de la calidad de los medicamentos importados de terceros países cuando la Comunidad haya celebrado los acuerdos pertinentes para asegurarse de que en el país exportador se han llevado a cabo los controles necesarios.

(17) Conviene adoptar disposiciones específicas para los medicamentos inmunológicos, homeopáticos, radiofarmacéuticos, así como

([1]) DO L 214 de 24.8.1993, p. 1. Reglamento modificado por el Reglamento (CE) nº 649/98 de la Comisión (DO L 88 de 24.3.1998, p. 7).

▼B

para los medicamentos derivados de la sangre y del plasma humanos.

(18) Cualquier norma relativa a los medicamentos radiofarmacéuticos debe tener en cuenta lo dispuesto en la Directiva 84/466/Euratom del Consejo, de 3 de septiembre de 1984, por la que se establecen las medidas fundamentales relativas a la protección radiológica de las personas sometidas a exámenes y tratamientos médicos ([1]). También debe tenerse en cuenta la Directiva 80/836/Euratom del Consejo, de 15 de julio de 1980, por la que se modifican las directivas que establecen las normas básicas relativas a la protección sanitaria de la población y de los trabajadores contra los peligros que resultan de las radiaciones ionizantes ([2]) cuyo objetivo es evitar la exposición de trabajadores o pacientes a radiaciones ionizantes de nivel excesivo o innecesariamente elevado y, en particular, la letra c) de su artículo 5, que exige un régimen de autorización previa para la adición de sustancias radiactivas en la producción y fabricación de los medicamentos y para la importación de dichos medicamentos.

(19) La Comunidad apoya plenamente los esfuerzos del Consejo de Europa por fomentar la donación de sangre y de plasma de forma voluntaria y no retribuida para ir hacia la autosuficiencia en el abastecimiento de productos derivados de la sangre en toda la Comunidad y para garantizar el respeto de los principios éticos en el comercio de sustancias terapéuticas de origen humano.

(20) La normativa elaborada para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos derivados de sangre o plasma humanos debe aplicarse de la misma forma tanto en los establecimientos públicos como en los privados, así como a la sangre importada de países terceros.

(21) Dadas las especiales características de los medicamentos homeopáticos, como son la débil concentración de principios activos y las dificultades para aplicarles la metodología estadística convencional sobre ensayos clínicos, parece conveniente establecer un procedimiento de registro simplificado especial para los medicamentos homeopáticos que se comercialicen sin una indicación terapéutica y en una forma farmacéutica y dosificación que no presenten riesgo alguno para el paciente.

(22) Los medicamentos antroposóficos descritos en una farmacopea oficial y preparados según un método homeopático pueden asimilarse, a efectos de registro y de autorización de comercialización, a los medicamentos homeopáticos.

(23) Es prioritario indicar muy claramente a quienes utilizan medicamentos homeopáticos el carácter homeopático de los mismos y ofrecerles garantías suficientes en cuanto a su calidad y su inocuidad.

(24) Las normas referentes a la fabricación, al control y a las inspecciones de los medicamentos homeopáticos deben ser armonizadas, a fin de permitir la circulación en toda la Comunidad de medicamentos seguros y de buena calidad.

(25) En el caso de los medicamentos homeopáticos que se comercialicen con indicación terapéutica o en una presentación que pudiera originar riesgos, con respecto al efecto terapéutico esperado, deberán aplicarse las normas habituales para la autorización de comercialización de los medicamentos. En particular, a los Estados miembros en los que exista una tradición homeopática se les

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

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

▼B

debe permitir la aplicación de normas específicas para evaluar los resultados de los ensayos tendentes a demostrar la seguridad y la eficacia de dichos medicamentos, siempre que tales normas sean notificadas a la Comisión.

(26) A fin de facilitar la circulación de los medicamentos y de evitar que los controles efectuados en un Estado miembro se efectúen de nuevo en otro Estado miembro, procede determinar las condiciones mínimas de fabricación y de importación de medicamentos procedentes de terceros países y la concesión de las autorizaciones relativas a éstas.

(27) Interesa que en los Estados miembros, la vigilancia y el control de la fabricación de los medicamentos estén garantizados por una persona que responda a unas condiciones mínimas de capacitación profesional.

(28) El fabricante, antes de que se le pueda conceder autorización para comercializar un medicamento inmunológico o de un medicamento derivado de sangre o plasma humanos, debe demostrar su capacidad de garantizar de manera continua la conformidad de los lotes; por lo que respecta a los medicamentos derivados de sangre o plasma humanos, debe además demostrar su capacidad de garantizar, en la medida que el estado de la técnica lo permita, la ausencia de contaminación viral específica.

(29) Es preciso armonizar las condiciones en las que se dispensan los medicamentos al público.

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

(31) Por otra parte, en virtud del Reglamento (CEE) nº 2309/93, algunos medicamentos son objeto de una autorización comunitaria de comercialización. En estas condiciones, es conveniente establecer el régimen jurídico del despacho de los medicamentos amparados por una autorización comunitaria de comercialización. En consecuencia, conviene fijar los criterios en que se basarán las decisiones comunitarias que se adopten.

(32) Conviene, pues, en una primera fase, armonizar los principios de base aplicables a la clasificación relativa al despacho de medicamentos en la Comunidad o en el Estado miembro interesado, inspirándose en los principios ya establecidos en la materia por el Consejo de Europa y en los trabajos de armonización realizados en el marco de las Naciones Unidas en relación con los estupefacientes y los psicotropos.

(33) Las disposiciones referidas a la clasificación en materia de dispensación de medicamentos no afectan a las disposiciones de los regímenes nacionales de seguridad social relativas al reembolso o al pago de los medicamentos sujetos a receta médica.

(34) Muchas operaciones de distribución al por mayor de medicamentos para uso humano pueden abarcar simultáneamente varios Estados miembros.

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

▼B

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

(37) La autorización debe someterse a ciertos requisitos esenciales, cuyo cumplimiento debe verificar el Estado miembro interesado. Cada Estado miembro debe reconocer las autorizaciones concedidas por los demás Estados miembros.

(38) Determinados Estados miembros imponen a los mayoristas que suministran medicamentos a los farmacéuticos y a las personas autorizadas a dispensar medicamentos al público determinadas obligaciones de servicio público. Dichos Estados miembros deben poder seguir imponiendo dichas obligaciones a los mayoristas establecidos en su territorio. Asimismo, deben poder aplicarlas a los mayoristas de los demás Estados miembros siempre que no impongan ninguna obligación más estricta que las que imponen a sus propios mayoristas y que puedan considerarse justificadas por razones de protección de la salud pública y proporcionadas al objetivo relativo a dicha protección.

(39) Es conveniente precisar las normas a las que debe ajustarse el etiquetado y la redacción del prospecto.

(40) Las disposiciones relativas a la información a los pacientes deben garantizar un nivel elevado de protección de los consumidores, para permitir el uso correcto de los medicamentos a partir de una información completa y comprensible.

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

(42) La presente Directiva debe entenderse sin perjuicio de la aplicación de las medidas adoptadas en virtud de la Directiva 84/450/CEE del Consejo, de 10 de septiembre de 1984, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros en materia de publicidad engañosa ([1]).

(43) Todos los Estados miembros han adoptado, además, medidas específicas relativas a la publicidad de los medicamentos. Entre dichas medidas existen disparidades. Estas disparidades influyen en el funcionamiento del mercado interior, por el hecho de que la publicidad que se difunde en un Estado miembro puede producir efectos en los demás Estados miembros.

(44) La Directiva 89/552/CEE del Consejo, de 3 de octubre de 1989, sobre la coordinación de determinadas disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros relativas al ejercicio de actividades de radiodifusión televisiva ([2]), prohíbe la publicidad televisada de medicamentos disponibles únicamente por prescripción facultativa en el Estado miembro del que dependa el organismo de radiodifusión televisiva. Procede generalizar este principio ampliándolo a otros medios de comunicación.

(45) La publicidad destinada al público de aquellos medicamentos que pueden ser dispensados sin prescripción médica podría afectar a

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

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

▼B

la salud pública, si dicha publicidad fuese excesiva e imprudente. Esta publicidad, cuando esté permitida, debe, por lo tanto, responder a determinados criterios esenciales que conviene definir.

(46) Por otro lado, debe prohibirse la distribución gratuita de muestras al público practicada con fines de promoción.

(47) La publicidad de medicamentos destinada a personas facultadas para prescribirlos o dispensarlos contribuye a la información de dichas personas. No obstante, conviene establecer para esta información unas condiciones estrictas y un control efectivo, inspirándose, principalmente, en los trabajos realizados en el marco del Consejo de Europa.

(48) La publicidad de medicamentos debe estar sometida a un control adecuado y eficaz. A este respecto, es conveniente inspirarse en los mecanismos de control establecidos por la Directiva 84/450/CEE.

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

(50) Las personas facultadas para prescribir medicamentos deben realizar esta tarea de modo totalmente objetivo y sin hallarse influidos por incitaciones económicas, directas o indirectas.

(51) Conviene poder suministrar muestras gratuitas de medicamentos, respetando determinadas condiciones restrictivas, a las personas facultadas para prescribirlos o dispensarlos, con el fin de que se familiaricen con los nuevos medicamentos y adquieran experiencia respecto a su utilización.

(52) Si bien es importante que las personas facultadas para prescribir o dispensar medicamentos dispongan de fuentes de información neutrales y objetivas sobre los medicamentos disponibles en el mercado, es a los Estados miembros, no obstante, a los que incumbe tomar las medidas oportunas a este fin, en función de su situación particular.

(53) Conviene que cada empresa fabricante o importadora de medicamentos instaure un mecanismo mediante el cual pueda garantizarse que toda la información comunicada respecto a un medicamento se ajusta a las condiciones de uso aprobadas.

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

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

(56) Con el uso creciente de las redes electrónicas para comunicar información sobre reacciones adversas a los medicamentos comercializados en la Comunidad se pretende hacer posible que las autoridades competentes compartan la información al mismo tiempo.

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

(58) Los titulares de autorizaciones de comercialización deben ser responsables, respecto de los medicamentos que comercialicen, de una farmacovigilancia continua y centrada en la prevención.

▼B

(59) Procede aprobar las medidas necesarias para la ejecución de la presente Directiva con arreglo a la Decisión 1999/468/CE del Consejo, de 28 de junio de 1999, por la que se establecen los procedimientos para el ejercicio de las competencias de ejecución atribuidas a la Comisión ([1]).

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

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

HAN ADOPTADO LA PRESENTE DIRECTIVA:

TÍTULO I

DEFINICIONES

Artículo 1

A efectos de la presente Directiva, se entenderá por:

▼M4

_____

2) *Medicamento:*

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

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;

▼B

3) *Sustancia:*

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

— humano, como:

la sangre humana y sus productos derivados;

— animal, como:

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

— vegetal, como:

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

— químico, como:

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

4) *Medicamento inmunológico:*

todo medicamento consistente en vacunas, toxinas, sueros y alergenos:

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

([1]) DO L 184 de 17.7.1999, p. 23.

▼B

i) los agentes utilizados para provocar una inmunidad activa como la vacuna anticolérica, el BCG, la vacuna antipoliomelítica, la vacuna antivariólica;

ii) los agentes utilizados para diagnosticar el estado de inmunidad, en particular la tuberculina y la tuberculina PPD, las toxinas utilizadas en los tests de Schick y de Dick, la brucelina;

iii) los agentes utilizados para provocar una inmunidad pasiva, como la antitoxina diftérica, la globulina antivariólica, la globulina antilinfocítica;

b) los productos alergénicos comprendiendo cualquier medicamento destinado a detectar o provocar una alteración adquirida y específica en la respuesta inmunológica a un agente alergizante;

▼M6

4 *bis*) *Medicamento de terapia avanzada:*

un producto tal como está definido en el artículo 2 del Reglamento (CE) nº 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007, sobre medicamentos de terapia avanzada ([1]);

▼M4

5) *Medicamento homeopático:*

Todo medicamento obtenido a partir de sustancias denominadas cepas homeopáticas con arreglo a un procedimiento de fabricación homeopático descrito en la Farmacopea Europea o, en su defecto, en las farmacopeas utilizadas en la actualidad de forma oficial en los Estados miembros. Un medicamento homeopático podrá contener varios principios;

▼B

6) *Radiofármaco:*

cualquier medicamento que, cuando esté preparado para su uso, contenga uno o más radionucleidos (isótopos radioactivos), incorporados con algún objetivo médico;

7) *Generador de radionucleidos:*

cualquier sistema que incorpore un radionucleido padre fijo a partir del cual se produzca un radionucleido hijo obtenido por elución o por cualquier otro método y utilizado en un radiofármaco;

8) ►M4 *Equipo* ◄*:*

cualquier preparado que deba reconstituirse o combinarse con radionucleidos en radiofármaco final, generalmente antes de su administración;

9) *Precursor de radionucleidos:*

cualquier otro radionucleido producido para el marcado radiactivo de otras sustancias antes de su administración;

10) *Medicamentos derivados de sangre o plasma humanos:*

medicamentos a base de constituyentes sanguíneos preparados industrialmente por establecimientos públicos o privados; dichos medicamentos comprenden, en particular, albúmina, factores de coagulación e inmunoglobulinas de origen humano;

11) *Reacción adversa:*

cualquier respuesta nociva e involuntaria a un medicamento, producida a dosis aplicadas normalmente en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades,

([1]) DO L 324 de 10.12.2007, p. 121.

▼B

o para el restablecimiento, la corrección o la modificación de funciones fisiológicas;

12) *Reacción adversa grave:*

cualquier reacción adversa que ocasione la muerte, ponga en peligro la vida del paciente, exija una hospitalización o la prolongación de la misma, ocasione una invalidez o una incapacidad significativa o persistente o produzca una anomalía o malformación congénita;

13) *Reacción adversa inesperada:*

cualquier reacción adversa cuya naturaleza, gravedad o consecuencias no concuerden con el resumen de las características del producto;

14) *Informes periódicos de actualizados en materia de seguridad:*

los informes periódicos que contengan las informaciones registradas con arreglo al artículo 104;

15) *Estudios de seguridad posteriores a la autorización:*

un estudio farmacoepidemiológico o un ensayo clínico efectuados de conformidad con los términos de la autorización de comercialización y realizado con el propósito de identificar o cuantificar un riesgo para la seguridad relativo a un medicamento autorizado;

16) *Abuso de medicamentos:*

el uso excesivo intencionado, persistente o esporádico, de medicamentos, acompañado de reacciones nocivas físicas o psicológicas;

17) *Distribución al por mayor de medicamentos:*

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

18) *Obligación de servicio público:*

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

▼M4

18 bis) *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;

▼B

19) *Receta médica:*

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

▼M4

20) *Denominación del medicamento:*

La denominación, que podrá ser un nombre de fantasía 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;

▼B

21) *Denominación común:*

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

22) *Dosis del medicamento:*

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

23) *Acondicionamiento primario:*

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

24) *Embalaje exterior:*

el embalaje en que se encuentre el acondicionamiento primario;

25) *Etiquetado:*

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

26) *Prospecto:*

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

▼M4

27) *Agencia:*

La Agencia Europea de Medicamentos establecida por el Reglamento (CE) nº 726/2004 ([1]);

28) *Riesgos relacionados con la utilización del medicamento:*

— cualquier riesgo relacionado con la calidad, la seguridad y la eficacia del medicamento para la salud del paciente o la salud pública;

— cualquier riesgo de efectos no deseados en el medio ambiente;

28 bis) *Relación beneficio-riesgo:*

La evaluación de los efectos terapéuticos positivos del medicamento en relación con el riesgo descrito en el primer guión del punto 28;

▼M3

29) *medicamento tradicional a base de plantas:*

medicamento a base de plantas que cumpla las condiciones establecidas en el apartado 1 del artículo 16 *bis*;

30) *medicamento a base de plantas:*

cualquier 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;

31) *sustancias vegetales:*

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

32) *preparados vegetales:*

([1]) DO L 136 de 30.4.2004, p. 1.

▼M3

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

▼B

TÍTULO II

ÁMBITO DE APLICACIÓN

▼M4

Artículo 2

1. La presente Directiva se aplicará a los medicamentos de uso humano destinados a ser comercializados en los Estados miembros y preparados industrialmente o en cuya fabricación intervenga un proceso industrial.

2. En caso de duda, cuando, considerando todas las características de un producto, éste pueda responder a la definición de medicamento y a la definición de producto contemplada por otras normas comunitarias, se aplicará la presente Directiva.

3. No obstante lo dispuesto en el apartado 1 y en el punto 4 del artículo 3, las disposiciones del título IV de la presente Directiva se aplicarán a los medicamentos destinados exclusivamente a la exportación y a los productos intermedios.

▼B

Artículo 3

La presente Directiva no se aplicará a:

1) los medicamentos preparados en una farmacia de acuerdo con una prescripción médica destinada a un enfermo determinado (denominada comúnmente fórmula magistral);

2) los medicamentos preparados en una farmacia de acuerdo con las indicaciones de una farmacopea, destinados a su dispensación directa a los enfermos a los que abastece dicha farmacia (denominada comúnmente fórmula oficinal);

▼M4

3) los medicamentos destinados a pruebas de investigación y de desarrollo, sin perjuicio de lo dispuesto en la Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de abril de 2001, 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 ([1]);

▼B

4) los productos intermedios destinados a una transformación posterior realizada por un fabricante autorizado;

5) los radionucleidos en forma de fuentes selladas;

▼M4

6) la sangre completa, al plasma ni a las células sanguíneas de origen humano, con excepción del plasma elaborado mediante un proceso industrial.

([1]) DO L 121 de 1.5.2001, p. 34.

▼B

7) los medicamentos de terapia avanzada, tal como se definen en el Reglamento (CE) nº 1394/2007, 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, con el fin de cumplir una prescripción facultativa individual de un producto hecho a medida destinado a un solo paciente.

La fabricación de estos productos deberá contar con la autorización de las autoridades competentes del Estado miembro. Los Estados miembros se asegurarán de que la trazabilidad nacional y los requisitos de farmacovigilancia así como las normas de calidad específicas mencionadas en el presente apartado son equivalentes a los previstos a escala comunitaria con respecto a los medicamentos de terapia avanzada para los que se requiere autorización de conformidad con el Reglamento (CE) nº 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos ([1]).

▼B

Artículo 4

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

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

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

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

▼M6

5. La presente Directiva y los Reglamentos a los que hace mención no afectarán a la aplicación de la legislación nacional que prohíbe o restringe el uso de cualquier tipo específico de células humanas o animales, o la venta, el suministro o el uso de medicamentos que consistan en dichas células, las contengan o deriven de ellas, por motivos no previstos en la legislación comunitaria antes mencionada. Los Estados miembros comunicarán a la Comisión las disposiciones nacionales correspondientes. La Comisión pondrá a disposición del público esta información en un registro.

▼M4

Artículo 5

1. Los Estados miembros podrán, de acuerdo con la legislación vigente y con vistas a atender necesidades especiales, excluir de las dis-

([1]) DO L 136 de 30.4.2004, p. 1. Reglamento modificado por el Reglamento (CE) nº 1901/2006 (DO L 378 de 27.12.2006, p. 1).
([2]) DO L 207 de 30.7.1986, p. 1.

▼M4

posiciones de la presente Directiva a los medicamentos que se suministren atendiendo a una solicitud de uso compasivo, elaborados de acuerdo con la prescripción de un facultativo reconocido y que los destine a un paciente individual bajo su responsabilidad personal directa.

2. Los Estados miembros podrán autorizar temporalmente la distribución de medicamentos no autorizados en respuesta a la propagación supuesta o confirmada de un agente patógeno o químico, toxina o radiación nuclear capaz de causar daños.

3 Sin perjuicio de lo dispuesto en el apartado 1, los Estados miembros podrán establecer disposiciones destinadas a garantizar que los titulares de autorizaciones de comercialización, los fabricantes y los profesionales del sector sanitario no estén sujetos a responsabilidad civil o administrativa por todas las consecuencias derivadas del uso de un medicamento fuera de las indicaciones 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 un agente patógeno o químico, toxina o radiación nuclear capaz de causar daños. Estas disposiciones se aplicarán independientemente de que se haya otorgado una autorización, nacional o comunitaria.

4. El apartado 3 no engloba la responsabilidad por productos defectuosos establecida en la 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 ([1])

▼B

TÍTULO III

COMERCIALIZACIÓN

CAPÍTULO 1

Autorización de comercialización

Artículo 6

▼M5

1. ►M6 ►C1 No podrá comercializarse ningún medicamento en un Estado miembro sin que la autoridad competente de dicho Estado miembro haya concedido una autorización de comercialización con arreglo a la presente Directiva o se haya concedido una autorización de conformidad con el Reglamento (CE) nº 726/2004, leído en relación con el Reglamento (CE) nº 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de diciembre de 2006, sobre medicamentos para uso pediátrico ([2]), y el Reglamento (CE) nº 1394/2007. ◄ ◄

▼M4

Cuando un medicamento haya obtenido una autorización de comercialización inicial de acuerdo con el primer párrafo, toda dosificación, forma farmacéutica, vía de administración y presentación adicionales, así como cualesquiera modificaciones y ampliaciones que se introduzcan deberán también obtener una autorización con arreglo al párrafo primero o incluirse en la autorización de comercialización inicial. Todas estas autorizaciones de comercialización se considerarán pertenecientes a la misma autorización global de comercialización, en particular a los efectos de la aplicación del apartado 1 del artículo 10.

([1]) DO L 210 de 7.8.1985, p. 29. Directiva cuya última modificación la constituye la Directiva 1999/34/CE del Parlamento Europeo y del Consejo (DO L 141 de 4.6.1999, p. 20)

([2]) DO L 378 de 27.12.2006, p. 1.

▼M4

1 *bis*. El titular de la autorización de comercialización será responsable de la comercialización del medicamento. La designación de un representante no exonerará al titular de la autorización de comercialización de su responsabilidad jurídica.

▼B

2. La autorización mencionada en el apartado 1 será asimismo exigida para los generadores de radionucleidos, ►M4 equipos ◄ y los radiofármacos precursores de radionucleidos, así como para los radiofármacos preparados industrialmente.

Artículo 7

Sin embargo no se exigirá autorización para un radiofármaco preparado en el momento de su uso por una persona o una institución que según la legislación nacional estén autorizadas a utilizar estos medicamentos, en un centro asistencial autorizado, exclusivamente a partir de generadores de radionucleidos, ►M4 los equipos ◄ o precursores de radionucleidos autorizados, con arreglo a las instrucciones del fabricante.

Artículo 8

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

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

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

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

▼M4

b) denominación del medicamento;

c) composición cualitativa y cuantitativa de todos los componentes del medicamento, incluyendo la de su denominación común internacional (DCI) recomendada por la OMS, cuando la tenga, o la mención de la denominación química pertinente;

c *bis*) evaluación del riesgo que el medicamento podría representar para el medio ambiente. Este impacto se deberá estudiar y se deberán prever, caso por caso, las disposiciones particulares destinadas a limitarlo;

▼B

d) descripción del modo de fabricación;

e) indicaciones terapéuticas, contraindicaciones y reacciones adversas;

f) posología, forma farmacéutica, modo y vía de administración y período o plazo de validez previsto;

▼M4

g) 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;

h) descripción de los métodos de control utilizados por el fabricante;

i) resultado de las pruebas:

▼M4

— farmacéuticas (fisicoquímicas, biológicas o microbiológicas)

— preclínicas (toxicológicas y farmacológicas)

— clínicas;

i *bis*) una descripción detallada de los sistemas de farmacovigilancia y, cuando corresponda, de gestión de riesgos que el solicitante vaya a crear;

i *ter*) una declaración según la cual los ensayos clínicos llevados a cabo fuera de la Unión Europea cumplen los requisitos éticos de la Directiva 2001/20/CE;

j) un resumen de las características del producto, con arreglo al artículo 11, una maqueta del embalaje exterior que incluya las indicaciones contempladas en el artículo 54 y del acondicionamiento primario del medicamento que incluya las indicaciones contempladas en el artículo 55, así como el prospecto de conformidad con el artículo 59.

▼B

k) un documento del que se desprenda que el fabricante está autorizado en su país para fabricar medicamentos;

l) una copia de la autorización de comercialización obtenida para el medicamento en otro Estado miembro o en un tercer país, junto con la lista de los Estados miembros en los que se esté estudiando una solicitud de autorización presentada de conformidad con la presente Directiva, una copia del resumen de las características del producto propuesto por el solicitante en virtud del artículo 11 o aprobado por las autoridades competentes del Estado miembro en virtud del artículo 21, y una copia del prospecto propuesto con arreglo al artículo 59 o aprobado por la autoridad competente del Estado miembro de conformidad con el artículo 61; los detalles de cualquier decisión de denegación de autorización, tanto en la Comunidad como en un país tercero, y los motivos de tal decisión.

Esta información deberá actualizarse periódicamente;

▼M4

m) una copia de toda designación del medicamento como medicamento huérfano, de conformidad con el Reglamento (CE) nº 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 1999, sobre medicamentos huérfanos [1], acompañada de una copia del dictamen correspondiente de la Agencia;

n) la prueba de que el solicitante dispone de una persona cualificada responsable de la farmacovigilancia, así como de la infraestructura necesaria para informar sobre toda reacción adversa que se sospeche o que se produzca en la Comunidad o en un tercer país.

Los documentos e información relativos a los resultados de las pruebas farmacéuticas, preclínicas y clínicas a que se refiere la letra i) del primer párrafo deberán ir acompañados de resúmenes detallados de conformidad con lo dispuesto en el artículo 12.

▼B

Artículo 9

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

[1] DO L 18 de 22.1.2000, p. 1.

▼B

— una descripción general del sistema junto con una descripción detallada de los componentes del mismo que puedan afectar a la composición o calidad del preparado nucleido hijo;

— características cualitativas y cuantitativas del eluido o sublimado.

▼M4

Artículo 10

1. No obstante lo dispuesto en la letra i) del apartado 3 del artículo 8, y sin perjuicio del derecho relativo a la protección de la propiedad industrial y comercial, el solicitante no tendrá obligación de facilitar los resultados de los ensayos preclínicos y clínicos si puede demostrar que el medicamento es genérico de un medicamento de referencia que está o ha sido autorizado con arreglo al artículo 6 desde hace ocho años como mínimo en un Estado miembro o en la Comunidad.

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

Lo dispuesto en el primer párrafo será asimismo de aplicación cuando el medicamento de referencia no estuviera autorizado en el Estado miembro en que se presente la solicitud para un medicamento genérico. En tal caso, el solicitante deberá indicar en el impreso de 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.

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

2. A efectos del presente artículo se entenderá por:

a) «medicamento de referencia», todo medicamento autorizado con arreglo al artículo 6, de conformidad con lo dispuesto en el artículo 8;

b) «medicamento genérico», todo medicamento que tenga la misma composición cualitativa y cuantitativa en sustancias activas y la misma forma farmacéutica, y cuya bioequivalencia con el medicamento de referencia haya sido demostrada por estudios adecuados de biodisponibilidad. Las diferentes sales, ésteres, éteres, isómeros, mezclas de isómeros, complejos o derivados de una sustancia activa se considerarán una misma sustancia activa, a menos que tengan propiedades considerablemente diferentes en cuanto a seguridad y/o eficacia, en cuyo caso el solicitante deberá facilitar datos suplementarios para demostrar la seguridad y/o eficacia de la diversidad de sales, ésteres o derivados presentes en una sustancia activa autorizada. Las diferentes formas farmacéuticas orales de liberación inmediata se considerarán una misma forma farmacéutica. El solicitante podrá estar dispensado de los estudios de biodisponibilidad si puede demostrar que el medicamento genérico satisface los criterios pertinentes definidos en las correspondientes directrices detalladas.

3. En los casos en que el medicamento no esté incluido en la definición de medicamento genérico de la letra b) del apartado 2 o cuando la bioequivalencia no pueda ser demostrada por medio de estudios de biodisponibilidad o en caso de que se modifiquen las sustancias activas, las indicaciones terapéuticas, la dosificación, la forma farmacéutica o la

▼M4

vía de administración con respecto a las del medicamento de referencia, deberán facilitarse los resultados de los ensayos preclínicos y clínicos adecuados.

4. Cuando un medicamento biológico que sea similar a un producto biológico de referencia no cumpla las condiciones de la definición de medicamentos genéricos, debido en particular a diferencias relacionadas con las materias primas o diferencias en el proceso de fabricación del medicamento biológico y del medicamento biológico de referencia, deberán aportarse los resultados de los ensayos preclínicos o clínicos adecuados relativos a dichas condiciones. El tipo y la cantidad de datos suplementarios deben ajustarse a los criterios pertinentes expuestos en el anexo I y a las directrices detalladas afines. No será necesario aportar los resultados de otras pruebas a partir del expediente del medicamento de referencia.

5. Además de las disposiciones establecidas en el apartado 1, cuando se curse una solicitud para una nueva indicación de una sustancia suficientemente comprobada, se concederá un período no acumulativo de un año de exclusividad de los datos, siempre y cuando se hayan llevado a cabo estudios clínicos o preclínicos significativos en relación con la nueva indicación.

6. La realización de los estudios necesarios para la aplicación de los apartados 1, 2, 3 y 4 y los consiguientes requisitos prácticos no se considerarán contrarios al derecho sobre patentes ni a los certificados de protección complementaria para medicamentos.

Artículo 10 bis

No obstante lo dispuesto en la letra i) del apartado 3 del artículo 8, y sin perjuicio del Derecho relativo a la protección de la propiedad industrial y comercial, el solicitante no tendrá obligación de facilitar los resultados de los ensayos preclínicos y clínicos si puede demostrar que las sustancias activas del medicamento han tenido un uso médico bien establecido al menos durante diez años dentro de la Comunidad y presentan una eficacia reconocida, así como un nivel aceptable de seguridad en virtud de las condiciones previstas en el anexo I. En tal caso, los resultados de estos ensayos se sustituirán por una documentación bibliográfico-científica adecuada.

Artículo 10 ter

Por lo que se refiere a los medicamentos que contengan sustancias activas que entren en la composición de medicamentos autorizados, pero que no hayan sido combinadas todavía con fines terapéuticos, deberán facilitarse, con arreglo a lo dispuesto en la letra i) del apartado 3 del artículo 8, los resultados de los nuevos ensayos preclínicos o clínicos relativos a la combinación, sin necesidad de facilitar la documentación relativa a cada sustancia activa individual.

Artículo 10 quater

Tras la concesión de una autorización de comercialización, el titular de la misma podrá consentir en que se haga uso de la documentación farmacéutica, preclínica y clínica que obre en el expediente del medicamento, para el estudio de una solicitud posterior para un medicamento que tenga la misma composición cualitativa y cuantitativa en sustancias activas y la misma forma farmacéutica.

Artículo 11

El resumen de las características del producto contendrá, en este orden, los datos siguientes:

▼M4

1. denominación del medicamento seguida de la dosificación del medicamento y de la forma farmacéutica.

2. composición cualitativa y cuantitativa en sustancias activas y en componentes del excipiente cuyo conocimiento sea necesario para una buena administración del medicamento; se emplearán las denominaciones comunes o las denominaciones químicas.

3. forma farmacéutica.

4. datos clínicos:

4.1. información terapéutica,

4.2. posología y forma de administración en adultos y, en caso necesario, en niños,

4.3. contraindicaciones,

4.4. 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,

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

4.6. administración durante el embarazo y la lactancia,

4.7. efectos sobre la capacidad de conducir y de usar maquinaria,

4.8. efectos indeseables,

4.9. sobredosis (síntomas, procedimientos de urgencia, antídotos).

5. propiedades farmacológicas:

5.1. propiedades farmacodinámicas,

5.2. propiedades farmacocinéticas

5.3. datos preclínicos de seguridad.

6. datos farmacéuticos:

6.1. lista de excipientes,

6.2. principales incompatibilidades,

6.3. plazo de caducidad, en caso necesario, tras la reconstitución del medicamento o cuando se abra por primera vez el acondicionamiento primario,

6.4. precauciones especiales de conservación,

6.5. naturaleza y contenido del envase,

6.6. precauciones especiales para eliminar el medicamento utilizado o los residuos derivados del mismo, en su caso.

7. titular de la autorización de comercialización.

8. número de la autorización de comercialización.

9. fecha de la primera autorización/renovación de la autorización.

10. fecha de la revisión del texto.

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, tiempo máximo de almacenamiento durante el cual cualquier preparado intermedio, como un eluido, o el radiofármaco listo para su empleo cumplan las especificaciones previstas.

▼M4

Para autorizaciones conforme al artículo 10, no es necesario que se incluyan aquellas partes del resumen de las características del medicamento de referencia que se refieren a indicaciones o formas de dosificación que estuvieran todavía cubiertas por el derecho sobre patentes en el momento en que el medicamento genérico fue comercializado.

Artículo 12

1. El solicitante velará por que los resúmenes detallados previstos en el último párrafo del apartado 3 del artículo 8 sean elaborados y firmados por personas que posean las cualificaciones técnicas o profesionales necesarias, que deberán constar en un breve *curriculum vitae*, antes de ser presentados a las autoridades competentes.

2. Las personas que posean las cualificaciones técnicas o profesionales contempladas en el apartado 1 deberán justificar, en su caso, el recurso a la documentación bibliográfico-científica contemplada en el artículo 10 *bis* en las condiciones previstas por el anexo I.

3. Los resúmenes detallados formarán parte del expediente que el solicitante presentará a las autoridades competentes.

▼B

CAPÍTULO 2

Disposiciones particulares aplicables a los medicamentos homeopáticos

▼M4

Artículo 13

1. Los Estados miembros velarán por que los medicamentos homeopáticos fabricados y comercializados en la Comunidad se autoricen o registren con arreglo a lo dispuesto en los artículos 14, 15 y 16, excepto cuando dichos medicamentos estén cubiertos por un registro o por una autorización concedidos con arreglo a la legislación nacional hasta el 31 de diciembre de 1993. En el caso de los registros se aplicarán el artículo 28 y los apartados 1 a 3 del artículo 29.

2. Los Estados miembros establecerán un procedimiento de registro simplificado especial para los medicamentos homeopáticos a que se refiere el artículo 14.

▼B

Artículo 14

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

— vía de administración oral o externa;

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

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

▼M7

Cuando nuevos conocimientos científicos lo justifiquen, la Comisión podrá adaptar las disposiciones del párrafo primero, tercer guión. Esta medida, destinada a modificar elementos no esenciales de la presente

▼M7

Directiva, se adoptará con arreglo al procedimiento de reglamentación con control contemplado en el artículo 121, apartado 2 *bis*.

▼B

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

2. Los criterios y las normas de procedimiento previstos en el apartado 4 del artículo 4, en el apartado 1 del artículo 17 y en los artículos 22 a 26, 112, 116 y 125 serán aplicables por analogía al procedimiento de registro simplificado especial de los medicamentos homeopáticos, con excepción de la prueba del efecto terapéutico.

▼M4

_____

▼B

Artículo 15

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

— denominación científica u otra denominación que figure en una farmacopea, de la(s) cepa(s) homeopática(s), con mención de las distintas vías de administración, formas farmacéuticas y grados de dilución que vayan a registrarse;

▼M4

— expediente en el que se describa el modo de obtención y control de la cepa o cepas y se justifique su uso homeopático, basándose en una bibliografía apropiada;

▼B

— informe sobre la fabricación y el control de cada una de las formas farmacéuticas, acompañado de una descripción de los métodos de dilución y de dinamización;

— autorización para fabricar los medicamentos en cuestión;

— copia de los registros o autorizaciones eventualmente obtenidos para esos mismos medicamentos en otros Estados miembros;

▼M4

— una o varias maquetas del embalaje exterior y del acondicionamiento primario de los medicamentos que vayan a registrarse;

▼B

— información sobre la estabilidad del medicamento.

Artículo 16

1. Los medicamentos homeopáticos distintos de los contemplados en el apartado 1 del artículo 14 serán autorizados y etiquetados con arreglo ►M4 al artículo 8 y a los artículos 10, 10 *bis*, 10 *ter*, 10 *quater* y 11 ◄.

2. Los Estados miembros podrán introducir o mantener en sus respectivos territorios normas específicas para las ►M4 pruebas preclínicas ◄ y clínicas de los medicamentos homeopáticos distintos de los contemplados en el apartado 1 del artículo 14, con arreglo a los principios y particularidades de la medicina homeopática de cada Estado miembro.

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

▼B

3. Las disposiciones del título IX serán aplicables además a los medicamentos homeopáticos, con excepción de los contemplados en el apartado 1 del artículo 14.

▼M3

CAPÍTULO 2 bis

Disposiciones particulares aplicables a los medicamentos tradicionales a base de plantas

Artículo 16 bis

1. Queda establecido un procedimiento de registro simplificado (en lo sucesivo, «el registro para uso tradicional») para los medicamentos a base de plantas que cumplan todos los criterios siguientes:

a) que tengan indicaciones apropiadas exclusivamente para medicamentos tradicionales a base de plantas que, por su composición y finalidad, estén destinados y concebidos para su utilización sin el control de un 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 por vía oral, externo o por inhalación;

d) que haya transcurrido el período de uso tradicional según lo establecido en la letra c) del apartado 1 del artículo 16 *quater*;

e) que la información sobre el uso tradicional del medicamento sea suficiente, en particular que el producto demuestre no ser nocivo en las condiciones de uso especificadas y la acción farmacológica o la eficacia del medicamento se puedan deducir de su utilización y experiencia de larga tradición.

2. Sin perjuicio de lo dispuesto en el punto 30 del artículo 1, la presencia en el medicamento a base de plantas de vitaminas o minerales cuya seguridad esté bien documentada no impedirá que el producto esté sujeto a registro de conformidad con el apartado 1, siempre que la acción de las vitaminas o minerales sea secundaria con respecto a la de las sustancias activas vegetales en lo referente a la indicación o indicaciones específicas afirmadas.

3. No obstante, cuando las autoridades competentes consideren que un medicamento tradicional a base de plantas reúne los criterios para una autorización con arreglo al artículo 6 o para un registro en virtud del artículo 14, lo dispuesto en el presente capítulo no será de aplicación.

Artículo 16 ter

1. El solicitante y el titular del registro deberán estar radicados en la Comunidad.

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 16 quater

1. La solicitud irá acompañada de:

a) los datos y documentos siguientes:

▼M3

i) aquellos a que hacen referencia las letras a) a h), j) y k) del apartado 3 del artículo 8,

ii) los resultados de las pruebas farmacológicas a que hace referencia el segundo guión del inciso i) del apartado 3 del artículo 8,

iii) el resumen de las características del producto, sin la información especificada en el apartado 4 del artículo 11,

iv) en caso de combinación según lo dispuesto en el punto 30 del artículo 1 o en el apartado 2 del artículo 16 *bis*, la información a que hace referencia la letra e) del apartado 1 del artículo 16 *bis* sobre una combinación de ese tipo; si las sustancias activas individuales no son suficientemente conocidas, la información también se referirá asimismo a éstas;

b) los pormenores relativos a las autorizaciones o registros obtenidos por el solicitante en otro Estado miembro, o en un tercer país, para comercializar el medicamento y los relativos a todo tipo de decisión que deniegue una autorización o registro, tanto en la Comunidad 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 en cuestión o un producto equivalente ha tenido un uso farmacológico durante un período mínimo de 30 años anteriormente a la fecha de la solicitud, de los cuales al menos 15 años en la Comunidad. A petición del Estado miembro en el que se presente la solicitud de registro para uso tradicional, el Comité de medicamentos a base de plantas emitirá un dictamen sobre la suficiencia de la experiencia de larga tradición en la utilización del medicamento o del medicamento correspondiente. El Estado miembro presentará la documentación adecuada en apoyo de su petición de dictamen;

d) un estudio bibliográfico de la información sobre seguridad junto con un informe de expertos y, cuando lo requiera la autoridad competente, mediante solicitud adicional, la información necesaria para evaluar la seguridad del medicamento.

El anexo I se aplicará por analogía a los datos y documentos especificados en la letra a).

2. Un producto equivalente, como se indica en la letra c) del apartado 1, se caracteriza por contener las mismas sustancias activas, independientemente de los excipientes utilizados, tener la misma o similar finalidad, poseer una posología o dosis equivalente y la misma o similar vía de administración que los del medicamento objeto de la solicitud.

3. El requisito de presentar pruebas del uso farmacológico durante un período de 30 años, como se indica en la letra c) del apartado 1, se cumplirá incluso cuando la comercialización del producto no se haya basado en una autorización específica. Asimismo, se cumplirá si el número o la cantidad de ingredientes del medicamento se ha reducido durante ese período.

4. Si el producto ha estado en uso en la Comunidad durante menos de 15 años, pero puede acogerse por otros motivos al registro simplificado, el Estado miembro en que se haya presentado la solicitud de registro para uso tradicional remitirá el producto al Comité de medicamentos a base de plantas. El Estado miembro presentará la documentación adecuada en apoyo de su petición de dictamen.

El Comité considerará si se cumplen plenamente los demás criterios para el registro simplificado recogidos en el artículo 16 *bis*. Si el Comité lo considera posible, elaborará una monografía comunitaria sobre plantas medicinales del tipo de la recogida en el apartado 3 del artículo 16 *nono*, que deberá ser tenida en cuenta por el Estado miembro para adoptar su decisión definitiva.

▼M3

Artículo 16 quinto

1. Sin perjuicio del apartado 1 del artículo 16 *nono*, el capítulo 4 del título III se aplicará por analogía a los registros concedidos de conformidad con el artículo 16 *bis*, siempre que:

a) se haya elaborado una monografía comunitaria sobre plantas medicinales de conformidad con el apartado 3 del artículo 16 *nono*, o

b) el medicamento a base de plantas esté compuesto por sustancias, preparados o combinaciones de éstos que figuren en la lista a que se refiere el artículo 16 *séptimo*.

2. Para los medicamentos a base de plantas distintos de los mencionados en el artículo 16 *bis*, todo Estado miembro que evalúe una solicitud de registro para uso tradicional tendrá debidamente en cuenta los registros concedidos por otro Estado miembro de conformidad con el presente capítulo.

Artículo 16 sexto

1. El registro para su uso tradicional se denegará si la solicitud no cumple los artículos 16 *bis*, 16 *ter* o 16 *quater*, o si se da al menos una de las siguientes condiciones:

a) la composición cualitativa y/o cuantitativa no coincide con la declarada;

b) las indicaciones no respetan las condiciones establecidas en el artículo 16 *bis*;

c) el producto 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 utilización y experiencia de larga tradición;

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 que lo requiera cualquier decisión que adopten relativa a la denegación de un registro para uso tradicional y las razones de esta última.

Artículo 16 séptimo

1. De conformidad con el procedimiento establecido en el apartado 2 del artículo 121, se elaborará una lista de sustancias y preparados vegetales y de combinaciones de éstos, para su uso en medicamentos tradicionales a base de plantas. Dicha lista recogerá con respecto a cada sustancia vegetal la indicación, 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.

2. Si una solicitud de registro para uso tradicional hace referencia a una sustancia o preparado vegetal o a una combinación de éstos que figure en la lista a que se refiere el apartado 1, no será necesario presentar la información especificada en las letras b), c) y d) del apartado 1 del artículo 16 *quater*. Las letras c) y d) del apartado 1 del artículo 16 *sexto* no serán de aplicación.

3. Si una sustancia o preparado vegetal o una combinación de éstos 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 esa sustancia, a menos que se presenten en un plazo de tres meses los datos y documentos a que hace referencia el apartado 1 del artículo 16 *quater*.

▼M3

Artículo 16 octavo

1. Los apartados 1 y 2 del artículo 3, el apartado 4 del artículo 4, el apartado 1 del artículo 6, el artículo 12, el apartado 1 del artículo 17, los artículos 19, 20, 23, 24, 25, 40 a 52, 70 a 85, 101 a 108, los apartados 1 y 3 del artículo 111, los artículos 112, 116 a 118, 122, 123, 125, el párrafo segundo del artículo 126 y el artículo 127 de la presente Directiva, así como la Directiva 91/356/CEE de la Comisión ([1]), se aplicarán, por analogía, al registro para uso tradicional concedido de acuerdo con el presente capítulo.

2. Además de los requisitos de los artículos 54 a 65, todo etiquetado y prospecto contendrán una declaración sobre los extremos siguientes:

a) el producto es un medicamento tradicional a base de plantas para uso en una indicación o indicaciones específicas, basado exclusivamente en un uso de larga tradición, y

b) el usuario deberá consultar a un médico o a un profesional sanitario cualificado si persisten los síntomas durante el uso del medicamento o si se producen reacciones adversas no mencionadas en el prospecto.

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 de los artículos 86 a 99, toda publicidad de un medicamento registrado con arreglo al presente capítulo contendrá la siguiente mención: Medicamento tradicional a base de plantas para su uso en indicación o indicaciones específicas basado exclusivamente en un uso de larga tradición.

Artículo 16 nono

1. Se crea un Comité de medicamentos a base de plantas. Dicho Comité formará parte de la Agencia y tendrá las competencias siguientes:

a) por lo que se refiere al registro simplificado:

   — cumplirá las funciones enunciadas en los apartados 1 y 4 del artículo 16 *quater*,

   — cumplirá las funciones que se derivan del artículo 16 *quinto*,

   — preparará un proyecto de lista de sustancias y preparados vegetales y de combinaciones de éstos, según lo indicado en el apartado 1 del artículo 16 *séptimo*,

   — elaborará monografías comunitarias sobre medicamentos tradicionales a base de plantas, según lo indicado en el apartado 3 del presente artículo;

b) por lo que respecta a las autorizaciones de medicamentos a base de plantas, elaborará monografías comunitarias sobre plantas medicinales para los medicamentos a base de plantas, según lo indicado en el apartado 3 del presente artículo;

c) por lo que respecta a las peticiones de dictamen presentadas a la Agencia en virtud del capítulo 4 del título III, en relación con los medicamentos a base de plantas mencionados en el artículo 16 *bis*, cumplirá las funciones definidas en el artículo 32;

d) cuando, de conformidad con el capítulo 4 del título III, se pida a la Agencia su dictamen sobre otros medicamentos que contengan sustancias vegetales, emitirá un dictamen sobre la sustancia vegetal, si procede.

([1]) DO L 193 de 17.7.1991, p. 30.

▼M3

Por último, el Comité de medicamentos a base de plantas cumplirá cualquier otra función que le sea encomendada en virtud del Derecho comunitario.

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 apartado 2 del artículo 57 del Reglamento (CEE) nº 2309/93.

2. Cada Estado miembro nombrará, para un período de tres años renovables, un miembro titular y un suplente para el Comité de medicamentos a base de plantas.

Los suplentes representarán a los titulares y votarán en su nombre en su ausencia. Los titulares y los suplentes se elegirán en razón de sus cualificaciones y experiencia en la evaluación de los medicamentos a base de plantas y representarán a sus autoridades nacionales competentes.

Dicho Comité podrá cooptar a un máximo de cinco miembros adicionales elegidos por su competencia científica específica. Esos miembros serán nombrados por un período de tres años renovables y no contarán con suplentes.

Para proceder a la cooptación de esos miembros, dicho Comité determinará qué competencia específica científica complementaria necesitan tener los miembros adicionales. Los miembros cooptados se elegirán entre los expertos propuestos por los Estados miembros o la Agencia.

Los miembros de dicho Comité podrán estar acompañados por expertos en campos científicos o técnicos específicos.

3. El Comité de medicamentos a base de plantas elaborará monografías comunitarias sobre plantas medicinales para los medicamentos a base de plantas a los efectos de la aplicación del inciso ii) de la letra a) del apartado 1 del artículo 10, así como sobre los medicamentos tradicionales a base de plantas. Dicho Comité asumirá todas las responsabilidades que le sean conferidas en virtud de lo dispuesto en el presente capítulo y del Derecho comunitario.

Cuando se hayan elaborado las monografías comunitarias sobre plantas medicinales en el sentido del presente apartado, los Estados miembros las tomarán en consideración en el estudio de las solicitudes que se les presenten. Cuando no se hayan elaborado todavía esas monografías comunitarias, se podrá hacer referencia a otras monografías, publicaciones o datos pertinentes.

Cuando se elaboren nuevas monografías comunitarias sobre plantas medicinales, el titular del registro estudiará la necesidad de modificar el expediente de autorización en consecuencia. El titular del registro notificará cualquier modificación de esa índole a la autoridad competente del Estado miembro en cuestión.

Las monografías comunitarias sobre plantas medicinales se publicarán.

4. Las disposiciones generales del Reglamento (CEE) nº 2309/93 relativo al Comité de medicamentos de uso humano se aplicarán por analogía al Comité de medicamentos a base de plantas.

Artículo 16 décimo

Antes del 30 de abril de 2007, la Comisión presentará un informe al Parlamento Europeo y al Consejo sobre la aplicación de las disposiciones del presente capítulo.

Ese informe incluirá una evaluación de la posible ampliación del registro para uso tradicional a otras categorías de medicamentos.

▼B

CAPÍTULO 3

Procedimiento relativo a la autorización de comercialización

▼M4

Artículo 17

1. 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 del plazo máximo de los 210 días siguientes a la presentación de una solicitud válida.

Las solicitudes de autorización de comercialización de un medicamento en varios Estados miembros se presentarán con arreglo a los artículos 27 a 39.

2. Cuando un Estado miembro tuviere conocimiento de que en otro Estado miembro se está estudiando una solicitud de autorización de comercialización de un mismo medicamento, el Estado miembro interesado se abstendrá de evaluar la solicitud e informará al solicitante de que los artículos 27 a 39 son de aplicación.

Artículo 18

Si se informare a un Estado miembro, de conformidad con lo dispuesto en la letra l) del apartado 3 del artículo 8, de que otro Estado miembro ha autorizado un medicamento para el que se ha solicitado una autorización de comercialización en el Estado miembro interesado, dicho Estado miembro rechazará la solicitud, salvo en caso de que ésta se haya presentado de conformidad con lo dispuesto en los artículos 27 a 39.

▼B

Artículo 19

Para instruir la solicitud presentada en virtud ►M4 de los artículos 8, 10, 10 *bis*, 10 *ter* y 10 *quater* ◄, la autoridad competente de los Estados miembros:

1) deberá verificar la conformidad del expediente presentado con ►M4 los artículos 8, 10, 10 *bis*, 10 *ter* y 10 *quater* ◄ y examinará si reúne las condiciones de concesión de la autorización de comercialización;

2) podrá someter el medicamento, sus materias primas y de ser necesario, sus productos intermedios u otros componentes, al control de ►M4 un laboratorio oficial de control de medicamentos o un laboratorio designado por un Estado miembro a tal efecto ◄ y se asegura de que son satisfactorios los métodos de control utilizados por el fabricante y descritos en la documentación de la solicitud, con arreglo a la letra h) del apartado 3 del artículo 8;

3) podrá, en su caso, exigir del solicitante que complete el expediente en lo referente a los elementos mencionados ►M4 en el apartado 3 del artículo 8 y en los artículos 10, 10 *bis*, 10 *ter* y 10 *quater* ◄. Cuando la autoridad competente haga uso de esta facultad, los plazos previstos en el artículo 17 quedarán suspendidos hasta que se proporcionen los datos complementarios requeridos. Asimismo, dichos plazos quedarán suspendidos durante el tiempo concedido, en su caso, al solicitante para que se explique oralmente o por escrito.

▼B

Artículo 20

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

a) las autoridades competentes verifiquen que los fabricantes e importadores de medicamentos procedentes de terceros países estén capacitados para llevar a cabo la fabricación en observancia de las indicaciones facilitadas para la aplicación de la letra d) del apartado 3 del artículo 8 y/o efectuar los controles según los métodos descritos en el expediente con arreglo a la letra h) del apartado 3 del artículo 8;

b) las autoridades competentes puedan autorizar a los fabricantes e importadores de medicamentos procedentes de terceros países, ►M4 en casos justificados ◄, a que determinadas fases de la fabricación y/o determinados controles previstos en la letra a), se efectúen por terceros; en este caso, las verificaciones de las autoridades competentes se efectuarán igualmente en el establecimiento elegido.

Artículo 21

1. Cuando se conceda una autorización de comercialización, la autoridad competente del Estado miembro interesado comunicará al titular de la comercialización del medicamento que aprueba el resumen de las características del producto.

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

▼M4

3. Para cada medicamento que hayan autorizado, las autoridades competentes pondrán a disposición del público sin dilación la autorización de comercialización, junto con el resumen de las características del producto.

4. Las autoridades competentes elaborarán un informe de evaluación y comentarios sobre el expediente, por lo que se refiere a los resultados de las pruebas farmacéuticas, preclínicas y clínicas del medicamento de que se trate. El informe de evaluación se actualizará cuando se disponga de nuevos datos que sean importantes para la evaluación de la calidad, la seguridad o la eficacia del medicamento.

Las autoridades competentes pondrán a disposición del público sin dilación 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 solicitadas.

Artículo 22

En circunstancias excepcionales y tras consultar al solicitante, podrá concederse una autorización, supeditada a la obligación por parte del solicitante de cumplir determinadas condiciones, en especial en lo que respecta a la seguridad del medicamento, a la información a las autoridades competentes de todo incidente relacionado con su utilización y a las medidas que deben adoptarse. Esta autorización sólo podrá concederse por razones objetivas y verificables y deberá basarse en alguno de los motivos contemplados en el anexo I. El mantenimiento de la autorización quedará vinculado a la revisión anual de tales condiciones. La lista de condiciones se pondrá a disposición del público sin demora, junto con los plazos y las fechas de cumplimiento.

▼B

Artículo 23

Tras la concesión de una autorización, el titular de la autorización de la comercialización deberá tener en cuenta, por lo que respecta a los métodos de fabricación y de control previstos en las letras d) y h) del apartado 3 del artículo 8, los avances científicos y técnicos e introducir las modificaciones necesarias para que el medicamento sea fabricado y controlado según métodos científicos generalmente aceptados.

Dichas modificaciones deberán ser sometidas a la aprobación de la autoridad competente del Estado miembro interesado.

▼M4

El titular de la autorización notificará de inmediato a la autoridad competente cualquier nueva información que pueda dar lugar a la modificación de los datos y documentos a que se refieren el apartado 3 del artículo 8, los artículos 10, 10 *bis*, 10 *ter* y 11 o el apartado 5 del artículo 32 o el anexo I.

En particular, comunicará de forma inmediata a la autoridad competente cualquier prohibición o restricción impuesta por las autoridades competentes de cualquier país en el que se comercialice el medicamento de uso humano y cualquier otra información nueva que pueda influir en la evaluación de los beneficios y riesgos del medicamento de uso humano de que se trate.

Para poder evaluar permanentemente la relación beneficio-riesgo, la autoridad competente podrá pedir en cualquier momento al titular de la autorización de comercialización que transmita información acreditativa de que la relación beneficio-riesgo sigue siendo favorable.

Artículo 23 bis

Tras la concesión de una autorización de comercialización, el titular de la misma informará a la autoridad competente del Estado miembro en que se haya concedido la autorización de la fecha de comercialización efectiva del medicamento de uso humano en dicho Estado miembro, teniendo en cuenta las diferentes presentaciones autorizadas.

Asimismo, notificará a la autoridad competente cualquier posible cese de comercialización del medicamento en ese Estado miembro, ya sea de forma temporal o permanente. Salvo en circunstancias excepcionales, dicha notificación tendrá lugar como mínimo dos meses antes de la interrupción de la puesta en el mercado del medicamento.

A petición de la autoridad competente, en particular en el marco de la farmacovigilancia, el titular de la autorización de comercialización facilitará a dicha autoridad todos los datos relativos al volumen de ventas del medicamento, así como cualquier dato de que disponga en relación con el volumen de prescripciones.

▼M8

Artículo 23 ter

1. La Comisión adoptará las disposiciones adecuadas para el examen de las variaciones introducidas en los términos de las autorizaciones de comercialización concedidas con arreglo a la presente Directiva.

2. La Comisión adoptará las disposiciones a que se refiere el apartado 1 por medio de un reglamento de aplicación. Esta medida, destinada a modificar elementos no esenciales de la presente Directiva, completándola, se adoptará con arreglo al procedimiento de reglamentación con control contemplado en el artículo 121, apartado 2 *bis*.

3. Al aprobar las disposiciones a que se refiere el apartado 1, la Comisión procurará que sea posible presentar una solicitud única para una o varias modificaciones idénticas aportadas a los términos de varias autorizaciones de comercialización.

▼M8

4. Un Estado miembro podrá continuar aplicando las disposiciones nacionales relativas a las variaciones vigentes en el momento de la entrada en vigor del reglamento de aplicación a las autorizaciones de comercialización concedidas antes del 1 de enero de 1998 en relación con los medicamentos autorizados únicamente en dicho Estado miembro. En caso de que a un medicamento al que se le apliquen las disposiciones nacionales de conformidad con el presente artículo se le conceda posteriormente una autorización de comercialización en otro Estado miembro, el reglamento de aplicación se aplicará a dicho medicamento a partir de dicha fecha.

5. En caso de que un Estado miembro decida continuar aplicando las disposiciones nacionales de conformidad con el apartado 4, informará de ello a la Comisión. En caso de que dicha información no se transmita antes del 20 de enero de 2011, se aplicará el reglamento de aplicación.

▼M4

Artículo 24

1. Sin perjuicio de lo dispuesto en los apartados 4 y 5, la autorización de comercialización tendrá una duración de cinco años.

2. La autorización de comercialización podrá renovarse tras cinco años, previa reevaluación de la relación beneficio-riesgo por la autoridad competente del Estado miembro de autorización.

A tal efecto, el titular de la autorización de comercialización facilitará a la autoridad competente una versión consolidada del expediente en relación con la calidad, seguridad y eficacia, incluyendo todas las variaciones introducidas desde la concesión de la autorización de comercialización, al menos seis meses antes de que expire la validez de la autorización de comercialización con arreglo al apartado 1.

3. La autorización de comercialización, una vez renovada, tendrá una duración ilimitada, a menos que la autoridad competente, por razones justificadas relativas a la farmacovigilancia, decida llevar a cabo una renovación por cinco años con arreglo al apartado 2.

4. Toda autorización que no vaya seguida de una comercialización efectiva del medicamento autorizado en el Estado miembro que la concedió en los tres años siguientes a su expedición perderá su validez.

5. Cuando un medicamento autorizado, comercializado previamente en el Estado miembro que concedió la autorización, deje de encontrarse de forma efectiva en el mercado de dicho Estado miembro durante tres años consecutivos, la autorización concedida para dicho medicamento perderá su validez.

6. En circunstancias excepcionales y por razones de salud pública, la autoridad competente podrá conceder excepciones a los apartados 4 y 5. Dichas excepciones deberán estar debidamente justificadas.

▼B

Artículo 25

La autorización no afectará a la responsabilidad civil o penal del fabricante y, en su caso, del titular.

▼M4

Artículo 26

1. Se denegará la autorización de comercialización cuando de la comprobación de los datos y documentos enumerados en los artículos 8, 10, 10 *bis*, 10 *ter* y 10 *quater* resulte que:

a) la relación beneficio-riesgo no es favorable; o

b) la eficacia terapéutica del medicamento está insuficientemente justificado por el solicitante; o

▼M4

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

2. Se denegará asimismo la autorización cuando los datos y los documentos que se hubieran presentado como fundamento de la solicitud no se ajusten a lo dispuesto en el artículo 8 y en los artículos 10, 10 *bis*, 10 *ter* y 10 *quater*.

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

CAPÍTULO 4

Procedimiento de reconocimiento mutuo y procedimiento descentralizado

Artículo 27

1. Se creará un grupo de coordinación para examinar las cuestiones relacionadas con la autorización de comercialización de medicamentos en dos o más Estados miembros, de conformidad con los procedimientos previstos en el presente capítulo. La Agencia asumirá las labores de secretaría de este grupo de coordinación.

2. El grupo de coordinación estará compuesto por un representante de cada Estado miembro, nombrado para un período renovable de tres años. Los miembros del grupo de coordinación podrán ir acompañados de expertos.

3. El grupo de coordinación elaborará su propio reglamento interno, que entrará en vigor previo dictamen favorable de la Comisión. Dicho reglamento interno se hará público.

Artículo 28

1. Con vistas a la concesión de una autorización de comercialización de un medicamento en más de un Estado miembro, el solicitante presentará una solicitud basada en un expediente idéntico en estos Estados miembros. El expediente incluirá la información y documentos a que se refieren el artículo 8 y los artículos 10, 10 *bis*, 10 *ter*, 10 *quater* y 11. Los documentos presentados incluirán una lista de los Estados miembros afectados por la solicitud.

El solicitante pedirá a un Estado miembro que actúe como «Estado miembro de referencia» y que prepare un informe de evaluación sobre el medicamento, de conformidad con los apartados 2 o 3.

2. Si el medicamento hubiera ya recibido una autorización de comercialización en el momento de la solicitud, los Estados miembros afectados reconocerán la autorización de comercialización concedida por el Estado miembro de referencia. Para ello, el titular de la autorización de comercialización solicitará al Estado miembro de referencia, bien que prepare un informe de evaluación del medicamento, bien, en caso necesario, que actualice cualquier informe de evaluación existente. El Estado miembro de referencia preparará o actualizará el informe de evaluación en un plazo de noventa días a partir de la recepción de la solicitud válida. El informe de evaluación, así como el resumen de las características del producto aprobado, etiquetado y prospecto, se enviarán a los Estados miembros afectados y al solicitante.

3. Si el medicamento no dispone de una autorización de comercialización en el momento de la solicitud, el solicitante pedirá al Estado miembro de referencia que prepare un proyecto de informe de evaluación, un proyecto de resumen de las características del producto, y un proyecto de etiquetado y de prospecto. El Estado miembro de referencia elaborará estos proyectos de documentos en un plazo de 120 días a partir de la recepción de la solicitud válida y los transmitirá a los Estados miembros afectados y al solicitante.

▼M4

4. En un plazo de noventa días a partir de la recepción de los documentos a que se refieren los apartados 2 y 3, los Estados miembros afectados aprobarán el informe de evaluación, el resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto e informarán de ello al Estado miembro de referencia. Este último dará fe del acuerdo general, cerrará el procedimiento e informará de ello al solicitante.

5. Cada Estado miembro en el que se haya presentado una solicitud con arreglo al apartado 1 adoptará una decisión de conformidad con el informe de evaluación, el resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto aprobados, en un plazo de 30 días a partir de la comprobación del acuerdo general.

Artículo 29

1. Si, en el plazo previsto en el apartado 4 del artículo 28, un Estado miembro no puede aprobar el informe de evaluación, el resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto debido a un riesgo potencial grave para la salud pública, motivará su decisión de forma detallada y comunicará sus razones al Estado miembro de referencia, a los otros Estados miembros interesados y al solicitante. Los elementos de desacuerdo se comunicarán inmediatamente 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 mencionados en el apartado 1 harán todo lo posible para 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 un plazo de sesenta días a partir de la comunicación de los motivos de desacuerdo los Estados miembros llegan a un acuerdo, el Estado miembro de referencia dará fe del acuerdo, cerrará el procedimiento e informará de ello al solicitante. En dicho caso será aplicable el apartado 5 del artículo 28.

4. Si en el plazo de sesenta días contemplado en el apartado 3 los Estados miembros no llegan a un acuerdo, se informará de ello a la Agencia con el fin de aplicar el procedimiento previsto en los artículos 32, 33 y 34. Se transmitirá a la Agencia una descripción pormenorizada de las cuestiones sobre las que los Estados miembros no han podido alcanzar un acuerdo y los motivos de su desacuerdo. Se enviará al solicitante una copia de esta información.

5. Tan pronto como el solicitante haya sido informado del recurso a la Agencia, enviará a ésta sin demora una copia de la información y documentos mencionados en el párrafo primero del apartado 1 del artículo 28.

6. En el supuesto contemplado en el apartado 4, los Estados miembros que hayan aprobado el informe de evaluación, el proyecto de resumen de las características del producto y 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 32. En este caso, la autorización se concederá a reserva del resultado de este procedimiento.

Artículo 30

1. Cuando un medicamento haya sido objeto de varias solicitudes de autorización de comercialización presentadas de conformidad con los artículos 8, 10, 10 *bis*, 10 *ter*, 10 *quater* y 11, y los Estados miembros hayan adoptado decisiones discrepantes en relación con la autorización, o con la suspensión de ésta o su revocación, cualquier Estado miembro, la Comisión, el solicitante o el titular de la autorización de la comer-

▼M4

cialización podrán recurrir al Comité de medicamentos de uso humano, en lo sucesivo denominado «el Comité», a fin de que se aplique el procedimiento previsto en los artículos 32, 33 y 34.

2. A fin de fomentar la armonización de los medicamentos autorizados en la Comunidad, los Estados miembros transmitirán cada año al grupo de coordinación una lista de los medicamentos para los cuales deberán elaborarse resúmenes armonizados de las características del producto.

El grupo de coordinación establecerá una lista teniendo en cuenta las propuestas presentadas por todos los Estados miembros y la transmitirá a la Comisión.

La Comisión o un Estado miembro, de acuerdo con la Agencia y teniendo en cuenta los puntos de vista de las partes interesadas, podrá someter estos medicamentos al Comité con arreglo al apartado 1.

Artículo 31

1. En casos específicos en los que estén en juego los intereses de la Comunidad, los Estados miembros, la Comisión, el solicitante o el titular de la autorización de comercialización recurrirán al Comité para que se aplique el procedimiento establecido en los artículos 32, 33 y 34 antes de que se adopte una decisión acerca de una solicitud de autorización de comercialización, o acerca de la suspensión o revocación de una autorización, o de cualquier otra modificación necesaria de los términos en que esté formulada una autorización de comercialización, especialmente para tener en cuenta la información recogida de acuerdo con lo dispuesto en el título IX.

El Estado miembro interesado o la Comisión deberán identificar con claridad la cuestión que se somete a la consideración del Comité e informarán de ello al 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 recurso 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 35 sólo se aplicará a estos medicamentos si están cubiertos por los procedimientos de autorización de comercialización mencionados en el presente capítulo.

Artículo 32

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

No obstante, en los casos presentados al Comité con arreglo a los artículos 30 y 31, este plazo podrá ser prorrogado por el Comité por un periodo suplementario que podrá llegar a noventa días, teniendo en cuenta la opinión de los solicitantes o los titulares de la autorización de comercialización afectados.

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

2. Para examinar la cuestión, el Comité designará como ponente a uno de sus miembros. El Comité podrá también nombrar expertos independientes para que le asesoren en temas específicos. Al nombrar a

▼M4

los expertos, el Comité definirá sus funciones y fijará una fecha límite para la realización de estas funciones.

3. Antes de emitir su dictamen, el Comité ofrecerá al solicitante o al titular de la autorización de comercialización la posibilidad de presentar alegaciones orales o escritas dentro de un plazo que deberá especificar.

El dictamen del Comité irá acompañado del proyecto de resumen de las características del producto y del proyecto de los textos de etiquetado y de prospecto.

En caso necesario, el Comité podrá invitar a cualquier otra persona a que le proporcione información sobre la materia.

El Comité podrá dejar en suspenso las fechas límite mencionadas 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 al solicitante o al titular de la autorización de comercialización cuando del dictamen del Comité resulte que:

a) la solicitud no cumple los criterios de autorización, o

b) debe modificarse el resumen de las características del producto propuesto por el solicitante o el titular de la autorización de comercialización con arreglo al artículo 11, o

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

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

En un plazo de 15 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 ésta detalladamente, en un plazo de sesenta días a partir de la recepción del dictamen, los motivos de su petición.

En un plazo de sesenta días a partir de la recepción de los motivos de la petición, el Comité reexaminará su dictamen de conformidad con el párrafo cuarto del apartado 1 del artículo 62 del Reglamento (CE) nº 726/2004. El Comité adjuntará sus conclusiones motivadas al informe de evaluación mencionado en el apartado 5 del presente artículo.

5. En un plazo de quince días a partir de su adopción, la Agencia presentará el dictamen definitivo del Comité a 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 los siguientes documentos:

a) un proyecto de resumen de las características del producto, tal como se indica en el artículo 11;

b) en su caso, las condiciones bajo las que se conceda la autorización con arreglo a la letra c) del apartado 4;

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

d) el texto del etiquetado y el prospecto propuestos.

▼B

Artículo 33

En un plazo de ►M4 15 días ◄ a partir de la recepción del dictamen, la Comisión preparará un proyecto de decisión respecto de la solicitud, teniendo en cuenta el Derecho comunitario.

En el caso de un proyecto de decisión que prevea la concesión de una autorización de comercialización, se adjuntarán los documentos mencionados ►M4 en el párrafo segundo del apartado 5 del artículo 32 ◄.

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

El proyecto de decisión se enviará a los Estados miembros y al solicitante►M4 o el titular de la autorización de comercialización ◄.

▼M4

Artículo 34

1. La Comisión adoptará una decisión definitiva con arreglo al procedimiento contemplado en el apartado 3 del artículo 121 y en un plazo de quince días tras la finalización de dicho procedimiento.

2. Se modificará el reglamento interno del Comité permanente creado en virtud del apartado 1 del artículo 121 para tener en cuenta las tareas que le corresponden en virtud del presente capítulo.

En dichas modificaciones se incluirá lo siguiente:

a) salvo en los casos contemplados en el tercer párrafo del artículo 33, el dictamen del Comité permanente se facilitará por escrito;

b) Los Estados miembros dispondrán de un plazo de veintidós días para transmitir por escrito a la Comisión sus observaciones sobre el proyecto de decisión. No obstante, en los casos en que sea urgente adoptar una decisión, el Presidente podrá fijar un plazo más breve según la urgencia. Salvo en circunstancias excepcionales, este plazo no deberá ser inferior a cinco días;

c) los Estados miembros podrán solicitar por escrito que el proyecto de decisión sea examinado por el Comité permanente, reunido en sesión plenaria.

Cuando la Comisión estime que las observaciones presentadas por escrito por un Estado miembro plantean nuevas cuestiones importantes de índole científica o técnica que no se hayan abordado en el dictamen emitido por la Agencia, el Presidente suspenderá el procedimiento y devolverá la solicitud a la Agencia para su consideración complementaria.

La Comisión adoptará las medidas necesarias para la aplicación de este apartado, de conformidad con el procedimiento previsto en el apartado 2 del artículo 121.

3. La decisión a que se refiere el apartado 1 se comunicará a todos los Estados miembros y se transmitirá para su información al titular de la autorización de comercialización o al solicitante. Los Estados miembros afectados y el Estado miembro de referencia concederán o revocarán la autorización de comercialización o introducirán en la misma las modificaciones que sean necesarias para ajustarse a la decisión en un plazo de treinta días tras la notificación de ésta y harán referencia a la misma. Informarán de ello a la Comisión y a la Agencia.

▼B

Artículo 35

1. Toda solicitud presentada por el titular de la autorización de comercialización para modificar una autorización de comercialización con-

▼B

cedida según lo dispuesto en el presente capítulo deberá presentarse a todos los Estados miembros que hubieren autorizado previamente el medicamento de que se trate.

▼M8

_____

▼M4

_____

▼M8

_____

▼B

2. En caso de arbitraje sometido a la Comisión, los procedimientos establecidos en los artículos 32, 33 y 34 se aplicarán *mutatis mutandis* a las modificaciones de las autorizaciones de comercialización.

Artículo 36

1. Cuando un Estado miembro considere que la modificación de los términos de una autorización de comercialización concedida según lo dispuesto en el presente capítulo, o su suspensión o retirada, son necesarias para proteger la salud pública, someterá sin demora el asunto a la Agencia para que se apliquen los procedimientos establecidos en los artículos 32, 33 y 34.

2. Sin perjuicio de las disposiciones del artículo 31, en casos excepcionales, cuando sea indispensable una acción urgente para proteger la salud pública, y hasta que se tome una decisión definitiva, el Estado miembro podrá suspender la comercialización y la utilización en su territorio del medicamento de que se trate. A más tardar el día hábil siguiente, dicho Estado informará a la Comisión y a los demás Estados miembros de los motivos de dicha medida.

Artículo 37

Los artículos 35 y 36 se aplicarán por analogía a los medicamentos autorizados por los Estados miembros previo dictamen del Comité emitido según lo dispuesto en el artículo 4 de la Directiva 87/22/CEE antes del 1 de enero de 1995.

Artículo 38

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

▼M4

2. La Comisión publicará, al menos cada 10 años, un informe sobre la experiencia adquirida a partir de los procedimientos descritos en el presente capítulo y propondrá las modificaciones que sean necesarias para mejorar dichos procedimientos. La Comisión presentará estos informes al Parlamento Europeo y al Consejo.

Artículo 39

Los apartados 4, 5 y 6 del artículo 29 y los artículos 30 a 34 no se aplicarán a los medicamentos homeopáticos mencionados en el artículo 14.

Los artículos 28 a 34 no se aplicarán a los medicamentos homeopáticos mencionados en el apartado 2 del artículo 16.

▼B

TÍTULO IV

FABRICACIÓN E IMPORTACIÓN

Artículo 40

1. Los Estados miembros tomarán todas las disposiciones útiles para que la fabricación de medicamentos en su territorio se supedite a la posesión de una autorización. Esta autorización de fabricación será necesaria incluso si el medicamento se fabricare para su exportación.

2. La autorización mencionada en el apartado 1 se exigirá tanto para la fabricación total o parcial como para las operaciones de división, de acondicionamiento o de presentación.

No obstante, esta autorización no se exigirá en el caso de las preparaciones, divisiones y cambios de acondicionamiento o de presentación, en la medida en que estas operaciones fueran realizadas, únicamente con vistas a su despacho al por menor, por farmacéuticos en un laboratorio o por otras personas legalmente autorizadas en los Estados miembros para efectuar dichas operaciones.

3. La autorización mencionada en el apartado 1 se exigirá igualmente para las importaciones de medicamentos procedentes de terceros países en un Estado miembro; con este fin, el presente título y el artículo 118 se aplicarán a tales importaciones de la misma manera en que se aplican a la fabricación.

▼M4

4. Los Estados miembros enviarán a la Agencia una copia de la autorización mencionada en el apartado 1. La Agencia registrará esta información en la base de datos comunitaria a que se refiere el apartado 6 del artículo 111.

▼B

Artículo 41

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

a) especificar los medicamentos y las formas farmacéuticas que se vayan a fabricar o importar, así como el lugar de su fabricación y/o de su control;

b) disponer, para su fabricación o importación, de locales, equipo técnico y posibilidades de control apropiadas y suficientes, que respondan a las exigencias legales que el Estado miembro interesado prevea, tanto desde el punto de vista de la fabricación y del control, como de la conservación de los medicamentos, en la observancia de las disposiciones del artículo 20;

c) disponer al menos de una persona cualificada en el sentido del artículo 48.

El solicitante deberá facilitar en su solicitud los datos justificativos.

Artículo 42

1. La autoridad competente del Estado miembro sólo concederá la autorización de fabricación después de asegurarse, mediante una investigación realizada por sus agentes, de que la información facilitada en virtud del artículo 41 es exacta.

2. La autorización podrá ir acompañada, para garantizar la observancia de las condiciones previstas en el artículo 41, por determinadas

▼B

obligaciones impuestas, bien en el momento de su otorgamiento, bien, posteriormente, en el de su concesión.

3. La autorización no se aplicará más que a los locales indicados en la solicitud, así como a los medicamentos y a las formas farmacéuticas indicadas en dicha solicitud.

Artículo 43

Los Estados miembros adoptarán todas las disposiciones adecuadas para que la duración del procedimiento para el otorgamiento de la autorización de fabricación no exceda un plazo de 90 días, a partir de la fecha de recepción de la solicitud por la autoridad competente.

Artículo 44

En caso de solicitud de modificación por parte del titular de la autorización de fabricación de uno de los elementos contemplados en las letras a) y b) del párrafo primero del artículo 41, la duración del procedimiento relativo a esta demanda no rebasará los 30 días. En casos excepcionales, este plazo podrá ser prorrogado hasta 90 días.

Artículo 45

La autoridad competente del Estado miembro podrá exigir del solicitante información complementaria en lo referente a la información facilitada en aplicación del artículo 41, así como en lo relativo a la persona cualificada contemplada en el artículo 48; cuando la autoridad competente alegara esta facultad, los plazos previstos en los artículos 43 y 44 quedarán interrumpidos hasta que los datos complementarios requeridos hubieran sido facilitados.

Artículo 46

El titular de la autorización de fabricación estará obligado, al menos:

a) a disponer del personal que responda a las exigencias legales previstas por el Estado miembro interesado, tanto desde el punto de vista de la fabricación como de los controles;

b) a no vender los medicamentos autorizados más que de acuerdo con la legislación de los Estados miembros interesados;

c) a informar previamente a la autoridad competente de toda modificación que deseara aportar a cualquiera de los informes suministrados en aplicación del artículo 41; sin embargo, la autoridad competente será informada sin demora en caso de sustitución imprevista de la persona cualificada mencionada en el artículo 48;

d) a permitir, en todo momento, el acceso a sus locales a los agentes de la autoridad competente del Estado miembro interesado;

e) a permitir que la persona cualificada mencionada en el artículo 48 pueda cumplir su misión, en particular poniendo a su disposición todos los medios necesarios;

▼M4

f) a respetar los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de medicamentos y a utilizar únicamente como materias primas solo sustancias activas fabricadas de conformidad con las directrices detalladas de prácticas correctas de fabricación de materias primas.

▼M7

El presente punto es también aplicable a determinados excipientes, cuya lista y condiciones específicas de aplicación se adoptarán mediante una Directiva de la Comisión. Esta medida, destinada a modificar elementos no esenciales de la presente Directiva, completándola, se adoptará con arreglo al procedimiento de reglamentación con control contemplado en el artículo 121, apartado 2 *bis*.

▼M4

Artículo 46 bis

1. A efectos de la presente Directiva, se entenderá por fabricación de sustancias activas utilizadas como materias primas, la fabricación completa o parcial o la importación de una sustancia activa utilizada como materia prima, tal como se define en el punto 3.2.1.1.b) de la primera parte del anexo I, así como los diversos procesos de división, acondicionamiento y presentación previos a su incorporación en un medicamento, incluidos el reacondicionamiento y reetiquetado, realizados en particular por mayoristas de materias primas.

▼M7

2. La Comisión podrá modificar el apartado 1 para adaptarlo a los progresos científicos y técnicos. Esta medida, destinada a modificar elementos no esenciales de la presente Directiva, se adoptará con arreglo al procedimiento de reglamentación con control contemplado en el artículo 121, apartado 2 *bis*.

▼B

Artículo 47

▼M7

Los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación para los medicamentos que se contemplan en el artículo 46, letra f), se adoptarán en forma de directiva. Esta medida, destinada a modificar elementos no esenciales de la presente Directiva, completándola, se adoptará con arreglo al procedimiento de reglamentación con control contemplado en el artículo 121, apartado 2 *bis*.

▼B

La Comisión publicará detalladamente las líneas directrices con arreglo a dichos principios y los revisará cuando sea necesario para tener en cuenta los progresos técnicos y científicos.

▼M4

Los principios relativos a las prácticas correctas de fabricación de sustancias activas utilizadas como materias primas con arreglo a la letra f) del artículo 46 se adoptarán en forma de directrices detalladas.

La Comisión publicará, asimismo, orientaciones sobre la forma y el contenido de la autorización a que se refiere el apartado 1 del artículo 40, sobre los informes mencionados en el apartado 3 del artículo 111, así como sobre la forma y el contenido del certificado de prácticas correctas de fabricación contemplado en el apartado 5 del artículo 111.

▼B

Artículo 48

1. Los Estados miembros adoptarán todas las disposiciones adecuadas, para que el titular de la autorización de fabricación disponga de forma permanente y continua, al menos de una persona cualificada que responda a las condiciones previstas en el artículo 49, responsable en particular de la ejecución de las obligaciones especificadas en el artículo 51.

▼B

2. En el caso en que respondiese personalmente a las condiciones previstas en el artículo 49, el titular de la autorización podrá asumir por sí mismo la responsabilidad mencionada en el apartado 1.

Artículo 49

1. Los Estados miembros velarán para que la persona cualificada mencionada en el artículo 48 responda a las condiciones ►M4 ———————— ◄ de cualificación previstas en los apartados 2 y 3.

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

No obstante, la duración mínima del ciclo de formación universitaria podrá ser de tres años y medio cuando dicho ciclo esté seguido por un período de formación teórica y práctica de una duración mínima de un año, y que incluya un período de prácticas de al menos seis meses en una farmacia abierta al público, y sancionado por un examen de nivel universitario.

Cuando coexistan en un Estado miembro dos ciclos de formación universitaria o reconocidos como equivalentes por dicho Estado, uno de los cuales tenga una duración de cuatro años y el otro de tres años, el diploma, certificado u otro título que sancione el ciclo de formación universitaria —o reconocido como equivalente— de tres años se considerará que cumple los requisitos de duración previstos en el segundo párrafo siempre que los diplomas, certificados u otros títulos que sancionen los dos ciclos de formación sean reconocidos como equivalentes por dicho Estado.

El ciclo de formación contendrá una enseñanza teórica y práctica que puede versar al menos sobre las asignaturas básicas siguientes:

— física experimental,

— química general e inorgánica,

— química orgánica,

— química analítica,

— química farmacéutica, incluyendo el análisis de medicamentos,

— bioquímica general y aplicada (médica),

— fisiología,

— microbiología,

— farmacología,

— tecnología farmacéutica,

— toxicología,

— farmacognosia (asignatura médica) (estudio de la composición y efectos de las sustancias activas naturales de origen vegetal o animal).

La enseñanza de estas asignaturas deberá ser dosificada de manera que permita al interesado asumir las obligaciones especificadas en el artículo 51.

En la medida en que algunos diplomas, certificados u otros títulos enumerados en el primer párrafo no respeten los criterios establecidos en el presente apartado, la autoridad competente del Estado miembro se

▼B

asegurará de que el interesado haya dado prueba de conocimientos satisfactorios en el ámbito de las asignaturas en cuestión.

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

La duración de la experiencia práctica podrá disminuirse en un año cuando el ciclo de formación universitaria tenga una duración de al menos cinco años, y en un año y medio cuando dicho ciclo de formación tenga una duración mínima de seis años.

Artículo 50

1. Toda persona que ejerza en un Estado miembro las actividades de la persona contemplada en el artículo 48 en el momento de la puesta en aplicación de la Directiva 75/319/CEE ►M4 en la Comunidad ◄, sin ajustarse a las disposiciones del artículo 49, estará cualificada para continuar ejerciendo tales actividades en dicho Estado.

2. El titular de un diploma, certificado u otro título, que sancione un ciclo de formación universitaria u otro ciclo reconocido como equivalente por el Estado miembro interesado en una disciplina científica que le habilite para el ejercicio de las actividades de la persona contemplada en el artículo 48, con arreglo a la legislación de dicho Estado, podrá cuando haya comenzado su formación antes del 21 de mayo de 1975 considerarse cualificado para asumir en este Estado las tareas propias de la persona a que se refiere el artículo 48, a condición de haber ejercido previamente y antes del 21 de mayo de 1985, durante al menos dos años y, en una o varias empresas que hubieran obtenido una autorización de fabricación, actividades de control de producción y/o actividades de análisis cuantitativo y cualitativo de las sustancias activas, así como pruebas y verificaciones necesarias para asegurar la calidad de los medicamentos bajo la autoridad directa de una persona contemplada en el artículo 48.

Cuando el interesado haya adquirido la experiencia práctica a que se refiere el párrafo primero antes del 21 de mayo de 1965, se le exigirá un año suplementario de experiencia práctica que responda a las condiciones del párrafo primero y que haya sido efectuada inmediatamente antes del ejercicio de estas actividades.

Artículo 51

1. Los Estados miembros adoptarán todas las disposiciones adecuadas para que la persona cualificada contemplada en artículo 48, sin perjuicio de sus relaciones con el titular de la autorización de fabricación, tenga la responsabilidad, en el marco de los procedimientos mencionados en el artículo 52, de procurar que:

a) en el caso de medicamentos fabricados en el Estado miembro interesado, cada lote de medicamentos haya sido fabricado y controlado con arreglo a la legislación en vigor en dicho Estado miembro y en la observancia de las exigencias requeridas para la autorización de comercialización;

▼M4

b) en el caso de los medicamentos procedentes de terceros países, aunque hayan sido fabricados en la Comunidad, 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

▼M4

en observancia de las exigencias requeridas para la autorización de comercialización.

▼B

Los lotes de medicamentos así controlados en un Estado miembro quedarán exceptuados de los citados controles cuando sean comercializados en otro Estado miembro, acompañados de las actas de control firmadas por la persona cualificada.

2. En el caso de medicamentos importados de terceros países, si la Comunidad hubiere adoptado con el país exportador disposiciones adecuadas que garanticen que el fabricante del medicamento aplica prácticas correctas de fabricación por lo menos equivalentes a las establecidas por la Comunidad y que se han efectuado en el país exportador los controles mencionados en la letra b) del párrafo primero del apartado 1, la persona encargada de efectuar los controles podrá ser dispensada de realizarlos.

3. En todos los casos, y en particular cuando los medicamentos sean expuestos a la venta, la persona cualificada deberá certificar que cada lote de fabricación responde a las disposiciones del presente artículo, en un registro o documento equivalente previsto a este respecto; dicho registro o documento equivalente deberá tenerse al día a medida que se vayan efectuando las operaciones, y ponerse a disposición de los agentes de la autoridad competente durante un período que respete las disposiciones del Estado miembro interesado y en todo caso durante un período de cinco años como mínimo.

Artículo 52

Los Estados miembros garantizarán la observancia de las obligaciones de la persona cualificada a que se refiere el artículo 48, mediante medidas administrativas apropiadas o mediante el establecimiento de una disciplina profesional.

Los Estados miembros podrán proceder a la suspensión temporal de dicha persona a partir del momento de la incoación de un procedimiento administrativo o disciplinario seguido contra ella por incumplimiento de sus obligaciones.

Artículo 53

Las disposiciones del presente título se aplicarán igualmente a los medicamentos homeopáticos.

TÍTULO V

ETIQUETADO Y PROSPECTO

Artículo 54

El embalaje exterior o, a falta de éste, el acondicionamiento primario de todo medicamento deberá llevar las indicaciones siguientes:

▼M4

a) la denominación del medicamento, seguida de la dosificación y de la forma farmacéutica y, cuando proceda, la mención de los destinatarios: lactantes, niños o adultos; cuando el producto contenga hasta tres sustancias activas, se incluirá la denominación común internacional (DCI) o bien, si ésta no existe, la denominación común;

▼B

b) la composición cualitativa y cuantitativa en sustancias activas por unidad de toma o, según la forma de administración para un vo-

▼B

lumen o peso determinado, utilizando las denominaciones comunes;

c) la forma farmacéutica y contenido en peso, volumen o unidades de toma;

d) la lista de los excipientes que tengan acción o efecto conocidos y que estén previstos en las ►M4 directrices detalladas ◄ publicadas con arreglo al artículo 65. No obstante, deberán indicarse todos los excipientes cuando se trate de un producto inyectable, de una preparación tópica o de un colirio;

▼M4

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;

▼B

g) una advertencia especial, cuando el medicamento la requiera;

h) la fecha de caducidad expresada claramente (mes/año);

i) las precauciones particulares de conservación, en su caso;

▼M4

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;

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 último;

▼B

l) el número de autorización de comercialización;

m) el número del lote de fabricación;

▼M4

n) para los medicamentos no sujetos a prescripción médica, las instrucciones de utilización.

▼B

Artículo 55

1. Los acondicionamientos primarios distintos de los que se mencionan en los apartados 2 y 3 deberán llevar las indicaciones previstas ►M4 en el artículo 54 ◄.

2. Los acondicionamientos primarios que se presenten en forma de blister, cuando estén contenidos en un embalaje exterior con arreglo a lo dispuesto en los artículos 54 y 62, deberán llevar, como mínimo, las indicaciones siguientes:

▼M4

— la denominación del medicamento tal como se prevé en la letra a) del artículo 54,

▼B

— el nombre del titular de la autorización de comercialización,

— la fecha de caducidad,

— el número del lote de fabricación.

3. Los pequeños acondicionamientos primarios en los que sea imposible mencionar las informaciones previstas en los artículos 54 y 62 deberán llevar, como mínimo, las indicaciones siguientes:

▼M4

— la denominación del medicamento con arreglo a la letra a) del artículo 54 y, si fuera necesario, la vía de administración,

▼B

— la forma de administración,

— la fecha de caducidad,

— el número del lote de fabricación,

— el contenido en peso, en volumen o en unidades.

Artículo 56

Las indicaciones previstas en los artículos 54, 55 y 62 deberán ser fácilmente legibles, claramente comprensibles e indelebles.

▼M4

Artículo 56 bis

La denominación del medicamento, tal como se contempla en la letra a) del artículo 54, también deberá indicarse en alfabeto braille en el envase. El titular de la autorización de comercialización garantizará que, previa solicitud de las organizaciones de pacientes, el prospecto de información del producto estará disponible en formatos apropiados para las personas invidentes o con visión parcial.

▼B

Artículo 57

No obstante lo dispuesto en el artículo 60, los Estados miembros podrán exigir la utilización de determinadas modalidades de etiquetado del medicamento que permitan indicar:

— la identificación del precio del medicamento,

— la identificación de las condiciones de reembolso por los organismos de seguridad social,

— la identificación del régimen jurídico con arreglo al cual el medicamento sea dispensado al paciente, de conformidad con título VI,

— la identificación y autenticidad.

▼M4

En lo que respecta a los medicamentos autorizados de conformidad con lo dispuesto en el Reglamento (CE) nº 726/2004, los Estados miembros, al aplicar el presente artículo, respetarán las directrices detalladas a que se refiere el artículo 65 de la presente Directiva.

▼B

Artículo 58

La inclusión de un prospecto en el envase de todo medicamento será obligatorio salvo si toda la información exigida en los artículos 59 y 62 figura directamente en el embalaje exterior o en el acondicionamiento primario.

▼M4

Artículo 59

1. El prospecto se elaborará de conformidad con el resumen de las características del producto, y deberá incluir los siguientes datos, en este orden:

a) para la identificación del medicamento:

▼M4

i) la denominación del medicamento, seguida de la dosificación y de la forma farmacéutica y cuando proceda la mención de lactantes, niños, adultos; se incluirá la denominación común cuando el medicamento no contenga más que una única sustancia activa y su nombre sea un nombre de fantasía;

ii) el grupo farmacoterapéutico o el tipo de actividad en términos fácilmente comprensibles para el usuario;

b) las indicaciones terapéuticas;

c) la enumeración de la información necesaria previa a la toma del medicamento:

i) contraindicaciones,

ii) precauciones de empleo adecuadas,

iii) interacciones medicamentosas y otras interacciones (por ejemplo: alcohol, tabaco, alimentos) que puedan afectar a la acción del medicamento,

iv) advertencias especiales;

d) las instrucciones necesarias y habituales para una buena utilización, en particular:

i) posología;

ii) forma y, si fuera necesario, vía de administración;

iii) frecuencia de administración, precisando, si fuera necesario, el momento en que deba o pueda administrarse el medicamento;

y, en su caso, según la naturaleza del producto:

iv) duración del tratamiento, cuando tenga que ser limitada;

v) medidas que deban tomarse en caso de sobredosis (por ejemplo, síntomas, tratamiento de urgencia);

vi) actitud que deba tomarse en caso de que se haya omitido la administración de una o varias dosis;

vii) indicación, si es necesario, del riesgo de síndrome de abstinencia;

viii) recomendación específica de consultar al médico o farmacéutico, según proceda, para cualquier aclaración sobre la utilización del producto;

e) una descripción de las reacciones adversas que puedan observarse durante el uso normal del medicamento y, en su caso, las medidas que deban adoptarse; se pedirá expresamente al usuario a que comunique a su médico o a su farmacéutico cualquier reacción adversa que no estuviera descrita en el prospecto;

f) una referencia a la fecha de caducidad que figura en el envase, con:

i) una advertencia para no sobrepasar esta fecha;

ii) si procede, las precauciones especiales de conservación;

iii) en su caso, una advertencia con respecto a ciertos signos visibles de deterioro;

iv) 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;

v) la forma farmacéutica y el contenido en peso, volumen o unidad de toma, para cada presentación del medicamento;

▼M4

vi) 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;

vii) el nombre y la dirección del fabricante;

g) cuando el medicamento se autorice en virtud de los artículos 28 a 39 con diferentes nombres en los Estados miembros afectados, una lista del nombre autorizado en cada uno de los Estados miembros;

h) la fecha de la última revisión del prospecto.

2. La enumeración prevista en la letra c) del apartado 1 deberá:

a) tener en cuenta la situación particular de determinadas categorías de usuarios (niños, mujeres embarazadas o durante la lactancia, ancianos, personas con ciertas patologías específicas);

b) mencionar, en su caso, los posibles efectos del tratamiento sobre la capacidad para conducir un vehículo o manipular determinadas 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 publicadas con arreglo al artículo 65;

3. El prospecto deberá reflejar los resultados de las consultas con grupos diana de pacientes para garantizar su legibilidad, claridad y facilidad de utilización.

▼B

Artículo 60

Los Estados miembros no podrán prohibir ni impedir la comercialización de medicamentos en su territorio por motivos relacionados con el etiquetado o el prospecto si éstos se ajustan a las disposiciones del presente título.

Artículo 61

▼M4

1. Al solicitar la autorización para la comercialización, se presentará a las autoridades competentes en materia de autorización de comercialización una o varias maquetas del embalaje exterior y del acondicionamiento primario, así como el proyecto de prospecto. Por otra parte se proporcionarán a la autoridad competente los resultados de las evaluaciones realizadas en cooperación con grupos diana de pacientes.

▼B

2. La autoridad competente no se opondrá a la comercialización del medicamento si el etiquetado o el prospecto cumplen lo dispuesto en el presente título, y son conformes con la información que figura en el resumen de las características del producto.

3. Cualquier proyecto de modificación de un elemento relativo al etiquetado o al prospecto regulado por el presente título que no esté relacionada con el resumen de las características del producto, será presentado a las autoridades competentes en materia de autorización de comercialización. Si las autoridades competentes no se pronuncian contra el proyecto de modificación en el plazo de 90 días a partir de la fecha de presentación de la solicitud, el solicitante podrá proceder a la realización de las modificaciones.

4. La circunstancia de que las autoridades competentes no se hayan opuesto a la comercialización del medicamento en aplicación del apartado 2 o a una modificación del etiquetado o del prospecto en aplicación

▼B

del apartado 3, no afectará a la responsabilidad de Derecho común del fabricante ►M4 y ◄ del titular de la autorización de comercialización.

Artículo 62

El embalaje exterior y el prospecto pueden llevar signos o dibujos tendentes a explicar determinadas informaciones contempladas en los artículos 54 y 59 así como otras informaciones compatibles con el resumen de las características del producto, útiles ►M4 para el paciente ◄, con exclusión de cualquier elemento que pueda tener carácter publicitario.

Artículo 63

1. Las indicaciones previstas en los artículos 54, 59 y 62 para el etiquetado deberán redactarse en la lengua o lenguas oficiales del Estado miembro de comercialización.

La disposición del párrafo primero no será obstáculo para que dichas indicaciones estén redactadas en varias lenguas, siempre que en todas las lenguas utilizadas figuren las mismas indicaciones.

▼M4

En el caso de determinados medicamentos huérfanos, las indicaciones previstas en el artículo 54 podrán redactarse, previa solicitud debidamente motivada, en una única lengua oficial de la Comunidad.

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 sanitarios. El prospecto deberá ser fácilmente legible en la lengua o en las lenguas oficiales del Estado miembro de comercialización.

El primer párrafo no impedirá que los prospectos se impriman en varios idiomas, siempre que se proporcione la misma información en todos los idiomas utilizados.

3. Cuando el destino del medicamento no sea la entrega directa al paciente, las autoridades competentes podrán dispensar de la obligación de hacer figurar determinadas indicaciones en el etiquetado y el prospecto, y de redactar el prospecto en la lengua o lenguas oficiales del Estado miembro de comercialización.

▼B

Artículo 64

En caso de incumplimiento de lo dispuesto en el presente título, las autoridades competentes de los Estados miembros, si sus requerimientos al interesado no dan resultado, podrán proceder a la suspensión de la autorización de comercialización, hasta que el etiquetado y el prospecto del medicamento de que se trate se ajusten a las disposiciones del presente título.

▼M4

Artículo 65

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;

b) las necesidades particulares de información relativas a los medicamentos que no requieren prescripción;

▼M4

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, así como la forma en que deben indicarse dichos excipientes;

f) las normas armonizadas de aplicación del artículo 57.

▼B

Artículo 66

1. El embalaje exterior y el envase de los medicamentos que contengan radionucleidos estarán etiquetados con arreglo a las disposiciones para el transporte seguro de materiales radiactivos establecidas por el Organismo Internacional de la Energía Atómica. Además, el etiquetado se ajustará a las siguientes disposiciones previstas en los apartados 2 y 3.

2. El etiquetado del blindaje de protección incluirá las informaciones mencionadas en el artículo 54. Además, el etiquetado del blindaje de protección explicará completamente los códigos utilizados en el vial e indicará, en su caso, para un tiempo y fecha dados, la cantidad de radiactividad por dosis o por vial y el número de cápsulas o, si se trata de líquidos, el número de mililitros contenidos en el envase.

3. El vial irá etiquetado con la siguiente información:

— el nombre o código del medicamento, con inclusión del nombre o símbolo químico del radionucleido,

— la indicación del lote y fecha de caducidad,

— el símbolo internacional de radiactividad,

▼M4

— el nombre y la dirección del fabricante,

▼B

— la cantidad de radiactividad según se indica en el apartado 2.

Artículo 67

La autoridad competente verificará que se adjunte un prospecto informativo detallado en el envase de los radiofármacos, generadores de radionucleidos, equipos reactivos de radionucleidos o precursores de radionucleidos. El texto de dicho prospecto se redactará de acuerdo con lo dispuesto en el artículo 59. Además, el prospecto incluirá todas las precauciones que deban tomar el usuario y el paciente durante la preparación y administración del medicamento, así como las precauciones especiales que deban adoptarse para la eliminación del envase y de su contenido no utilizado.

Artículo 68

Sin perjuicio de las disposiciones del artículo 69, los medicamentos homeopáticos deberán estar etiquetados de conformidad con las disposiciones del presente título e identificarse mediante la mención de su naturaleza homeopática, en caracteres claros y legibles.

▼B

Artículo 69

1. En el etiquetado y, en su caso, en el prospecto de los medicamentos contemplados en el apartado 1 del artículo 14, además de la indicación «medicamento homeopático» bien visible, constarán única y obligatoriamente los siguientes datos:

▼M4

— la denominación científica de la cepa o cepas, seguida del grado de dilución, empleando los símbolos de la farmacopea utilizada de conformidad con el punto 5 del artículo 1; si el medicamento homeopático se compone de varias cepas, la denominación científica de las mismas en el etiquetado podrá completarse por un nombre de fantasía;

▼B

— el nombre y dirección del titular de la autorización de comercialización y, en su caso, del fabricante;

— el modo de administración y, si fuere necesario, la vía de administración;

— la fecha de caducidad en forma clara (mes y año);

— la fórmula galénica;

— el contenido del modelo de venta;

— las precauciones específicas de conservación, cuando proceda;

— advertencias especiales si el medicamento así lo exige;

— el número de lote de fabricación;

— el número de registro;

— medicamento homeopático «sin indicaciones terapéuticas aprobadas»;

▼M4

— una advertencia que aconseje al usuario que consulte a un médico si los síntomas persisten.

▼B

2. No obstante lo dispuesto en el apartado 1, los Estados miembros podrán exigir la utilización de determinadas modalidades de etiquetado que permitan la indicación:

— del precio del medicamento;

— de las condiciones de reembolso por los organismos de la seguridad social.

TÍTULO VI

CLASIFICACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS

Artículo 70

1. Al autorizar la comercialización de un medicamento, las autoridades competentes especificarán la clasificación del mismo como:

— medicamento sujeto a receta médica,

— medicamento no sujeto a receta médica.

Con tal fin aplicarán los criterios enumerados en el apartado 1 del artículo 71.

2. Las autoridades competentes podrán establecer subcategorías, en lo que se refiere a los medicamentos que sólo pueden dispensarse con receta médica. En tal caso, se referirán a la clasificación siguiente:

▼M4

a) medicamentos de venta bajo receta médica de dispensación renovable o no renovable;

▼B

b) medicamentos sujetos a receta médica especial,

▼M4

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

▼B

Artículo 71

1. Los medicamentos estarán sujetos a receta médica cuando:

— puedan presentar un peligro, directa o indirectamente, incluso en condiciones normales de uso, si se utilizan sin control médico, o

— se utilicen frecuentemente, y de forma muy considerable, en condiciones anormales de utilización, y ello pueda suponer, directa o indirectamente, un peligro para la salud, o

— contengan sustancias o preparados a base de dichas sustancias, cuya actividad y/o reacciones adversas sea necesario estudiar más detalladamente, o

— se administren por vía parenteral, salvo casos excepcionales, por prescripción médica.

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

— que el medicamento contenga, en una dosis no exenta, una sustancia clasificada como estupefaciente o psicotropo con arreglo a los convenios internacionales como el Convenio de las Naciones Unidas de 1961 y 1971, o

— que el medicamento pueda ser objeto, en caso de utilización anormal, de riesgo considerable de abuso medicamentoso, pueda provocar tóxicodependencia o ser desviado para usos ilegales, o

— que el medicamento contenga una sustancia que, por su novedad o propiedades, pudiera considerarse como perteneciente al grupo contemplado en el segundo guión, como medida de precaución.

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

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

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

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

4. Las autoridades competentes podrán establecer excepciones a la aplicación de los apartados 1, 2 y 3 teniendo en cuenta:

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

b) otras condiciones de utilización que dichas autoridades hayan determinado.

▼B

5. Cuando una autoridad competente no clasifique un medicamento en una de las subcategorías indicadas en el apartado 2 del artículo 70, deberá, no obstante, tener en cuenta los criterios contemplados en los apartados 2 y 3 del presente artículo para determinar si se debe clasificar un medicamento en la categoría de los medicamentos que sólo pueden dispensarse con receta médica.

Artículo 72

Los medicamentos no sujetos a receta médica serán los que no respondan a los criterios expuestos en el artículo 71.

Artículo 73

Las autoridades competentes establecerán la lista de los medicamentos que en su territorio sólo puedan dispensarse con receta médica, con indicación, si fuere necesario, de la categoría de clasificación. Actualizarán dicha lista cada año.

▼M4

Artículo 74

Cuando se pongan en conocimiento de las autoridades competentes nuevos elementos, dichas autoridades reexaminarán y, en su caso, modificarán la clasificación de un medicamento, aplicando los criterios establecidos en el artículo 71.

Artículo 74 bis

Cuando se haya autorizado una modificación en la clasificación de un medicamento basándose en pruebas preclínicas o ensayos clínicos significativos, al examinar una solicitud de otro solicitante o titular de autorización de comercialización de que se modifique la clasificación de la misma sustancia, la autoridad competente no se remitirá a los resultados de dichas pruebas o ensayos hasta transcurrido un año desde la autorización de la primera modificación.

▼B

Artículo 75

Cada año, los Estados miembros comunicarán a la Comisión y a los demás Estados miembros las modificaciones que hayan introducido en la lista citada en el artículo 73.

TÍTULO VII

DISTRIBUCIÓN AL POR MAYOR DE MEDICAMENTOS

Artículo 76

►M4 1. ◄ Sin perjuicio de lo dispuesto en el artículo 6, los Estados miembros adoptarán todas las medidas adecuadas para que en su territorio sólo se distribuyan medicamentos cubiertos por una autorización de comercialización concedida con arreglo al Derecho comunitario.

▼M4

2. En lo que respecta a las actividades de distribución al por mayor y de almacenamiento, los medicamentos deberán estar cubiertos por una autorización de comercialización concedida de conformidad con el Reglamento (CE) nº 726/2004 o por una autoridad competente de un Estado miembro, de conformidad con la presente Directiva.

▼M4

3. Todo distribuidor que, sin ser titular de la autorización de comercialización, desee importar un producto de otro Estado miembro deberá notificar su intención al titular de la autorización de comercialización y a la autoridad competente del Estado miembro en el que vaya a importarse el producto. En el caso de los medicamentos a los que no se haya concedido una autorización de conformidad con el Reglamento (CE) nº 726/2004, la notificación a la autoridad competente se entenderá sin perjuicio de los procedimientos adicionales previstos en la legislación de dicho Estado miembro.

▼B

Artículo 77

1. Los Estados miembros adoptarán todas las disposiciones adecuadas para que la distribución al por mayor de medicamentos esté sujeta a la posesión de una autorización para ejercer la actividad de mayorista de medicamentos en la que se especifique el lugar para el que es válida.

2. Cuando las personas autorizadas o facultadas para dispensar medicamentos al público puedan asimismo, con arreglo a su legislación nacional, ejercer una actividad al por mayor, dichas personas estarán sometidas a la autorización establecida en el apartado 1.

3. La posesión de una autorización de fabricación implica la de distribuir al por mayor los medicamentos a que se refiere dicha autorización. La posesión de una autorización para ejercer la actividad de mayorista de medicamentos no dispensará de la obligación de poseer la autorización de fabricación y respetar las condiciones establecidas a este respecto, ni siquiera cuando la actividad de fabricación o de importación se ejerza de forma accesoria.

4. Cuando lo solicite la Comisión o un Estado miembro, los Estados miembros estarán obligados a suministrar toda la información pertinente relativa a las autorizaciones individuales que hayan concedido en virtud del apartado 1.

5. El control de las personas autorizadas para ejercer la actividad de mayoristas de medicamentos y la inspección de los locales de que dispongan, serán efectuados bajo la responsabilidad del Estado miembro que haya concedido la autorización.

6. El Estado miembro que haya concedido la autorización contemplada en el apartado 1 suspenderá o retirará dicha autorización si dejaran de cumplirse las condiciones de autorización. Informará inmediatamente de ello a los demás Estados miembros y a la Comisión.

7. Si un Estado miembro estimare que no se respetan o han dejado de respetarse las condiciones de autorización en lo relativo al titular de una autorización concedida por otro Estado miembro en virtud del apartado 1, informará inmediatamente de ello a la Comisión y al otro Estado miembro interesado. Éste adoptará todas las medidas necesarias y comunicará a la Comisión y al primer Estado miembro las decisiones adoptadas y los motivos de éstas.

Artículo 78

Los Estados miembros velarán para que la duración del procedimiento para el estudio de la solicitud de la autorización de distribución no exceda de 90 días a partir de la fecha de recepción de la solicitud por la autoridad competente del Estado miembro de que se trate.

En su caso, la autoridad competente podrá exigir al solicitante que proporcione todas las informaciones necesarias relativas a las condiciones de autorización. Cuando la autoridad competente haga uso de esa facultad, el plazo que establece el primer párrafo quedará en suspenso hasta que se hayan proporcionado los datos complementarios requeridos.

▼B

Artículo 79

Para obtener la autorización de distribución, el solicitante deberá cumplir al menos los requisitos siguientes:

a) disponer de locales, instalaciones y equipos adaptados y suficientes, de forma que queden garantizadas la buena conservación y buena distribución de los medicamentos;

b) disponer de personal y en particular de una persona designada como responsable, cualificada en las condiciones establecidas por la legislación del Estado miembro de que se trate;

c) comprometerse a cumplir las obligaciones que le correspondan en virtud del artículo 80.

Artículo 80

El titular de una autorización de distribución estará obligado a cumplir al menos los requisitos siguientes:

a) facilitar en cualquier momento a los agentes encargados de su inspección el acceso a los locales, instalaciones y equipos a que se refiere la letra a) del artículo 79;

b) obtener sus suministros de medicamentos solamente de las personas que posean la autorización de distribución o que estén dispensadas de dicha autorización en virtud del apartado 3 del artículo 77;

c) proporcionar medicamentos sólo a personas que posean la autorización de distribución o que estén autorizadas o facultadas en el Estado miembro de que se trate para dispensar medicamentos al público;

d) disponer de un plan de emergencia que garantice la aplicación efectiva de cualquier retirada del mercado ordenada por las autoridades competentes o iniciada en cooperación con el fabricante del medicamento de que se trate o el titular de la autorización de comercialización para dicho medicamento;

e) conservar una documentación, en forma de facturas de compras y ventas, en forma informatizada o de cualquier otra forma, que incluya al menos los datos siguientes de toda transacción de entrada y de salida:

— fecha,

▼M4

— denominación del medicamento,

▼B

— cantidad recibida o suministrada,

— nombre y dirección del proveedor o del destinatario, según proceda;

f) tener a disposición de las autoridades competentes, con fines de inspección, durante un período de cinco años, la documentación contemplada en la letra e);

g) respetar los principios y directrices de las prácticas correctas de distribución establecidas en el artículo 84.

▼M4

Artículo 81

Con relación al suministro de medicamentos a farmacéuticos y personas autorizadas o facultadas para dispensar medicamentos al público, los Estados miembros no impondrán al titular de una autorización de distribución expedida por otro Estado miembro ninguna obligación, en particular de servicio público, más estricta que las obligaciones impues-

▼M4

tas a las personas a quienes ellos mismos hayan autorizado a ejercer actividades similares.

El titular de una autorización de comercialización de un medicamento y los distribuidores de dicho medicamento realmente comercializado en un Estado miembro garantizarán, dentro de los límites de sus responsabilidades respectivas, un abastecimiento adecuado y continuado de ese medicamento a farmacias y a personas autorizadas para la distribución de medicamentos, de modo que estén cubiertas las necesidades de los pacientes de dicho Estado miembro.

Por otra parte, las medidas que se adopten para poner en práctica este artículo deberían 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.

▼B

Artículo 82

Para cualquier suministro de medicamentos a una persona autorizada o facultada para dispensar medicamentos al público en el Estado miembro de que se trate, el mayorista autorizado deberá adjuntar todo documento que permita conocer:

— la fecha,

▼M4

— la denominación y la forma farmacéutica del medicamento,

▼B

— la cantidad suministrada,

— el nombre y la dirección del proveedor y del destinatario.

Los Estados miembros adoptarán las medidas adecuadas para garantizar que las personas autorizadas o facultadas para dispensar medicamentos al público faciliten las informaciones que permitan conocer la vía de distribución de cada medicamento.

Artículo 83

Las disposiciones del presente título se entienden sin perjuicio de los requisitos más estrictos que los Estados miembros exijan para la distribución al por mayor de:

— las sustancias narcóticas o psicotrópicas en su territorio;

— los medicamentos derivados de la sangre;

— los medicamentos inmunológicos;

— los medicamentos radiofármacos.

▼M4

Artículo 84

La Comisión publicará directrices sobre prácticas correctas de distribución. Consultará a este respecto al Comité de medicamentos de uso humano y al Comité farmacéutico establecido por la Decisión 75/320/CEE ([1]) del Consejo.

([1]) DO L 147 de 9.6.1975, p. 23.

▼M4

Artículo 85

Las disposiciones del presente título se aplicarán a los medicamentos homeopáticos.

▼B

TÍTULO VIII

PUBLICIDAD

Artículo 86

1. A efectos del presente título, se entenderá por «publicidad de medicamentos» toda forma de oferta informativa, de prospección o de incitación destinada a promover la prescripción, la dispensación, la venta o el consumo de medicamentos; comprenderá en particular:

— la publicidad de medicamentos destinada al público;

— la publicidad de medicamentos destinada a personas facultadas para prescribirlos o dispensarlos;

— la visita de los visitadores médicos a personas facultadas para prescribir o dispensar medicamentos;

— el suministro de muestras;

— la incitación a prescribir o dispensar medicamentos mediante concesión, oferta o promesa de ventajas, pecuniarias o en especie, excepto cuando su valor intrínseco resulte mínimo;

— el patrocinio de reuniones promocionales a las que asistan personas facultadas para prescribir o dispensar medicamentos;

— el patrocinio de congresos científicos en los que participen personas facultadas para prescribir o dispensar medicamentos y, en particular, el hecho de correr a cargo con los gastos de desplazamiento y estancia con motivo de dichos congresos.

2. El presente título no contempla:

— el etiquetado y el prospecto, sujetos a las disposiciones del Título V;

— la correspondencia, acompañada, en su caso, de cualquier documento no publicitario, necesaria para responder a una pregunta concreta sobre un medicamento en particular;

— las informaciones concretas y los documentos de referencia relativos, por ejemplo, al cambio de envase, a las advertencias relativas a reacciones adversas en el marco de la farmacovigilancia, a los catálogos de ventas y a las listas de precios siempre que no figure ninguna información sobre el medicamento;

▼M4

— 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.

▼B

Artículo 87

1. Los Estados miembros prohibirán toda publicidad de un medicamento para el que no se haya otorgado una autorización de comercialización de conformidad con el Derecho comunitario.

2. Todos los elementos de la publicidad de un medicamento deberán ajustarse a las informaciones que figuren en el resumen de las características del producto.

▼B

3. La publicidad referente a un medicamento:

— deberá favorecer la utilización racional del mismo, presentándolo de forma objetiva y sin exagerar sus propiedades;

— no podrá ser engañosa.

▼M4

Artículo 88

1. Los Estados miembros prohibirán la publicidad destinada al público de los medicamentos:

a) que sólo puedan dispensarse con receta médica, con arreglo al título VI;

b) que contengan sustancias psicotrópicas o estupefacientes, con arreglo a lo definido en los convenios internacionales, como los convenios de las Naciones Unidas de 1961 y 1971.

2. Podrán ser objeto de publicidad destinada al público los medicamentos que, por su composición y objetivo, estén destinados y concebidos para su utilización sin la intervención de un médico que realice el diagnóstico, la prescripción o el seguimiento del tratamiento, en caso necesario tras consultar con el farmacéutico.

3. Los Estados miembros podrán prohibir en su territorio la publicidad destinada al público en 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.

5. La prohibición establecida en el apartado 1 se aplicará sin perjuicio de lo dispuesto en el artículo 14 de la Directiva 89/552/CEE.

6. Los Estados miembros prohibirán la distribución directa de medicamentos al público cuando ésta se realice con fines de promoción por parte de la industria.

TÍTULO VIII *bis*

INFORMACIÓN Y PUBLICIDAD

Artículo 88 bis

En un plazo de tres años desde la entrada en vigor de la Directiva 2004/726/CE, la Comisión, tras consultar con las organizaciones de pacientes, consumidores, médicos y farmacéuticos, con los Estados miembros y con las demás partes interesadas, presentará al Parlamento Europeo y al Consejo un informe sobre las prácticas actuales en materia de información en particular en Internet, así como sobre los riesgos y beneficios de éstas para el paciente.

Una vez analizados los datos, la Comisión, si lo considera útil, formulará propuestas destinadas a definir una estrategia de información que garantice la calidad, la objetividad, la fiabilidad y el carácter no publicitario de la información relativa a los medicamentos y otros tratamientos, y abordará el asunto de la responsabilidad de la fuente de información.

▼B

Artículo 89

1. Sin perjuicio de lo dispuesto en el artículo 88, cualquier tipo de publicidad de un medicamento que vaya destinada al público deberá:

▼B

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:

▼M4

— la denominación del medicamento en cuestión, así como la denominación común cuando el medicamento contenga una única sustancia activa,

▼B

— las informaciones indispensables para la utilización correcta del medicamento,

— una invitación expresa y claramente visible a leer detenidamente las instrucciones que figurarán en el prospecto o en el embalaje externo, según el caso.

▼M4

2. No obstante lo dispuesto en el apartado 1, los Estados miembros podrán permitir que la publicidad de un medicamento destinada al gran público incluya solamente la denominación del mismo, o su denominación común internacional, siempre que exista, o la marca comercial, cuando su único objetivo sea el de recordar dicha denominación.

▼B

Artículo 90

La publicidad de un medicamento destinada al público no podrá incluir ningún elemento que:

a) atribuya a la consulta médica o a la intervención quirúrgica un carácter superfluo, especialmente ofreciendo un diagnóstico o aconsejando un tratamiento por correspondencia;

b) sugiera que el efecto del medicamento está asegurado, que carece de reacciones adversas o que es superior o igual al de otro tratamiento u otro medicamento;

c) sugiera que el usuario puede mejorar su salud mediante la utilización del medicamento;

d) sugiera que la salud del usuario puede verse afectada en caso de no utilización del medicamento; esta prohibición no se aplicará a las campañas de vacunación contempladas en el apartado 4 del artículo 88;

e) se dirija, exclusiva o principalmente, a niños;

f) se refiera a una recomendación que hayan formulado científicos, profesionales de la salud o personas que, aunque no sean científicos ni profesionales de la salud, puedan, debido a su notoriedad, incitar al consumo de medicamentos;

g) equipare el medicamento a un producto alimenticio, a un producto cosmético o a cualquier otro producto de consumo;

h) sugiera que la seguridad o la eficacia del medicamento se debe a que se trata de una sustancia natural;

i) pueda inducir, mediante una descripción o representación detallada de la anamnesis, a un falso autodiagnóstico;

j) se refiera de forma abusiva, alarmante o engañosa a testimonios de curación;

k) utilice de forma abusiva, alarmante o engañosa, representaciones visuales de las alteraciones del cuerpo humano producidas por enfermedades o lesiones, o de la acción de un medicamento en el cuerpo humano o en partes del mismo.

▼M4

_____

▼B

Artículo 91

1. Toda publicidad de un medicamento destinada a personas facultadas para prescribirlo o dispensarlo deberá incluir:

— las informaciones esenciales compatibles con el resumen de las características del producto,

— la clasificación del medicamento en materia de dispensación.

Los Estados miembros podrán exigir además que la publicidad incluya el precio de venta o una tarifa indicativa de las distintas presentaciones y las condiciones de reembolso por parte de los organismos de seguridad social.

▼M4

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 o dispensarlo incluya solamente la denominación del mismo, o su denominación común internacional, siempre que exista, o la marca comercial, cuando su único objetivo sea el de recordar dicha denominación.

▼B

Artículo 92

1. Toda documentación relativa a un medicamento que se comunique en el marco de su promoción ante las personas facultadas para prescribirlo o dispensarlo, deberá incluir al menos las informaciones contempladas en el apartado 1 del artículo 91 y precisar la fecha en la que dicha documentación se haya elaborado o revisado por última vez.

2. Todas las informaciones contenidas en la documentación contemplada en el apartado 1 deberán ser exactas, actuales, comprobables y lo suficientemente completas como para permitir que el destinatario se haga una idea propia del valor terapéutico del medicamento.

3. Las citas, cuadros y otras ilustraciones que se extraigan de revistas médicas o de obras científicas y que se utilicen en la documentación contemplada en el apartado 1 deberán reproducirse fielmente, precisando con exactitud su fuente.

Artículo 93

1. Los visitadores médicos deberán ser formados de manera adecuada por la empresa que les emplee y poseer conocimientos científicos suficientes para dar indicaciones precisas y lo más completas posible sobre los medicamentos que presenten.

2. En cada visita, los visitadores médicos deberán proporcionar a la persona visitada o tener a su disposición, para cada medicamento que presenten, el resumen de las características del producto, complementado, si lo permite la legislación del Estado miembro, con las informaciones sobre el precio y las condiciones de reembolso citadas en el apartado 1 del artículo 91.

3. Los visitadores médicos deberán notificar al servicio científico citado en el apartado 1 del artículo 98 todas las informaciones relativas a la utilización de los medicamentos de cuya promoción se ocupen, indicando especialmente las reacciones adversas que las personas visitadas les comuniquen.

▼B

Artículo 94

1. Queda prohibido otorgar, ofrecer o prometer a las personas facultadas para prescribir o dispensar medicamentos y en el marco de la promoción de los mismos frente a dichas personas, primas, ventajas pecuniarias o ventajas en especie, con excepción de aquellas que tengan un valor insignificante y que sean irrelevantes para la práctica de la medicina o la farmacia.

▼M4

2. La hospitalidad ofrecida en la promoción de ventas deberá limitarse siempre estrictamente al objetivo principal del acto y no podrá extenderse a personas que no sean profesionales de la salud.

▼B

3. Las personas facultadas para prescribir o dispensar medicamentos no podrán solicitar o aceptar ninguno de los incentivos prohibidos en virtud del apartado 1 o contrarios a lo dispuesto en el apartado 2.

4. Las medidas o las prácticas comerciales existentes en los Estados miembros en materia de precios, de márgenes y de descuentos no se verán afectadas por los apartados 1, 2 y 3.

▼M4

Artículo 95

Las disposiciones del apartado 1 del artículo 94 no supondrán un obstáculo para la hospitalidad ofrecida, directa o indirectamente, en el marco de manifestaciones de carácter exclusivamente profesional y científico; dicha hospitalidad deberá limitarse estrictamente al objetivo científico principal del acto; no podrá extenderse a personas que no sean profesionales de la salud.

▼B

Artículo 96

1. En casos excepcionales podrán ofrecerse muestras gratuitas exclusivamente a las personas facultadas para prescribir, y se hará en las condiciones siguientes:

a) un número limitado de muestras para cada medicamento por año y persona facultada para la prescripción;

b) cada suministro de muestras deberá responder a una petición formulada por escrito, fechada y firmada, que proceda del prescriptor;

c) los que suministren las muestras deberán mantener un sistema adecuado de control y de responsabilidad;

▼M4

d) las muestras no deberán ser más grandes que la presentación más pequeña del medicamento comercializado;

▼B

e) cada muestra deberá llevar la mención «Muestra médica gratuita — Prohibida su venta», o cualquier otra indicación de significado análogo;

f) cada muestra deberá ir acompañada de un ejemplar del resumen de las características del producto;

g) no podrá suministrarse muestra alguna de medicamentos que contengan sustancias psicotrópicas o estupefacientes, con arreglo a lo definido en los convenios internacionales, como el Convenio de las Naciones Unidas de 1961 y 1971.

2. Los Estados miembros podrán imponer mayores restricciones a la distribución de muestras de determinados medicamentos.

▼B

Artículo 97

1. Los Estados miembros velarán por la existencia de medios adecuados y eficaces que permitan controlar la publicidad de los medicamentos. Estos medios, que podrán basarse en un sistema de control previo, deberán incluir en cualquier caso disposiciones con arreglo a las cuales las personas u organizaciones que tengan, según la legislación nacional, un interés legítimo en la prohibición de una publicidad incompatible con el presente título puedan interponer una acción judicial contra esta publicidad, o plantear el caso de dicha publicidad ante un órgano administrativo competente para decidir sobre las reclamaciones o para iniciar las correspondientes diligencias judiciales.

2. En el marco de las disposiciones jurídicas a que se refiere el apartado 1, los Estados miembros conferirán a los tribunales o a los órganos administrativos competencias que les faculten, en el caso de que éstos estimen que dichas medidas son necesarias habida cuenta de todos los intereses en juego y, en particular, del interés general:

— a ordenar el cese de una publicidad engañosa o a emprender las acciones pertinentes con vistas a ordenar el cese de dicha publicidad,

o

— a prohibir tal publicidad o a emprender las acciones pertinentes con vistas a ordenar la prohibición de la publicidad engañosa cuando ésta no haya sido todavía dada a conocer al público, pero sea inminente su publicación,

incluso en ausencia de prueba de una pérdida o de un perjuicio real, o de una intención o negligencia por parte del anunciante.

3. Los Estados miembros dispondrán además que las medidas a que se refiere el apartado 2 puedan ser adoptadas en el marco de un procedimiento acelerado bien con efecto provisional, o con efecto definitivo.

Corresponderá a cada Estado miembro determinar cuál de estas dos opciones será la que se adopte.

4. Los Estados miembros podrán otorgar a los tribunales o a los órganos administrativos competencias que les faculten, con vistas a eliminar los efectos persistentes de una publicidad engañosa cuyo cese haya sido ordenado por una decisión definitiva:

— para exigir la publicación de dicha decisión total o parcialmente y en la forma que juzguen adecuada,

— para exigir, además, la publicación de un comunicado rectificativo.

5. Los apartados 1 a 4 no excluyen el control voluntario de la publicidad de medicamentos por parte de organismos de autorregulación y el recurso a tales organismos, si ante los mismos pueden seguirse procedimientos, con independencia de los procedimientos judiciales o administrativos contemplados en el apartado 1.

Artículo 98

1. El titular de la autorización de comercialización del producto deberá crear dentro de su empresa un servicio científico encargado de la información relativa a los medicamentos que ponga en el mercado.

2. El responsable de la comercialización:

— mantendrá a disposición de las autoridades u órganos encargados del control de la publicidad de los productos farmacéuticos, o bien les remitirá un ejemplar de toda publicidad emitida por su empresa, junto con una ficha en la que se indiquen los destinatarios, el modo de difusión y la fecha de la primera difusión;

▼B

— se asegurará de que la publicidad farmacéutica que realice su empresa se ajuste a las prescripciones del presente título;

— verificará que los visitadores médicos empleados por su empresa reciben la formación adecuada y respetan las obligaciones que les incumben en virtud de los apartados 2 y 3 del artículo 93;

— proporcionará a las autoridades u órganos encargados del control de la publicidad farmacéutica la información y la ayuda que éstos requieran en el ejercicio de sus competencias;

— velará para que las decisiones adoptadas por las autoridades u órganos encargados del control de la publicidad farmacéutica se respeten inmediata e íntegramente.

▼M4

3. Los Estados miembros no prohibirán la copromoción de un mismo medicamento por parte del titular de la autorización de comercialización y de una o varias empresas designadas por este último.

▼B

Artículo 99

Los Estados miembros adoptarán las medidas necesarias para garantizar la total aplicación de todas las disposiciones del presente título y, en especial, determinarán las sanciones que se deberán imponer en caso de infracción de las disposiciones adoptadas en virtud del presente título.

▼M4

Artículo 100

La publicidad de los medicamentos homeopáticos contemplados en el apartado 1 del artículo 14 se atendrá a las disposiciones del presente título, salvo el apartado 1 del artículo 87.

No obstante, en la publicidad de dichos medicamentos sólo podrá utilizarse la información mencionada en el apartado 1 del artículo 69.

▼B

TÍTULO IX

FARMACOVIGILANCIA

Artículo 101

Los Estados miembros adoptarán todas las medidas apropiadas para fomentar que los médicos y demás profesionales de los servicios sanitarios informen a la autoridad competente sobre cualquier presunta reacción adversa.

▼M4

Los Estados miembros podrán obligar a los médicos y otros profesionales sanitarios a cumplir requisitos específicos por lo que respecta a la notificación de sospechas de reacciones adversas graves o inesperadas.

Artículo 102

Para garantizar la adopción de decisiones normativas adecuadas y armonizadas con respecto a los medicamentos autorizados en la Comunidad, teniendo en cuenta la información obtenida sobre reacciones adversas a los medicamentos en condiciones normales de empleo, los Estados miembros establecerán un sistema de farmacovigilancia. Este sistema se encargará de recabar información útil para la supervisión de medicamentos y, en particular, acerca de las reacciones adversas a los

▼M4

medicamentos en los seres humanos, y de efectuar la evaluación científica de esa información.

Los Estados miembros velarán por que la información pertinente recogida mediante este sistema se transmita a los demás Estados miembros y a la Agencia. Esta información se registrará en la base de datos a que se refiere la letra l) del segundo párrafo del apartado 1 del artículo 57 del Reglamento (CE) nº 726/2004, estará permanentemente accesible para todos los Estados miembros y deberá ponerse sin demora a disposición del público.

Este sistema tendrá igualmente en cuenta cualquier información disponible relativa al uso indebido y al abuso de los medicamentos que pueda repercutir en la evaluación de sus beneficios y riesgos.

Artículo 102 bis

La gestión de los fondos destinada a las actividades de farmacovigilancia, al funcionamiento de las redes de comunicación y a la supervisión del mercado estará bajo el control permanente de las autoridades competentes con el fin de garantizar su independencia.

▼B

Artículo 103

El titular de la autorización de comercialización tendrá a su disposición, de manera permanente y continua, a una persona que posea las cualificaciones apropiadas, responsable en materia de farmacovigilancia.

▼M4

Esta persona cualificada deberá residir en la Comunidad y estará encargada de:

▼B

a) establecer y mantener un sistema para recopilar y tratar, con el fin de que sea accesible al menos en un lugar preciso, la información sobre todas las presuntas reacciones adversas comunicadas al personal de la empresa y a los visitadores médicos;

b) preparar y presentar a las autoridades competentes los informes a que se refiere el artículo 104, en la forma exigida por dichas autoridades, de conformidad con las orientaciones a que se refiere el apartado 1 del artículo 106;

c) asegurar que se dé una respuesta rápida y completa a toda solicitud de información complementaria de las autoridades competentes, necesaria para la evaluación de los beneficios y riesgos de un medicamento, incluida la información relativa al volumen de ventas o de prescripciones del medicamento de que se trate;

d) facilitar a las autoridades competentes cualquier otra información de interés para la evaluación de los beneficios y riesgos asociados a un medicamento, en particular la información relativa a estudios de seguridad posteriores a la autorización.

▼M4

Artículo 104

1. El titular de la autorización de comercialización estará obligado a conservar registros detallados de todas las sospechas de reacciones adversas que se produzcan en el interior de la Comunidad o en un tercer país.

Salvo en circunstancias excepcionales, estas reacciones se comunicarán en forma de notificación por vía electrónica y de conformidad con las orientaciones contempladas en el apartado 1 del artículo 106.

▼M4

2. El titular de la autorización de comercialización estará obligado a registrar y a notificar rápidamente a la autoridad competente del Estado miembro en cuyo territorio se haya producido el incidente, y a más tardar dentro de los quince días naturales siguientes a la recepción de la información, todas las sospechas de reacciones adversas graves que le hayan sido comunicadas por profesionales sanitarios.

3. El titular de la autorización de comercialización estará obligado a registrar y a notificar rápidamente a la autoridad competente del Estado miembro en cuyo territorio se haya producido el incidente, y a más tardar dentro de los quince días siguientes a la recepción de la información, cualquier otra sospecha de reacción adversa grave que responda a los criterios de notificación con arreglo a las orientaciones a que se refiere el apartado 1 del artículo 106 de la que pueda presumirse razonablemente que tenga conocimiento.

4. El titular de la autorización de comercialización garantizará que todas las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas y toda sospecha de transmisión de un agente infeccioso mediante un medicamento que se produzcan en el territorio de un tercer país sean notificadas rápidamente de conformidad con las orientaciones a que se refiere el apartado 1 del artículo 106, de manera que la Agencia y las autoridades competentes de los Estados miembros en los que está autorizado el medicamento estén informadas a más tardar dentro de los quince días siguientes a la recepción de la información.

5. No obstante lo dispuesto en los apartados 2, 3 y 4, en el caso de los medicamentos que entran dentro del ámbito de aplicación de la Directiva 87/22/CEE o que se hayan beneficiado de los procedimientos previstos en los artículos 28 y 29 de la presente Directiva o que hayan sido objeto de los procedimientos previstos en los artículos 32, 33 y 34 de la presente Directiva, el titular de la autorización de comercialización deberá garantizar además que todas las sospechas de reacciones adversas graves producidas en la Comunidad se notifiquen de manera que sean accesibles para el Estado miembro de referencia o para cualquier autoridad competente que actúe en calidad de Estado miembro de referencia. El Estado miembro de referencia deberá asumir la responsabilidad del análisis y el seguimiento de estas reacciones adversas.

6. Salvo que se hayan establecido otros requisitos para la concesión de la autorización de comercialización, o con posterioridad, con arreglo a las orientaciones a que se refiere el apartado 1 del artículo 106, las notificaciones de todas las reacciones adversas deberán presentarse a la autoridad competente en forma de informe periódico actualizado en materia de seguridad, inmediatamente cuando ésta lo solicite, o, como mínimo, cada seis meses a partir de la autorización y hasta su comercialización. Los informes periódicos actualizados relativos a la seguridad también deberán presentarse con carácter inmediato cuando se soliciten o, como mínimo, cada seis meses durante los dos primeros años siguientes a la comercialización inicial y anualmente durante los dos años siguientes. A partir de ese momento, los informes se presentarán cada tres años o inmediatamente cuando se soliciten.

Los informes periódicos actualizados de seguridad deberán ir acompañados de una evaluación científica de la relación beneficio-riesgo del medicamento.

▼M7

7. La Comisión podrá modificar el apartado 6 en función de la experiencia adquirida en el marco de su aplicación. Esta medida, destinada a modificar elementos no esenciales de la presente Directiva, se adoptará con arreglo al procedimiento de reglamentación contemplado en el artículo 121, apartado 2 *bis*.

▼M4

8. Tras la concesión de una autorización de comercialización, su titular podrá solicitar la modificación de la periodicidad contemplada en el apartado 6, con arreglo al procedimiento previsto en el Reglamento (CE) nº 1084/2003 de la Comisión ([1]).

9. El titular de una autorización de comercialización no podrá comunicar al público datos sobre cuestiones de farmacovigilancia relativos a su medicamento autorizado sin comunicarlo antes o simultáneamente a la autoridad competente.

En cualquier caso, el titular de la autorización de comercialización se cerciorará de que la información se presente de manera objetiva y no sea engañosa.

Los Estados miembros adoptarán las medidas necesarias para garantizar que un titular de una autorización de comercialización que incumpla estas obligaciones sea sometido a sanciones efectivas, proporcionadas y disuasorias.

Artículo 105

1. La Agencia, en colaboración con los Estados miembros y la Comisión, establecerá una red informática a fin de facilitar el intercambio de información de farmacovigilancia relativa a los medicamentos comercializados en la Comunidad, con objeto de permitir a las autoridades competentes compartir la información al mismo tiempo.

2. Con ayuda de la red prevista en el apartado 1, los Estados miembros velarán por que las notificaciones sobre sospechas de reacciones adversas graves que se hayan producido en su territorio sean transmitidas a la Agencia y a los demás Estados miembros rápidamente, y en cualquier caso dentro de los quince días siguientes a su notificación.

3. Los Estados miembros velarán por que se pongan rápidamente a disposición del titular de la autorización de comercialización, y en cualquier caso dentro de los quince días siguientes a su notificación, las notificaciones sobre las sospechas de reacciones adversas graves que se hayan producido en su territorio.

Artículo 106

1. A fin de facilitar el intercambio de información en materia de farmacovigilancia en la Comunidad, la Comisión elaborará, tras consultar a la Agencia, los Estados miembros y las partes interesadas, directrices relativas a la recopilación, verificación y presentación de notificaciones de reacciones adversas, incluyendo los requisitos técnicos en materia de intercambio electrónico de información sobre farmacovigilancia, con arreglo a formatos acordados internacionalmente, y publicará una referencia a una terminología médica internacionalmente aceptada.

De acuerdo con las directrices, los titulares de autorizaciones de comercialización utilizarán la terminología médica internacionalmente aceptada para la notificación de las reacciones adversas.

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

2. A efectos de la interpretación de las definiciones previstas en los puntos 11) a 16) del artículo 1 y de los principios contenidos en el presente título, el titular de la autorización de comercialización y las autoridades competentes se remitirán a las directrices contempladas en el apartado 1.

([1]) DO L 159 de 27.6.2003, p. 1.

▼M4

Artículo 107

1. Si, como resultado de la evaluación de los datos sobre farmacovigilancia, un Estado miembro considera que una autorización de comercialización debe suspenderse, revocarse o modificarse de conformidad con las directrices a que se refiere el apartado 1 del artículo 106, informará inmediatamente de ello a la Agencia, a los demás Estados miembros y al titular de la autorización de comercialización.

2. Cuando sea necesario actuar con urgencia para proteger la salud pública, el Estado miembro de que se trate podrá suspender la autorización de comercialización de un medicamento, siempre que informe de ello a la Agencia, a la Comisión y a los demás Estados miembros a más tardar el primer día hábil siguiente.

Cuando la Agencia reciba información de conformidad con el apartado 1 en relación con las suspensiones y con la revocación, o con el párrafo primero del presente apartado, el Comité deberá emitir un dictamen en un plazo que se determinará en función de la urgencia de la cuestión. En relación con las modificaciones, el Comité podrá elaborar un dictamen a petición de un Estado miembro.

A raíz de este dictamen, la Comisión podrá solicitar a todos los Estados miembros en los que esté comercializado el medicamento que adopten inmediatamente medidas provisionales.

▼M7

La decisión sobre las medidas definitivas relativas al producto se tomará con arreglo al procedimiento de gestión contemplado en el artículo 121, apartado 3.

Artículo 108

La Comisión adoptará las modificaciones que sean necesarias para actualizar las disposiciones de los artículos 101 a 107 a fin de tomar en consideración el progreso científico y técnico. Estas medidas, destinadas a modificar elementos no esenciales de la presente Directiva, se adoptarán con arreglo al procedimiento de reglamentación con control contemplado en el artículo 121, apartado 2 *bis*.

▼B

TÍTULO X

DISPOSICIONES PARTICULARES RELATIVAS A LOS MEDICAMENTOS DERIVADOS DE LA SANGRE Y DEL PLASMA HUMANOS

▼M1

Artículo 109

Para la extracción y verificación de sangre humana y de plasma humano se aplicará la Directiva 2002/98/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de enero de 2003, por la que se establecen normas de calidad y de seguridad para la extracción, verificación, tratamiento, almacenamiento y distribución de sangre humana y sus componentes y por la que se modifica la Directiva 2001/83/CE ([1]).

▼B

Artículo 110

Los Estados miembros adoptarán todas las medidas necesarias para promover el autoabastecimiento de la Comunidad de sangre o plasma humanos. A este respecto, deben estimularse las donaciones de sangre o

([1]) DO L 33 de 8.2.2003, p. 30.

▼B

de plasma voluntarias y no remuneradas y adoptarán todas las medidas necesarias para el desarrollo de la producción y de la utilización de medicamentos derivados de sangre o plasma humanos procedentes de donaciones voluntarias y no remuneradas. Comunicarán las medidas adoptadas a la Comisión.

TÍTULO XI

VIGILANCIA Y SANCIONES

Artículo 111

▼M4

1. La autoridad competente del Estado miembro en cuestión se cerciorará, mediante inspecciones reiteradas, y si fuera necesario inspecciones sin previo aviso así como, en su caso, pidiendo la realización de controles de muestras a un laboratorio oficial de control de medicamentos o a un laboratorio designado al efecto, de que se cumplen las prescripciones legales relativas a los medicamentos.

La autoridad competente podrá también inspeccionar sin previo aviso las instalaciones de los fabricantes de sustancias activas que se utilicen como materias primas en la fabricación de medicamentos, o de los titulares de autorizaciones de comercialización, si considera que existen motivos que hagan presumir el incumplimiento de los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de medicamentos contempladas en el artículo 47. Estas inspecciones podrán también tener lugar a instancia de un Estado miembro, la Comisión o la Agencia.

Con el fin de verificar que los datos presentados con vistas a obtener el certificado de conformidad cumplen lo establecido en las monografías de la Farmacopea europea, el órgano de normalización de las nomenclaturas y normas de calidad en el sentido del Convenio sobre la elaboración de una Farmacopea europea ([1]) (Dirección Europea de la Calidad del Medicamento) podrá dirigirse a la Comisión o a la Agencia para solicitar una inspección si la materia prima de que se trate es objeto de una monografía de la Farmacopea europea.

La autoridad competente del Estado miembro afectado podrá proceder a una inspección de un fabricante de materias primas si lo solicita expresamente el propio fabricante.

Dichas inspecciones serán efectuadas por agentes de la autoridad competente que deberán estar facultados para:

a) inspeccionar los establecimientos de fabricación o de comercialización de los fabricantes de medicamentos o de sustancias activas utilizadas como materias primas, así como los laboratorios encargados por el titular de la autorización de fabricación de efectuar controles en virtud del artículo 20;

b) tomar muestras incluso con vistas a un análisis independiente en un laboratorio oficial de control de medicamentos o en un laboratorio designado al efecto por un Estado miembro;

c) examinar todos los documentos relacionados con el objeto de las inspecciones, a reserva de las disposiciones vigentes en los Estados miembros a fecha de 21 de mayo de 1975, que limitan esta facultad en lo relativo a la descripción del modo de fabricación;

d) inspeccionar los locales, archivos y documentos de los titulares de autorizaciones de comercialización o de cualquier empresa encargada por el titular de la autorización de comercialización de realizar las actividades que se describen en el título IX, y en particular en sus artículos 103 y 104.

([1]) DO L 158 de 25.6.1994, p. 19.

▼B

2. Los Estados miembros se encargarán de que los procedimientos de fabricación seguidos para fabricar productos farmacéuticos inmunológicos estén validados adecuadamente y garanticen de forma continuada la conformidad de los lotes.

▼M4

3. Al término de cada una de las inspecciones mencionadas en el apartado 1, los agentes de las autoridades competentes redactarán un informe sobre el cumplimiento, por parte del fabricante, de los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación que se establecen en el artículo 47, o, en su caso, las exigencias prescritas en los artículos 101 a 108. El contenido de dichos informes será comunicado al fabricante o al titular de la autorización de comercialización objeto de la inspección.

4. Sin perjuicio de posibles acuerdos celebrados entre la Comunidad y un país tercero, un Estado miembro, la Comisión o la Agencia podrán solicitar a un fabricante establecido en un tercer país que se someta a las inspecciones previstas en el apartado 1.

5. En los noventa días siguientes a la inspección mencionada en el apartado 1, se expedirá al fabricante un certificado de prácticas correctas de fabricación si la inspección llega a la conclusión de que éste respeta los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación previstos por la legislación comunitaria.

Si las inspecciones se efectúan en el marco del procedimiento de certificación a efectos de las monografías de la Farmacopea europea, se establecerá un certificado de observancia de la monografía.

6. Los Estados miembros consignarán los certificados de prácticas correctas de fabricación que ellos expidan en una base de datos comunitaria que será administrada por la Agencia en nombre de la Comunidad.

7. Si tras la inspección a que se refiere el apartado 1 se llega a la conclusión de que el fabricante no respeta los principios y directrices en materia de prácticas correctas de fabricación establecidos por la legislación comunitaria, se consignará esta información en la base de datos comunitaria a que se refiere el apartado 6.

▼B

Artículo 112

Los Estados miembros adoptarán todas las disposiciones adecuadas para que el titular de la autorización de comercialización y, en su caso, el titular de la autorización de fabricación, justifiquen la realización de los controles llevados a cabo sobre el medicamento y/o sobre los componentes y productos intermedios de la fabricación, según los métodos tenidos en cuenta para la autorización de comercialización mencionados en la letra h) del apartado 3 del artículo 8.

Artículo 113

A efectos de la aplicación del artículo 112, los Estados miembros podrán exigir que los fabricantes de medicamentos inmunológicos o medicamentos derivados de sangre o plasma humanos sometan a la autoridad competente copia de todos los informes de control firmados por la persona cualificada con arreglo al artículo 51.

Artículo 114

1. Cuando lo considere necesario para el interés de la salud pública, un Estado miembro podrá exigir que el titular de la autorización de comercialización:

▼B

— de vacunas vivas,

— de medicamentos inmunológicos utilizados para la inmunización primaria de niños o de otros grupos de riesgo,

— de medicamentos inmunológicos utilizados en programas de inmunización de salud pública,

— o de medicamentos inmunológicos nuevos o fabricados con técnicas nuevas o modificadas, o que presenten un carácter de novedad para un fabricante determinado, y ello durante un período transitorio fijado normalmente en la autorización de comercialización,

someta al control de ►M4 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 y/o medicamento, antes de su comercialización, a menos que, en el caso de un lote fabricado en otro Estado miembro, la autoridad competente de dicho Estado miembro haya examinado ya el lote en cuestión y lo haya declarado conforme con las especificaciones aprobadas. Los Estados miembros velarán porque dicho examen se concluya en los 60 días a partir de la recepción de las muestras.

2. Cuando, por razones de salud pública, la legislación de un Estado miembro lo prevea, las autoridades competentes podrán exigir al titular de la autorización de comercialización de medicamentos derivados de sangre o plasma humanos la presentación ante las autoridades competentes de muestras de cada uno de los lotes del producto a granel y/o acabado para su examen por ►M4 un laboratorio oficial de control de medicamentos o un laboratorio designado por un Estado miembro a tal efecto ◄ antes de su puesta en circulación a no ser que las autoridades competentes de otro Estado miembro hayan examinado previamente el lote correspondiente y hayan declarado que cumple las especificaciones aprobadas. Los Estados miembros se encargarán de que dicho examen se realice en el plazo de sesenta días a partir de la recepción de las muestras.

Artículo 115

Los Estados miembros se encargarán de que los procedimientos de fabricación seguidos para elaborar un medicamento derivado de sangre o plasma humanos estén validados adecuadamente, proporcionen homogeneidad entre lotes y garanticen, en la medida en que lo permita el estado de la técnica, la ausencia de contaminación vírica específica. Para ello, el fabricante deberá comunicar a las autoridades competentes el método que utiliza para reducir o eliminar los virus patógenos que puedan transmitirse por los medicamentos derivados de sangre o plasma humanos. Las autoridades competentes podrán enviar muestras del producto a granel y/o medicamento para su estudio en un laboratorio estatal o en un laboratorio designado a este efecto, bien durante el examen de la solicitud con arreglo al artículo 19 o bien después de haber concedido la autorización de comercialización.

▼M4

Artículo 116

Las autoridades competentes suspenderán, revocarán, retirarán, o modificarán la autorización de comercialización cuando se considere que el medicamento es nocivo en las condiciones normales de utilización, cuando carezca de efectos terapéuticos, cuando la relación beneficio-riesgo no sea favorable en las condiciones normales de utilización o, por último, cuando no posea la composición cualitativa y cuantitativa declarada. Se considerará que el medicamento carece de efectos terapéuticos cuando se llegue a la conclusión de que mediante su uso no se pueden obtener resultados terapéuticos.

▼M4

La autorización será igualmente suspendida, retirada, revocada o modificada cuando los datos en los que se base la solicitud en virtud del artículo 8 o de los artículos 10, 10 *bis*, 10 *ter*, 10 *quater* y 11 sean erróneos o no hayan sido modificados de conformidad con el artículo 23, o cuando no se hayan efectuado los controles contemplados en el artículo 112.

▼B

Artículo 117

▼M4

1. Sin perjuicio de las medidas previstas en el artículo 116, los Estados miembros 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 en las condiciones normales de empleo, o

b) el medicamento carece de efecto terapéutico, o

c) la relación beneficio-riesgo no es favorable en las condiciones de empleo autorizadas, o

d) el medicamento no tiene la composición cualitativa y cuantitativa declarada, o

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.

▼B

2. La autoridad competente podrá limitar la prohibición de dispensación y la retirada del mercado a los únicos lotes de fabricación que fueran objeto de discusión.

Artículo 118

1. La autoridad competente suspenderá o retirará la autorización de fabricación para una categoría de preparados o para el conjunto de éstos cuando una de las exigencias previstas en el artículo 41 no fuera observada.

2. La autoridad competente, además de las medidas previstas en el artículo 117, podrá suspender la fabricación o importación de medicamentos procedentes de terceros países, o bien suspender o retirar la autorización de fabricación, para una categoría de preparados o para el conjunto de éstos en caso de incumplimiento de los artículos 42, 46, 51 y 112.

▼M4

Artículo 119

Las disposiciones del presente título se aplicarán a los medicamentos homeopáticos.

▼B

TÍTULO XII

COMITÉ PERMANENTE

▼M7

Artículo 120

La Comisión adoptará las modificaciones que sean necesarias para adaptar el anexo I al progreso científico y técnico. Estas medidas,

▼M7

destinadas a modificar elementos no esenciales de la presente Directiva, se adoptarán con arreglo al procedimiento de reglamentación con control contemplado en el artículo 121, apartado 2 *bis*.

▼M4

Artículo 121

1. Para la adaptación al progreso técnico de las directivas dirigidas a la supresión de los obstáculos técnicos a los intercambios en el sector de los medicamentos la Comisión estará asistida por el Comité permanente de medicamentos de uso humano, denominado en lo sucesivo «Comité permanente».

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

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

▼M7

2 *bis*. En los casos en que se haga referencia al presente apartado, serán de aplicación el artículo 5 *bis*, apartados 1 a 4, y el artículo 7 de la Decisión 1999/468/CE, observando lo dispuesto en su artículo 8.

▼M4

3. En los casos en que se haga referencia al presente apartado, serán de aplicación los artículos 4 y 7 de la Decisión 1999/468/CE, observando lo dispuesto en su artículo 8.

El plazo contemplado en el apartado 3 del artículo 4 de la Decisión 1999/468/CE queda fijado en un mes.

▼M7

4. El reglamento interno del Comité Permanente se hará público.

▼B

TÍTULO XIII

DISPOSICIONES GENERALES

▼M4

Artículo 122

1. Los Estados miembros adoptarán todas las disposiciones adecuadas para que las autoridades competentes interesadas se comuniquen mutuamente la información que proceda para garantizar la observancia de las exigencias requeridas para las autorizaciones contempladas en los artículos 40 y 77, los certificados a que se refiere el apartado 5 del artículo 111 o para la autorización de comercialización.

2. Previa solicitud motivada, los Estados miembros comunicarán inmediatamente a las autoridades competentes de otro Estado miembro los informes contemplados en el apartado 3 del artículo 111.

3. Las conclusiones alcanzadas de conformidad con el apartado 1 del artículo 111 serán válidas para toda la Comunidad.

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 apartado 1 del artículo 111, informará de ello inmediatamente a la Comisión y a la Agencia. La Agencia informará a los Estados miembros afectados.

Cuando se informe a la Comisión de estas discrepancias, ésta podrá, previa consulta a los Estados miembros afectados, 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.

▼B

Artículo 123

1. Cada Estado miembro adoptará todas las disposiciones adecuadas para que sean inmediatamente puestas en conocimiento de la Agencia las decisiones de autorización, de comercialización, de denegación o retirada de autorización de comercialización, de anulación de la decisión de denegación o retirada de autorización de comercialización, de prohibición de venta, de retirada del mercado, así como los motivos que las justifiquen.

2. El titular de la autorización de comercialización deberá notificar inmediatamente a los Estados miembros afectados cualquier acción que emprendiere para suspender la comercialización o retirar el medicamento del mercado, indicando las razones de esta acción, cuando ésta se refiera a la eficacia del medicamento o a la protección de la salud pública. Los Estados miembros velarán por que esta información se ponga en conocimiento de la Agencia.

3. Los Estados miembros tomarán las medidas necesarias para que se comunique sin demora a la Organización Mundial de la Salud una adecuada información relativa a las acciones emprendidas de conformidad con los apartados 1 y 2 que pudieren afectar a la protección de la salud pública en países terceros, remitiendo una copia de ello a la Agencia.

4. La Comisión publicará cada año una lista de los medicamentos prohibidos en la Comunidad.

Artículo 124

Los Estados miembros se comunicarán mutuamente toda la información necesaria para garantizar la calidad e inocuidad de los medicamentos homeopáticos fabricados y comercializados en la Comunidad y, en especial, la información mencionada en los artículos 122 y 123.

Artículo 125

Toda decisión de las autoridades competentes de los Estados miembros contemplada en la presente Directiva deberá justificarse de forma precisa.

Se notificará al interesado indicándole los recursos establecidos por la legislación vigente, así como el plazo en el que el recurso pueda presentarse.

▼M4

Las decisiones de conceder o revocar una autorización de comercialización se pondrán a disposición del público.

▼B

Artículo 126

La autorización de comercialización sólo podrá denegarse, suspenderse o retirarse por alguna de las causas que se enumeran en la presente Directiva.

Toda decisión de suspensión de fabricación o de importación de medicamentos procedentes de terceros países, así como de prohibición de venta y de retirada de un medicamento del mercado, sólo podrá tomarse por las razones enumeradas en los artículos 117 y 118.

▼M4

Artículo 126 bis

1. A falta de una autorización de comercialización o de una solicitud pendiente correspondiente a un medicamento autorizado en otro Estado miembro en virtud de la presente Directiva, 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 Títulos V, VI, VIII, IX y XI.

3. Antes de conceder estas autorizaciones, el Estado miembro deberá:

a) notificar al titular de la autorización de comercialización en el Estado miembro en que el medicamento esté autorizado la propuesta de concesión de autorización con arreglo al presente artículo para el medicamento de que se trate; y

b) solicitar a la autoridad competente de dicho Estado copia del informe de evaluación a que se refiere el apartado 4 del artículo 21 y de la autorización de comercialización vigente para el medicamento.

4. La Comisión establecerá un registro de medicamentos autorizados con arreglo al apartado 1 al que tendrá acceso el público. 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 comercial y el domicilio del titular de la autorización. La Comisión modificará el registro de medicamentos conforme a ello y pondrá el registro a disposición del público en su sitio web.

5. A más tardar 30 de abril de 2008, la Comisión presentará un informe al Parlamento Europeo y al Consejo sobre la aplicación de la presente disposición a fin de proponer las modificaciones que sean necesarias.

Artículo 126 ter

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 en la industria farmacéutica que puedan afectar a su imparcialidad. Estas personas presentarán anualmente una declaración de intereses económicos.

Además, los Estados miembros velarán por que la autoridad competente dé acceso público a su reglamento interno y al de sus comités, al orden del día y a 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.

▼B

Artículo 127

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

a) Tendrán en cuenta las disposiciones administrativas vigentes de la Organización Mundial de la Salud.

b) Adjuntarán a los medicamentos destinados a la exportación, ya autorizados en su territorio, el resumen de las características del producto, en la forma aprobada de conformidad con el artículo 21.

▼B

2. Cuando el fabricante no esté en posesión de una autorización de comercialización en el país de origen, presentará a las autoridades competentes para establecer el certificado contemplado en el apartado 1 una declaración en la que se expliquen las razones por las que no dispone de dicha autorización.

▼M4

Artículo 127 bis

Cuando vaya a autorizarse un medicamento de conformidad con el Reglamento (CE) nº 726/2004 y el Comité Científico se refiera en su dictamen a determinadas condiciones recomendadas o restricciones con respecto a la seguridad y a la utilización eficaz del medicamento tal como se establece en la letra c) del apartado 4 del artículo 9 de dicho Reglamento, se adoptará para la aplicación de tales condiciones o restricciones una decisión dirigida a los Estados miembros con arreglo al procedimiento establecido en los artículos 33 y 34 de la presente Directiva.

Artículo 127 ter

Los Estados miembros garantizarán la existencia de sistemas adecuados de recogida de los medicamentos no utilizados o caducados.

▼B

TÍTULO XIV

DISPOSICIONES FINALES

Artículo 128

Quedan derogadas las Directivas 65/65/CEE, 75/318/CEE, 75/319/CEE, 89/342/CEE, 89/343/CEE, 89/381/CEE, 92/25/CEE, 92/26/CEE, 92/27/CEE, 92/28/CEE y 92/73/CEE, tal y como han sido modificadas por las Directivas que figuran en la parte A del Anexo II, sin perjuicio de las obligaciones de los Estados miembros en cuanto a los plazos de transposición que figuran en la parte B del Anexo II.

Las referencias hechas a las directivas derogadas se entenderán hechas a la presente Directiva, con arreglo al cuadro de correspondencias que figura en el Anexo III.

Artículo 129

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

Artículo 130

Los destinatarios de la presente Directiva son los Estados miembros.

▼M2

ANEXO I

NORMAS Y PROTOCOLOS ANALÍTICOS, FARMACOTOXICOLÓGICOS Y CLÍNICOS RELATIVOS A LA REALIZACIÓN DE PRUEBAS DE MEDICAMENTOS

ÍNDICE

Introducción y principios generales . . . .

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. Bocetos 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 y/o biológicas . . . .
3.1. Formato y presentación . . . .
3.2. Contenido: principios y requisitos básicos . . . .
3.2.1. Principio(s) activo(s) . . . .
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 . . . .
3.2.1.3. Caracterización del principio o principios activos . . . .
3.2.1.4. Control de la sustancia o sustancias activas . . . .
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 de la sustancia o sustancias activas . . . .
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 . . . .

▼M2

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 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. Uso médico suficientemente comprobado . . . .

2. Medicamentos esencialmente similares . . . .

3. Informaciónadicional adicionales 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. Medicamentos de terapia génica (de origen humano y xenogénicos) . . . .

1.1. Diversidad de los medicamentos de terapia génica . . . .

1.2. Requisitos específicos relativos al módulo 3 . . . .

2. Medicamentos de terapia celular somática (de origen humano y xenogénicos) . . . .

▼**M2**

3.	Requisitos específicos de los medicamentos de terapia génica y terapia celular somática (de origen humano y xenogénicos) en relación con los módulos 4 y 5	. . . . .
3.1.	Módulo 4	. . . . .
3.2.	Módulo 5	. . . . .
3.2.1.	Estudios de farmacología humana y eficacia	. . . . .
3.2.2.	Seguridad	. . . . .
4.	Declaración específica sobre medicamentos de xenotrasplante	. . . . .

▼M2

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

([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.

▼M2

Europea relacionados con medicamentos destinados a ser utilizados en la misma deberán concebirse, realizarse y notificarse, por lo que respecta a las prácticas clínicas y principios éticos, con arreglo a principios equivalentes a los expuestos en 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 ([1]) y 88/320/CEE del Consejo, relativa a la inspección y verificación de las buenas prácticas de laboratorio (BPL) ([2]).

(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) nº 1084/2003 ([3]) y (CE) nº 1085/2003 ([4]) 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.

([1]) DO L 15 de 17.1.1987, p. 29.
([2]) DO L 145 de 11.6.1988, p. 35.
([3]) Véase la página 1 del presente Diario Oficial.
([4]) Véase la página 24 del presente Diario Oficial.

▼M2

PARTE I

REQUISITOS DE LOS EXPEDIENTES NORMALIZADOS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

1. MÓDULO 1: INFORMACIÓN ADMINISTRATIVA

1.1. **Índice**

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

1.2. **Formulario de solicitud**

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

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

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

Deberán adjuntarse con los datos administrativos copias de la autorización de fabricación que se define en el artículo 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 clí-

▼M2

nica, 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 ([1]).

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.

([1]) DO L 106 de 17.4.2001, p. 1.

▼M2

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.

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

▼M2

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

— *Prtincipio activo*

Información general

— Nomenclatura

— Estructura

— Propiedades generales

Fabricación

— Fabricante(s)

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

— Control de materiales

— Control de las etapas críticas y los productos intermedios

▼M2

— 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 etápas 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

▼M2

— 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 básicos y requerimientos**

(1) En los datos químicos, farmacéuticos y biológicos que se faciliten deberán incluir, en relación con el (los) pricipio(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

▼M2

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 deberán ser aplicables a todas las sustancias, preparados 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, principi(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 modifica-

▼M2

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

Deberá prestarse particular atención a los elementos seleccionados siguientes.

3.2.1. *Principio o principios activos*

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

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

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

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

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

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

Un medicamento biológico es un producto cuyo principio activo es biológico. Una sustancia biológica es aquélla 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

▼M2

(CEE) nº 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 del principio o principioa 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 proporcionarán el nombre, la dirección y la responsabilidad de cada fabricante, incluyendo sus contratistas, y cada una de las sedes de producción o instalaciones propuestas dedicadas a la fabricación y control.

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

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

Respecto a las medidas específicas de prevención de la transmisión de las encefalopatías 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.

▼M2

Se describirán las instalaciones y el equipo de fabricación.

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

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

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

3.2.1.3. Caracterización del principio o principios activos

Deberán presentarse datos que pongan de manifiesto la estructura y otras características 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 del principio(s) activo(s)

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

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

3.2.1.5. Estándares o materiales de referencia

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

3.2.1.6. Envase y sistema de cierre 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 película, etc.) que vayan a ser ingeridos o administrados al paciente de otra forma.

▼M2

— Estos aspectos deberán completarse con cualquier otro dato revelante 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 ([1]) 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 ([2]).

Para proporcionar la «composición cuantitativa» de los principioas 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.

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

Las unidades de actividad biológica se emplearán en las sustancias que no pueden definirse en términos moleculares. Cuando la Organización Mundial de la Salud haya definido una unidad de actividad biológica, es ésta la que deberá usarse. En los casos en los que no se haya definido una unidad internacional, las unidades de actividad biológica se expresarán de forma que proporcionen información inequívoca sobre la actividad de la sustancia, utilizando, cuando proceda, las unidades de la Farmacopea europea.

3.2.2.2. Desarrollo farmacéutico

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

Los estudios descritos en el presente capítulo son distintos de las pruebas de controles de rutina que se realizan según las especificaciones. Se determinarán y describirán los parámetros críticos de la formulación y los atributos del proceso que puedan influir en la reproducibilidad del lote, la eficacia del medicamento y su calidad. Los datos de

([1]) DO L 11 de 14.1.1978, p. 18.
([2]) DO L 237 de 10.9.1994, p. 13.

▼M2

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 producto 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.

▼M2

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.

▼M2

3.2.2.5. Control del producto terminado

A efectos de control del producto terminado, se entenderá por lote de un medicamento una entidad que comprenda todas las unidades de una forma farmacéutica que provengan de una misma cantidad inicial de material y hayan sido sometidas a la misma serie de operaciones de fabricación y esterilización o, en el caso de un proceso de producción continuo, todas las unidades fabricadas en un lapso de tiempo determinado.

Salvo debida justificación, la desviación máxima tolerable del contenido del principio activo en el producto acabado no podrá ser superior a ± 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 y cierre del producto terminado

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

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

3.2.2.8. Estabilidad del producto terminado

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

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

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

4. MÓDULO 4: INFORMES NO CLíNICOS

4.1. **Formato y presentación**

El esquema general del módulo 4 es el siguiente:

— Índice

— Informes de estudios

  — *Farmacología,*

    — Farmacodinámica primaria

    — Farmacodinámica secundaria

    — Farmacología de seguridad

    — Interacciones farmacodinámicas

  — *Farmacocinética*

    — Métodos analíticos e informes de validación

    — Absorción

    — Distribución

    — Metabolismo

    — Excreción

▼M2

— 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;

b) sus propiedades farmacológicas, en relación a la posología y la actividad farmacológica con el uso indicado en seres humanos. Todos los resultados deberán ser fiables y de aplicación general. En la medida en que sea conveniente, se utilizarán procedimientos matemáticos y estadísticos para la elaboración de los métodos experimentales y la valoración de los resultados.

Además, será necesario informar a los clínicos sobre el potencial terapéutico y toxicológico del producto.

(2) En el caso de medicamentos biológicos tales como medicamentos inmunológicos y medicamentos derivados de la sangre o el plasma humanos, puede ser necesario adaptar los requisitos del presente módulo para algunos productos determinados; por esta razón, el solicitante deberá justificar el programa de las pruebas.

▼M2

Al fijar el programa de las pruebas, deberán tenerse en cuenta los siguientes puntos:

todas las pruebas que requieran la administración reiterada del producto se diseñarán de modo que tengan en consideración la posible inducción de anticuerpos e interferencia por parte de éstos;

deberá preverse un estudio de la función reproductora, de la toxicidad embrionaria, fetal y perinatal, del potencial mutágeno así como del potencial carcinógeno. Cuando los efectos sean atribuibles a componentes distintos de la sustancia o sustancias activas, el estudio podrá sustituirse por la validación de la eliminación de aquéllos.

(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.).

▼M2

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

▼M2

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 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

▼M2

— 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,

▼M2

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 éstas así lo solicitan.

d) Los datos sobre cada ensayo clínico deberán estar suficientemente detallados para permitir un juicio objetivo, y contendrán, en particular:

— el protocolo, incluyendo la justificación, los objetivos, el diseño estadístico y la metodología del ensayo, con las condiciones en las que se efectúa y gestiona, así como los pormenores del medicamento objeto de estudio que se emplee;

— el (los) certificado(s) de auditoría, cuando se disponga de él (ellos);

— la lista de investigadores; cada investigador deberá indicar su nombre, domicilio, cargo, titulación y obligaciones clínicas, hacer constar dónde se llevó a cabo el ensayo y reunir la información relativa a cada uno de los pacientes, incluyendo los impresos de recogida de datos de cada sujeto;

▼M2

— el informe final, firmado por el investigador y para ensayos multicéntricos por todos los investigadores o por el investigador responsable de la coordinación.

e) Los anteriores datos sobre los ensayos clínicos se remitirán a las autoridades competentes. No obstante, el solicitante podrá omitir parte de esta información con el consentimiento de dichas autoridades. A petición de éstas, deberá enviar sin demora la documentación completa.

El investigador deberá pronunciarse, en sus conclusiones de la experimentación, sobre la seguridad del producto en las condiciones normales de utilización, su tolerancia y su eficacia, aportando todas las precisiones que resulten útiles sobre las indicaciones y contraindicaciones, la posología y la duración media del tratamiento, así como, en caso necesario, las precauciones particulares de uso y los signos clínicos de sobre dosificación. Cuando informe sobre los resultados de un estudio multicéntrico, el investigador principal deberá expresar, en sus conclusiones, su opinión sobre la seguridad y eficacia del medicamento que es objeto del estudio en nombre de todos los centros.

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

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

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

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

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

— no ha sido sometido a tratamiento,

— ha recibido un placebo,

— ha recibido otro medicamento de efecto conocido,

— ha recibido un tratamiento no medicamentoso;

5) la frecuencia de las reacciones adversas observadas;

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

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

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

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

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

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

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

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

h) Los datos relativos a una nueva combinación de sustancias medicamentosas deberán ser idénticos a los que se exigen en el caso de medicamentos nuevos, y deberán justificar la seguridad y la eficacia de la combinación.

i) Será obligatorio justificar la ausencia parcial o total de datos. Si se producen resultados imprevistos a lo largo de los ensayos, deberán realizarse y documentarse ensayos preclínicos, toxicológicos y farmacológicos adicionales.

▼M2

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.

▼M2

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.

▼M2

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 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 sólo los datos relacionados con ensayos, puede servir como prueba válida de la seguridad y eficacia de un medicamento si una solicitud explica y justifica satisfactoriamente la utilización de estas fuentes de información.

c) Se prestará atención particular a cualquier informacion 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.

▼M2

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 reclamaa 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 paraser comercializador, acompañado de una evaluación de dichas impurezas;

— una evaluación de los estudios de bioequivalencia o una justificación por no haber realizado los estudios siguiendo las directrices sobre la «Investigación de 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

▼M2

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 sólo se expedirá con receta médica y, en caso necesario, sólo se autorizará su administración si se efectúa bajo estricto control médico, a ser posible en un centro hospitalario y, cuando se trate de un radiofármaco, por parte de una persona autorizada;

▼M2

— el prospecto y cualquier otra información médica destacaráque, 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 ([1]).

— 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.

([1]) DO L 313 de 13.12.2000, p. 22.

▼M2

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.

(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 éste 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 será válido en toda la Comunidad.

▼M2

— 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) nº 542/95 ([1]), relativo al examen de las modificaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización pertenecientes al ámbito de aplicación del Reglamento (CEE) nº 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 ([2]). Las condiciones para la evaluación de dichas modificaciones se establecen en el Reglamento (CE) nº 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 guión del presente punto (evaluación y certificación), en caso de que un archivo principal sobre plasma corresponda únicamente a medicamentos derivados de sangre o plasma cuya autorización de comercialización se limite a un solo Estado miembro, la evaluación científica y técnica de dicho archivo principal sobre plasma deberá realizarla la autoridad nacional competente de ese Estado miembro.

1.2. **Vacunas**

Respecto a las vacunas de uso humano y no obstante lo dispuesto en el módulo 3 sobre «principio(s) activo(s)», serán de aplicación los siguientes requisitos, cuando se basen en la utilización de un sistema de archivo principal sobre antígenos de la vacuna.

El expediente de solicitud de autorización de comercialización de toda vacuna distinta de la de la gripe humana deberá incluir un archivo principal sobre cada antígeno de la vacuna que constituya un principio activo de la misma.

a) Principios

A efectos del presente anexo:

— Se entenderá por «archivo principal sobre un antígeno de vacuna» 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]) DO L 55 de 11.3.1995, p. 15.
([2]) DO L 214 de 24.8.1993, p. 1.

▼M2

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/ externose instalaciones y equipo.

3. Caracterización del principio activo

4. Control de calidad del principio activo

5. Estándares y materiales de referencia

6. Envase y sistema de cierre del principio activo

7. Estabilidad del principio activo .

c) Evaluación y certificación

— En el caso de las nuevas vacunas que contengan un nuevo antígeno, el solicitante presentará a una autoridad competente un expediente completo de solicitud de autorización de comercialización que incluya todos los archivos principales sobre antígeno de vacuna correspondientes a cada uno de los antígenos que forman parte de la nueva vacuna, en el caso de que no exista ya ningún archivo principal de cada antígeno. La Agencia 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 guión será aplicable a cada vacuna consistente en una nueva combinación de antígenos de vacuna, independientemente de que alguno de dichos antígenos pueda formar parte de vacunas ya autorizadas en la 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) nº 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:

▼M2

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 sólo 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.

▼M2

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

▼M2

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 determinacion cuantitativa de todos los componentes pertinentes desde un punto de vista toxicológico. En caso de que pueda justificarse que no es posible la identificación y/o la cuantificación de todos los componentes pertinentes desde un punto de vista toxicológico (por ejemplo, debido a su dilución en el producto terminado), la calidad deberá demostrarse mediante la validación completa de los procesos de fabricación y dilución.

d) Pruebas de estabilidad

Deberá demostrarse la estabilidad del producto terminado. Los datos de estabilidad de las cepas homeopáticas generalmente son transferibles a las diluciones/trituraciones obtenidas de las mismas. Si no es posible la identificación o determinación cuantitativa del principio activo debido al grado de dilución, podrán considerarse los datos de estabilidad de la forma farmacéutica.

Módulo 4

Las disposiciones del presente módulo serán aplicables al registro simplificado de los medicamentos homeopáticos mencionados en el 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 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

▼M2

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.

▼M2

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) nº 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

Los medicamentos de terapia avanzada se basan en procesos de fabricación que se basan en diversas moléculas biológicas producidas por transferencia genética y/o en células terapéuticas modificadas biológicamente avanzados como sustancias activas o parte de las mismas.

La presentación de la solicitud de autorización de comercialización de dichos medicamentos deberá satisfacer los requisitos de formato expuestos en la parte I del presente anexo.

Los módulos 1 a 5 serán de aplicación. En cuanto a los organismos modificados genéticamente liberados intencionalmente en el medio ambiente, deberá prestarse atención a la persistencia de los OMG en el destinatario y la posible duplicación y/o modificación de los mismos al liberarse en el medio ambiente. La información relativa al riesgo para el medio ambiente deberá figurar en el anexo del módulo 1.

1. MEDICAMENTOS DE TERAPIA GÉNICA (DE ORIGEN HUMANO Y XENOGÉNICOS)

A efectos del presente anexo, se entenderá por medicamento de terapia génica un producto obtenido mediante un conjunto de procesos de fabricación destinados a transferir, bien in vivo bien ex vivo, un gen profiláctico, de diagnóstico o terapéutico (es decir, un trozo de ácido nucleico) a células humanas/animales y su posterior expresión in vivo. La transferencia genética supone un sistema de expresión contenido en un sistema de distribución conocido como vector, que puede ser de origen viral o no viral. El vector puede incluirse asimismo en una célula humana o animal.

▼M2

1.1. **Diversidad de los medicamentos de terapia génica**

a) Medicamentos de terapia génica basados en células alogénicas o xenogénicas

El vector se prepara para su utilización y se almacena antes de transferirlo a las células huéspedes.

Las células se han obtenido anteriormente y pueden tratarse como un banco de células (recogida en banco o banco establecido mediante la obtención de células primarias) con una viabilidad limitada.

Las células modificadas genéticamente por el vector representan un principio activo.

Pueden darse otros pasos suplementarios para obtener el producto terminado. Esencialmente, el objeto de un medicamento de este tipo es su administración a una determinada cantidad de pacientes.

b) Medicamentos de terapia génica en los que se utilizan células humanas autólogas

El principio activo es un lote de vector preparado para su utilización que se almacena antes de transferirlo a las células autólogas.

Pueden darse otros pasos suplementarios para obtener el producto terminado.

Estos productos se preparan a partir de células obtenidas de un solo paciente. A continuación las células se modifican genéticamente mediante un vector preparado para su utilización que contiene el gen adecuado que se ha preparado con antelación y constituye el principio activo. La preparación, destinada por definición a un solo paciente, se le reinyecta al paciente. La totalidad del proceso de fabricación, desde la recogida de las células del paciente hasta la reinyección al paciente, se considerará una sola intervención.

c) Administración de vectores preparados para su utilización con material genético insertado (profiláctico, de diagnóstico o terapéutico)

El principio activo es un lote de vector preparado para su utilización.

Pueden darse otros pasos suplementarios para obtener el producto terminado. Este tipo de medicamento se destina a su administración a varios pacientes.

La transferencia de material genético puede realizarse por inyección directa del vector preparado para su utilización a sus destinatarios.

1.2. **Requisitos específicos relativos al módulo 3**

Entre los medicamentos de terapia génica se encuentran los siguientes:

— ácido nucleico desnudo

— ácido nucleico complejado o vectores no virales

— vectores virales

— células modificadas genéticamente.

En cuanto a los demás medicamentos, pueden establecerse los tres elementos principales del proceso de fabricación, a saber:

— los materiales de partida: los materiales a partir de los que se fabrica el principio activo, como el gen de que se trate, los plásmidos de expresión, los bancos de células y los stocks de virus o vector no viral;

— principio activo: vector recombinante, virus, plásmidos desnudos o complejos, virus productores de células, células modificadas genéticamente in vitro;

— Producto terminado: principio activo formulado en su recipiente primario final para el uso médico previsto. En función del tipo de medicamento de terapia génica, la vía de administración y las condiciones de utilización pueden requerir el tratamiento ex vivo de las células del paciente (véase 1.1.b).

▼M2

Deberá prestarse particular atención a los elementos siguientes.

a) Se facilitará información sobre las características pertinentes del medicamento de terapia génica, incluida su expresión en la población celular destinataria. Se facilitará información sobre la fuente, construcción, caracterización y verificación de la secuencia genética codificante, incluidas su integridad y estabilidad. Se facilitará la secuencia completa de otros genes, los elementos reguladores y el esqueleto del vector.

b) Se ofrecerá información acerca de la caracterización del vector utilizado para transferir y transportar el gen. Ello incluirá su caracterización físico-química y/o biológica/inmunológica.

Para los medicamentos que utilicen un microorganismo, como las bacterias o los virus, para facilitar la transferencia genética (transferencia genética biológica), datos sobre la patogénesis de la cepa parental y sobre su tropismo para tipos específicos de tejidos y células, así como la dependencia de la interacción respecto al ciclo celular.

Por lo que respecta a los medicamentos que empleen medios no biológicos para facilitar la transferencia génica , deberán comunicarse las propiedades físico-químicas de los componentes individualmente y combinados.

c) Los principios de establecimiento y caracterización de bancos de células o lotes de siembra se aplicarán, en su caso, a los medicamentos producidos mediante transferencia génica .

d) Deberá comunicarse la fuente de las células que albergan el vector recombinante.

Se documentarán las características de la fuente humana, como la edad, el sexo, los resultados de las pruebas microbiológicas y virales, los criterios de exclusión y el país de origen.

Para las células de origen animal, se ofrecerán datos detallados relativos a los elementos siguientes:

— Origen de los animales

— Cría y cuidado de los animales

— Animales transgénicos (métodos de creación, caracterización de las células transgénicas, naturaleza del gen insertado)

— Medidas para prevenir y controlar las infecciones en los animales fuente/donantes

— Pruebas relativas a agentes infecciosos

— Instalaciones

— Control de los materiales de partida y las materias primas.

Deberá documentarse la metodología de la recogida de células, incluyendo el lugar, el tipo de tejido, el proceso operativo, el agrupamiento, el almacenamiento y la trazabilidad, así como los controles realizados durante la recogida.

e) La evaluación de la seguridad viral y la trazabilidad de los productos desde el donante al producto terminado constituyen partes fundamentales de la documentación que se ha de presentar. Por ejemplo, se excluirá la presencia de virus competentes para replicación en stocks de vectores virales no replicativos.

2. MEDICAMENTOS DE TERAPIA CELULAR SOMÁTICA (DE ORIGEN HUMANO Y XENOGÉNICOS)

A efectos del presente anexo, se entenderá por medicamentos de terapia celular somática la utilización en seres humanos de células somáticas vivas, tanto autólogas (procedentes del propio paciente), como alogénicas (de otro ser humano) o xenogénicas (de animales), cuyas características biológicas han sido alteradas sustancialmente como resultado de su manipulación para obtener un efecto terapéutico, de diagnóstico o preventivo por medios metabólicos, farmacológicos e inmunológicos. Dicha manipulación incluye la expansión o activación de poblaciones celulares autólogas ex vivo (p. ej., inmunoterapia adoptiva), la utilización de células alogénicas y xenogénicas asociadas con productos sa-

▼M2

nitarios empleados ex vivo o in vivo (p. ej., microcápsulas, matrices y andamiajes intrínsecos, biodegradables o no biodegradables).

Requisitos especiales para medicamentos de terapia celular en relación con el módulo 3

Entre los medicamentos de terapia celular somática se encuentran los siguientes:

— Células manipuladas para modificar sus propiedades inmunológicas, metabólicas o funcionales de otro tipo en aspectos cualitativos o cuantitativos.

— Células clasificadas, seleccionadas y manipuladas, que se someten posteriormente a un proceso de fabricación con el fin de obtener el producto terminado.

— Células manipuladas y combinadas con componentes no celulares (por ejemplo, matrices o productos sanitarios biológicos o inertes) que ejercen la acción pretendida en principio en el producto acabado.

— Derivados de células autólogas expresadas in vitro en condiciones específicas de cultivo.

— Células modificadas genéticamente o sometidas a otro tipo de manipulación para expresar propiedades funcionales homólogas o no homólogas anteriormente no expresadas.

La totalidad del proceso de fabricación, desde la recogida de las células del paciente (situación autóloga) hasta la reinyección al paciente, se considerará una sola intervención.

En cuanto a los demás medicamentos, pueden establecerse los tres elementos del proceso de fabricación, a saber:

— los materiales de partida: los materiales a partir de los que se fabrica la sustancia activa, esto es, órganos, tejidos, fluidos corporales o células;

— los principios activos: células manipuladas, lisados celulares, células proliferantes y células utilizadas junto con matrices y productos sanitarios inertes;

— los productos terminados: principio activo formulado en su recipiente primario final para el uso médico previsto.

a) Información general sobre el (los) principio(s) activo(s)

Los principios activos de los medicamentos de terapia celular consisten en células que, como consecuencia del tratamiento in vitro, presentan propiedades profilácticas, de diagnóstico o terapéuticas distintas de sus propiedades fisiológicas y biológicas originales.

En este apartado se describirá el tipo de células y cultivo correspondientes. Se documentarán los tejidos, órganos o fluidos biológicos de los que derivan las células, así como la naturaleza autóloga, alogénica o xenogénica de la donación y su origen geográfico. Se detallará la recogida de células, el muestreo y el almacenamiento previo a transformaciones posteriores. En el caso de las células alogénicas, se prestará una atención especial a la primera fase del proceso, que incluye la selección de donantes. Deberá informarse acerca del tipo de manipulación realizada y la función fisiológica de las células que se utilizan como sustancia activa.

b) Información relacionada con los materiales de partida del (los) principio(s) activo(s)

1. Células somáticas humanas

Los medicamentos de terapia con células somáticas humanas están formados por un número definido (pool) de células viables que derivan de un proceso de fabricación que comienza bien en el nivel de los órganos o tejidos recuperados de un ser humano, bien en el nivel de un sistema de banco de células muy definido, en el que el pool de células se basa en líneas continuas de células. A efectos del presente capítulo, se entenderá por principio activo el pool de semillas de células humanas y por producto terminado el

▼M2

pool de semillas de células humanas formuladas para el uso médico previsto.

Se documentarán minuciosamente los materiales de partida y cada etapa del proceso de fabricación, incluyendo los aspectos de seguridad viral.

(1) Órganos, tejidos, células y fluidos corporales de origen humano

Se documentarán las características de la fuente humana, como la edad, el sexo, la situación microbiológica, los criterios de exclusión y el país de origen.

Deberá documentarse la descripción del muestreo, incluyendo el lugar, el tipo, el proceso operativo, el agrupamiento, el almacenamiento y la trazabilidad, así como los controles realizados.

(2) Sistemas de bancos celulares

Los requisitos pertinentes descritos en la parte I serán de aplicación para la preparación y el control de calidad de los sistemas de bancos de células. Ello se refiere básicamente a las células alogénicas o xenogénicas.

(3) Materiales o productos sanitarios auxiliares

Se proporcionará información sobre la utilización de cualquier materia prima (p. ej., citoquinas, factores de crecimiento, medios de cultivo) o de posibles productos sanitarios auxiliares, (p. ej, productos de clasificación de células, matriz de polímeros biocompatible, fibras, cuentas), por lo que se refiere a su biocompatibilidad, funcionalidad y al riesgo de agentes infecciosos.

2. Células somáticas animales (xenogénicas)

Se facilitará información pormenorizada en relación con los siguientes elementos:

— Origen de los animales

— Cría y cuidado de los animales

— Animales modificados genéticamente (métodos de creación, caracterización de las células transgénicas, naturaleza del gen insertado o eliminado)

— Medidas para prevenir y controlar las infecciones en los animales fuente/donantes

— Pruebas relativas a agentes infecciosos, incluidos microorganismos transmitidos verticalmente (también retrovirus endógenos)

— Instalaciones

— Sistemas de bancos celulares

— Control de los materiales de partida y las materias primas.

a) Información sobre el proceso de fabricación del principio(s) activo(s) y el producto acabado

Deberán documentarse los distintos pasos del proceso de fabricación, tales como la disociación órgano/tejido, la selección de la población celular que interese, el cultivo de la célula in vitro, y la transformación de la misma bien mediante agentes físico-químicos, bien por transferencia génica.

b) Caracterización del principio(s) activo(s)

Se proporcionará toda la información pertinente sobre la caracterización de la población celular de que se trate desde el punto de vista de la identidad (especie de origen, citogenética de bandeo, análisis morfológico), pureza (agentes microbianos extraños/externos y contaminantes celulares), potencia (actividad biológica definida) y adecuación (pruebas de cariología y tumorigenicidad) para el uso médico previsto.

▼M2

c) Desarrollo farmacéutico del producto terminado

Además del método de administración específico utilizado (infusión intravenosa, inyección en el lugar de la lesión, cirugía de trasplantes), deberá ofrecerse información sobre la utilización de posibles productos sanitarios auxiliares (polímeros biocompatibles, matriz, fibras, cuentas), por lo que se refiere a su compatibilidad y durabilidad.

d) Trazabilidad

Se presentará un diagrama detallado para asegurar la trazabilidad de los productos desde el donante hasta el producto terminado.

3. REQUISITOS ESPECÍFICOS DE LOS MEDICAMENTOS DE TERAPIA GÉNICA Y TERAPIA CELULAR SOMÁTICA (DE ORIGEN HUMANO Y XENOGÉNICOS) EN RELACIÓN CON LOS MÓDULOS 4 Y 5

3.1. **Módulo 4**

Para los medicamentos de terapia génica y somática, se reconoce que los requisitos convencionales establecidos en el módulo 4 para las pruebas no clínicas de medicamentos no siempre resultan adecuados, debido a las propiedades estructurales y biológicas, únicas y diversas, de tales productos, que abarcan un elevado grado de especificidad según la especie y el sujeto, barreras inmunológicas y diferencias en las respuestas pleiotrópicas.

Deberán ilustrarse adecuadamente en el módulo 2 las razones que aconsejan el desarrollo no clínico y los criterios aplicados para elegir las especies y modelos pertinentes.

Puede resultar necesario identificar o desarrollar nuevos modelos animales con el fin de contribuir a la extrapolación de conclusiones específicas sobre parámetros funcionales y toxicidad para la actividad in vivo de los productos en los seres humanos. Deberá justificarse científicamente la utilización de dichos modelos animales de dolencia para apoyar la seguridad y la prueba del concepto en aras de la eficacia.

3.2. **Módulo 5**

Deberá demostrarse y describirse en el módulo 5 la eficacia de los medicamentos de terapia avanzada. No obstante, en el caso de determinados productos e indicaciones terapéuticas, quizá no resulte posible realizar ensayos clínicos convencionales. En el módulo 2 se justificará cualquier desviación respecto a las directrices vigentes.

El desarrollo clínico de los medicamentos de terapia avanzada tendrán algunos rasgos especiales debido a la complejidad y labilidad de los principios activos. Requiere consideraciones suplementarias, a causa de las cuestiones relacionadas con la viabilidad, proliferación, migración y diferenciación de las células (terapia celular somática) y su capacidad de crecer y diferenciarse (terapia celular), y de las especiales circunstancias clínicas en las que se utilizan los productos o del especial modo de acción mediante la expresión genética (terapia génica somática).

En la solicitud de autorización de medicamentos de terapia avanzada deberán abordarse los riesgos especiales relacionados con dichos productos, derivados de la contaminación potencial con agentes infecciosos. Deberá hacerse especial hincapié tanto en las fases tempranas de desarrollo, incluida la elección de los donantes en el caso de los medicamentos de terapia celular, como en la intervención terapéutica en su conjunto, incluidos un manejo y administración adecuados del producto.

Por otra parte, en el módulo 5 de la solicitud deberán incluirse, si procede, datos sobre las medidas de inspección y control de las funciones y el desarrollo de las células vivas en el destinatario, con el fin de impedir la transmisión de agentes infecciosos a este y minimizar todos los posibles riesgos para la salud pública.

3.2.1. *Estudios de farmacología humana y eficacia*

Los estudios de farmacología humana deberán ofrecer información sobre el modo de acción y la eficacia que se prevén según parámetros justificados, la biodistribución, la dosificación adecuada, el calendario y

▼M2

los métodos de administración o modalidad de utilización deseable para los estudios de eficacia.

Los estudios de farmacocinética convencionales pueden no ser pertinentes para determinados productos de terapia avanzada. En ocasiones, los estudios en voluntarios sanos no son viables y el establecimiento de la dosificación y la cinética resultará difícil de determinar en los ensayos clínicos. No obstante, es necesario estudiar la distribución y el comportamiento in vivo del producto, incluyendo la proliferación de las células y la función a largo plazo, así como el alcance y distribución del producto génico y la duración de la expresión génica deseada. Deberá recurrirse a pruebas adecuadas y, en caso necesario, se desarrollarán para rastrear el producto celular o la célula que exprese el gen deseado en el cuerpo humano y para controlar la función de las células que se administraron o transfectaron.

La evaluación de la eficacia y seguridad de un medicamento de terapia avanzada deberá incluir la minuciosa descripción y evaluación del procedimiento terapéutico en su conjunto, incluidas las vías especiales de administración (como la transfección de células ex vivo, la manipulación in vitro o el empleo de técnicas de intervención) y la detección de posibles regímenes asociados (incluidos el tratamiento inmunosupresor, antiviral y citotóxico).

Deberá ponerse a prueba el procedimiento en su integridad en ensayos clínicos y describirse en la información sobre el producto.

3.2.2. *Seguridad*

Deberán considerarse las cuestiones de seguridad que plantean la respuesta inmunitaria a los medicamentos o a las proteínas expresadas, el rechazo inmunitario, la inmunosupresión y el fallo de los dispositivos de inmunoaislamiento.

Determinados medicamentos de terapia génica avanzada y de terapia celular somática (por ejemplo, productos de terapia celular xenogénica y algunos de transferencia genética) pueden contener partículas y agentes infecciosos aptos para la duplicación. Se podrá efectuar un seguimiento del paciente en lo referente al desarrollo de posibles infecciones y sus secuelas patológicas durante las fases previa y/o posterior a la autorización; dicha vigilancia podrá ampliarse a las personas en contacto con él, incluido el personal sanitario.

Al usar determinados medicamentos de terapia celular somática y de transferencia genética no puede eliminarse totalmente el riesgo de contaminación con agentes potencialmente transmisibles. No obstante, el riesgo puede reducirse al mínimo mediante las medidas descritas en el módulo 3.

Las medidas incluidas en el proceso de producción habrán de complementarse con métodos de prueba con acompañamiento, procesos de control de calidad y métodos adecuados de vigilancia que deben describirse en el módulo 5.

El empleo de determinados medicamentos de terapia celular somática avanzada podrá limitarse, de manera temporal o permanente, a establecimientos que hayan documentado competencias especializadas e instalaciones para garantizar un seguimiento específico de la seguridad de los pacientes. Podrá resultar pertinente el mismo planteamiento para determinados medicamentos de terapia génica que se asocian con un riesgo potencial de contener agentes infecciosos aptos para la duplicación.

En la solicitud también se considerarán y abordarán los aspectos del seguimiento a largo plazo en relación con complicaciones tardías.

Cuando proceda, el solicitante deberá presentar el plan detallado de gestión de riesgos que abarque los datos clínicos y de laboratorio del paciente, los datos epidemiológicos que surjan y, en su caso, datos de los archivos de muestras de tejidos del donante y el destinatario. Un sistema de este tipo es necesario para asegurar la trazabilidad del medicamento y la rápida respuesta a modelos sospechosos de acontecimientos adversos.

▼**M2**

4. DECLARACIÓN ESPECÍFICA SOBRE MEDICAMENTOS DE XENOTRASPLANTE

A efectos del presente anexo, se entenderá por xenotrasplante todo procedimiento que implique el trasplante, implantación o infusión en un destinatario humano de tejidos u órganos vivos procedentes de animales, o bien fluidos, células, tejidos u órganos que hayan experimentado contacto ex vivo con células, tejidos u órganos vivos animales.

Habrá de prestarse una atención muy especial a los materiales de partida.

A este respecto, se facilitará información pormenorizada en relación con los siguientes elementos con arreglo a directrices específicas:

— Origen de los animales

— Cría y cuidado de los animales

— Animales modificados genéticamente [métodos de creación, caracterización de las células transgénicas, naturaleza del gen insertado o eliminado (knocked out)]

— Medidas para prevenir y controlar las infecciones en los animales fuente/donantes

— Pruebas relativas a agentes infecciosos

— Instalaciones

— Control de los materiales de partida y materias primas

— Trazabilidad.

▼B

ANEXO II

PARTE A

Directivas derogadas, con sus modificaciones sucesivas (contempladas en el artículo 128)

Directiva 65/65/CEE del Consejo (DO 22 de 9.2.1965, p. 369/65)

Directiva 66/454/CEE del Consejo (DO 144 de 5.8.1966, p. 2658/66)

Directiva 75/319/CEE del Consejo (DO L 147 de 9.6.1975, p. 13)

Directiva 83/570/CEE del Consejo (DO L 332 de 28.11.1983, p. 1)

Directiva 87/21/CEE del Consejo (DO L 15 de 17.1.1987, p. 36)

Directiva 89/341/CEE del Consejo (DO L 142 de 25.5.1989, p. 11)

Directiva 92/27/CEE del Consejo (DO L 113 de 30.4.1992, p. 8)

Directiva 93/39/CEE del Consejo (DO L 214 de 24.8.1993, p. 22)

Directiva 75/318/CEE del Consejo (DO L 147 de 9.6.1975, p. 1)

Directiva 83/570/CEE del Consejo

Directiva 87/19/CEE del Consejo (DO L 15 de 17.1.1987, p. 31)

Directiva 89/341/CEE del Consejo

Directiva 91/507/CEE de la Comisión (DO L 270 de 26.9.1991, p. 32)

Directiva 93/39/CEE del Consejo

Directiva 1999/82/CE de la Comisión (DO L 243 de 15.9.1999, p. 7)

Directiva 1999/83/CE de la Comisión (DO L 243 de 15.9.1999, p. 9)

Directiva 75/319/CEE del Consejo

Directiva 78/420/CEE del Consejo (DO L 123 de 11.5.1978, p. 26)

Directiva 83/570/CEE del Consejo

Directiva 89/341/CEE del Consejo

Directiva 92/27/CEE del Consejo

Directiva 93/39/CEE del Consejo

Directiva 2000/38/CE de la Comisión (DO L 139 de 10.6.2000, p. 28)

Directiva 89/342/CEE del Consejo (DO L 142 de 25.5.1989, p. 14)

Directiva 89/343/CEE del Consejo (DO L 142 de 25.5.1989, p. 16)

Directiva 89/381/CEE del Consejo (DO L 181 de 28 6.1989, p. 44)

Directiva 92/25/CEE del Consejo (DO L 113 de 30.4.1992, p. 1)

Directiva 92/26/CEE del Consejo (DO L 113 de 30.4.1992, p. 5)

Directiva 92/27/CEE del Consejo

Directiva 92/28/CEE del Consejo (DO L 113 de 30.4.1992, p. 13)

Directiva 92/73/CEE del Consejo (DO L 297 de 13.10.1992, p. 8)

▼B

PARTE B

Lista de plazos de transposición al Derecho nacional (contemplados en el artículo 128)

Directiva	Fecha límite de transposición
Directiva 65/65/CEE	31 de diciembre de 1966
Directiva 66/454/CEE	—
Directiva 75/318/CEE	21 de noviembre de 1976
Directiva 75/319/CEE	21 de noviembre de 1976
Directiva 78/420/CEE	—
Directiva 83/570/CEE	31 de octubre de 1985
Directiva 87/19/CEE	1 de julio de 1987
Directiva 87/21/CEE	1 de julio de 1987 1 de enero de 1992 (1)
Directiva 89/341/CEE	1 de enero de 1992
Directiva 89/342/CEE	1 de enero de 1992
Directiva 89/343/CEE	1 de enero de 1992
Directiva 89/381/CEE	1 de enero de 1992
Directiva 91/507/CEE	1 de enero de 1992 (2) 1 de enero de 1995 (3)
Directiva 92/25/CEE	1 de enero de 1993
Directiva 92/26/CEE	1 de enero de 1993
Directiva 92/27/CEE	1 de enero de 1993
Directiva 92/28/CEE	1 de enero de 1993
Directiva 92/73/CEE	31 de diciembre de 1993
Directiva 93/39/CEE	1 de enero de 1995 (4) 1 de enero de 1998 (5)
Directiva 1999/82/CE	1 de enero de 2000
Directiva 1999/83/CE	1 de marzo de 2000
Directiva 2000/38/CE	5 de diciembre de 2001

(1) Fecha líite de transposición aplicable a Grecia, España y Portugal.
(2) Exceptuando el punto 3.3 de la sección A de la segunda parte del Anexo.
(3) Fecha límite de transposición aplicable al punto 3.3 de la sección A de la segunda parte del Anexo.
(4) Exceptuando lo que se refiere al punto 6 del artículo 1.
(5) Fecha límite de transposición aplicable al punto 7 del artículo 1.

▼B

ANEXO III

CUADRO DE CORRESPONDENCIAS

Presente Dir.	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25/CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
art. 1 puntos 1 a 3	art. 1 puntos 1 a 3										
art. 1 punto 4			Anexo	art. 1 apts. 1 y 2							
art. 1 punto 5											art. 1
art. 1 puntos 6 a 9					art. 1 apt. 2						
art. 1 punto 10						art. 1 apt. 1					
art. 1 puntos 11 a 16			art. 29 ter pár. 1								
art. 1 puntos 17 y 18							art. 1 apt. 2				
art. 1 punto 19								art. 1 apt. 2 segunda frase			
art. 1 puntos 20 a 26									art. 1 apt. 2		
art. 1 punto 27			art. 8 pár. 1								
art. 1 punto 28			art. 10 apt. 1								
art. 2	art. 2 apt. 1										
art. 3 puntos 1 y 2	art. 1 puntos 4 y 5 art. 2 apt. 3 primer guión										
art. 3 puntos 3 y 4	art. 2 apt. 3 guiones 2 y 3										
art. 3 punto 5					art. 1 apt. 1						

▼B

Presente Dir.	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25/CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
art. 3 punto 6						art. 1 apt. 2					
art. 4 apt. 1					art. 1 apt. 3						
art. 4 apt. 2						art. 1 apt. 3					
art. 4 apt. 3	art. 3 pár. 2										
art. 4 apt. 4	art. 6										
art. 5	art. 2 apt. 4										
art. 6 apt. 1	art. 3 pár. 1										
art. 6 apt. 2					art. 2 primera frase						
art. 7					art. 2 segunda frase						
art. 8 apts. 1 y 2	art. 4 párs. 1 y 2										
art. 8 apt. 3 letras a) a e)	art. 4 pár. 3 puntos 1 a 5	art. 1 pár. 1									
art. 8 apt. 3 letras f) a i)	art. 4 pár. 3 puntos 6 a 8.1										
art. 8 apt. 3 letras j) a l)	art. 4 pár. 3 puntos 9 a 11										
art. 9					art. 3						
art. 10 apt. 1	art. 4 pár. 3 puntos 8.2										
art. 10 apt. 2		art. 1 pár. 2									
art. 11 puntos 1 a 5.3	art. 4bis puntos 1 a 5.3										
art. 11 punto 5.4	art. 4 bis punto 5.4			art. 3							

▼B

Presente Dir.	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25/CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
art. 11 puntos 5.5 a 6.4	art. 4bis puntos 5.5 a 6.4										
art. 11 punto 6.5	art. 4bis punto 6.6										
art. 11 punto 7	art. 4bis punto 6.5										
art. 11 puntos 8 y 9					art. 4						
art. 12 apt. 1			art. 1								
art. 12 apts. 2 y 3			art. 2								
art. 13											art. 6 apts. 1 y 2
art. 14 apts. 1 y 2											art. 7 apts. 1 y 4
art. 14 apt. 3											art. 4 pár. 2
art. 15											art. 8
art. 16											art. 9
art. 17	art. 7										
art. 18	art. 7 *bis*										
art. 19			art. 4								
art. 20			art. 5								
art. 21	art. 4 *ter*										
art. 22	art. 10 apt. 2										
art. 23	art. 9 *bis*										
art. 24	art. 10 apt. 1										
art. 25	art. 9										
art. 26	art. 5										

▼B

Presente Dir.	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25/CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
art. 27			art. 8								
art. 28 apt. 1			art. 9 apt. 3								
art. 28 apt. 2			art. 9 apt. 1								
art. 28 apt. 3			art. 9 apt. 2								
art. 28 apt. 4			art. 9 apt. 4								
art. 29			art. 10								
art. 30			art. 11								
art. 31			art. 12								
art. 32			art. 13								
art. 33			art. 14 apt. 1								
art. 34			art. 14 apts. 2 a 4								
art. 35			art. 15								
art. 36			art. 15 *bis*								
art. 37			art. 15 *ter*								
art. 38			art. 15 *quater*								
art. 39			art. 14 apt. 5								
art. 40			art. 16								
art. 41			art. 17								
art. 42			art. 18								
art. 43			art. 20 apt. 1								
art. 44			art. 20 apt. 2								
art. 45			art. 20 apt. 3								
art. 46			art. 19								

▼B

Presente Dir.	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25/CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
art. 47			art. 19 bis								
art. 48			art. 21								
art. 49			art. 23								
art. 50			art. 24								
art. 51 apts. 1 y 2			art. 22 apt. 1								
art. 51 apt. 3			art. 22 apt. 2								
art. 52			art. 25								
art. 53											art. 3
art. 54									art. 2 apt. 1		
art. 55									art. 3		
art. 56									art. 4 apt. 1		
art. 57									art. 5 apt. 2		
art. 58									art. 6		
art. 59									art. 7 apts. 1 y 2		
art. 60									art. 5 apts. 1 y art. 9		
art. 61									art. 10 apts. 1 a 4		
art. 62									art. 2 apt. 2 y art. 7 apt. 3		
art. 63 apt. 1									art. 4 apt. 2		
art. 63 apt. 2									art. 8		
art. 63 apt. 3									art. 10 apt. 5		
art. 64									art. 11 apt. 1		
art. 65									art. 12		

▼B

Presente Dir.	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25/CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
art. 66					art. 5						
art. 67					art. 6 apt. 1						
art. 68											art. 2 apt. 2
art. 69											art. 7 apts. 2 y 3
art. 70								art. 2			
art. 71								art. 3			
art. 72								art. 4			
art. 73								art. 5 apt. 1			
art. 74								art. 5 apt. 2			
art. 75								art. 6 apt. 2			
art. 76							art. 2				
art. 77							art. 3				
art. 78							art. 4 apt. 1				
art. 79							art. 5				
art. 80							art. 6				
art. 81							art. 7				
art. 82							art. 8				
art. 83							art. 9				
art. 84							art. 10				
art. 85											art. 9
art. 86										art. 1 apts. 3 y 4	
art. 87										art. 2	
art. 88										art. 3 apts. 1 a 6	

▼B

Presente Dir.	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25/CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
art. 89										art. 4	
art. 90										art. 5	
art. 91										art. 6	
art. 92										art. 7	
art. 93										art. 8	
art. 94										art. 9	
art. 95										art. 10	
art. 96										art. 11	
art. 97 apts. 1 a 4										art. 12 apts. 1 y 2	
art. 97 apt. 5										art. 12 apt. 4	
art. 98										art. 13	
art. 99										art. 14	
art. 100											art. 6 apt. 3
art. 101			art. 29 *sexto*								
art. 102			art. 29 *bis*								
art. 103			art. 29 *quater*								
art. 104			art. 29 *quinto*								
art. 105			art. 29 *séptimo*								
art. 106 apt. 1			art. 29 *octavo*								
art. 106 apt. 2			art. 29 *ter* pár. 2								
art. 107			art. 29 *noveno*								

▼B

Presente Dir.	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25/CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
art. 108			art. 29 *décimo*								
art. 109						art. 3 puntos 1 a 3					
art. 110						art. 3 punto 4					
art. 111 apt. 1			art. 26 párs. 1 y 2								
art. 111 apt. 2				art. 4 apt. 1							
art. 111 apt. 3			art. 26 pár. 3								
art. 112	art. 8		art. 27								
art. 113				art. 4 apt. 2		art. 4 apt. 2					
art. 114 apt. 1				art. 4 apt. 3							
art. 114 apt. 2						art. 4 apt. 3					
art. 115						art. 4 apt. 1					
art. 116	art. 11										
art. 117			art. 28								
art. 118			art. 29								
art. 119											art. 4 pár. 1
art. 120		art. 2 bis pár. 1									
art. 121		art. 2 ter	art. 37 *bis*								
art. 122			art. 30								
art. 123			art. 33								
art. 124											art. 5
art. 125	art. 12		art. 31				art. 4 apt. 2		art. 11 apt. 2	art. 12 apt. 3	
art. 126 pár. 1	art. 21										

▼B

Presente Dir.	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25/CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
art. 126 pár. 2			art. 32								
art. 127			art. 28 *bis*								
art. 128	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
art. 129	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
art. 130	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Anexo I		Anexo									
Anexo II	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Anexo III	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—