COMISIÓN
EUROPEA

Bruselas, 26.4.2023
COM(2023) 192 final

ANNEXES 1 to 8

ANEXOS

de la

Propuesta de DIRECTIVA DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO

por la que se establece un código de la Unión sobre medicamentos para uso humano y por la que se derogan la Directiva 2001/83/CE y la Directiva 2009/35/CE

{COM(2023) 193 final} - {SEC(2023) 390 final} - {SWD(2023) 191 final} -
{SWD(2023) 192 final} - {SWD(2023) 193 final}

ANEXO I

INFORMACIÓN CONTEMPLADA EN LA SOLICITUD

1) Nombre o razón social y domicilio o sede social del solicitante y, en su caso, del fabricante.

2) Denominación del medicamento.

3) Composición cualitativa y cuantitativa de todos los componentes del medicamento, incluyendo la referencia de su denominación común internacional (DCI) recomendada por la Organización Mundial de la Salud, cuando la tenga, o la mención de la denominación química pertinente.

4) Una evaluación del riesgo para el medio ambiente de conformidad con los requisitos establecidos en los artículos 22 y 23.

5) En el caso de los medicamentos de uso humano que consistan en organismos modificados genéticamente, o los contengan, una evaluación del riesgo para el medio ambiente en la que se identifiquen y caractericen los posibles peligros para la salud humana, los animales y el medio ambiente. La evaluación se llevará a cabo de conformidad con los elementos descritos en el artículo 8 del [Reglamento (CE) n.º 726/2004 revisado] y los requisitos del anexo II de la presente Directiva, sobre la base de los principios establecidos en el anexo II de la Directiva 2001/18/CE del Parlamento Europeo y del Consejo[1], teniendo en cuenta las especificidades de los medicamentos.

6) Descripción del modo de fabricación.

7) Indicaciones terapéuticas, contraindicaciones y reacciones adversas.

8) Posología, forma farmacéutica, modo y vía de administración y período o plazo de validez previsto.

9) Indicaciones sobre las medidas de precaución y de seguridad que han de adoptarse al almacenar el medicamento, al administrarlo a los pacientes y al eliminar los productos residuales, junto con la indicación de cualquier riesgo potencial que el medicamento podría presentar para el medio ambiente.

10) Descripción de los métodos de control utilizados por el fabricante.

11) La confirmación por escrito de que el fabricante del medicamento ha verificado mediante auditorías el cumplimiento por parte del fabricante del principio activo de los principios de prácticas correctas de fabricación, de conformidad con el artículo 160. La confirmación por escrito contendrá una referencia a la fecha de la auditoría y una declaración de que el resultado de la auditoría confirma que la fabricación se atiene a los principios de las prácticas correctas de fabricación.

12) Resultado de las pruebas:

    a) farmacéuticas (físico-químicas, biológicas o microbiológicas),

    b) no clínicas (toxicológicas y farmacológicas),

    c) clínicas.

[1] Directiva 2001/18/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de marzo de 2001, sobre la liberación intencional en el medio ambiente de organismos modificados genéticamente y por la que se deroga la Directiva 90/220/CEE del Consejo. Declaración de la Comisión (DO L 106 de 17.4.2001, p. 1).

13) Cuando proceda, pruebas procedentes de otras fuentes de datos clínicos (estudios clínicos observacionales, registros).

14) Un resumen del sistema de farmacovigilancia del solicitante, que incluya los elementos siguientes:

    a) una prueba de que el solicitante dispone de los servicios de una persona cualificada responsable de la farmacovigilancia,

    b) los Estados miembros en los que reside y desempeña sus funciones dicha persona cualificada,

    c) los datos de contacto de la persona cualificada,

    d) una declaración firmada por el solicitante que certifique que dispone de los medios necesarios para desempeñar las funciones y asumir las responsabilidades que figuran en el capítulo VI,

    e) una referencia a la ubicación del archivo maestro del sistema de farmacovigilancia del medicamento.

15) El plan de gestión de riesgos con la descripción del sistema de gestión de riesgos que el solicitante vaya a elaborar para el medicamento, junto con un resumen.

16) Una declaración según la cual los ensayos clínicos llevados a cabo fuera de la Unión Europea cumplen los requisitos éticos del Reglamento (UE) n.º 536/2014.

17) Un resumen de las características del producto, con arreglo al artículo 62, una maqueta del embalaje exterior que incluya las indicaciones contempladas en el anexo IV y del acondicionamiento primario del medicamento que incluya las indicaciones contempladas en el artículo 66, así como el prospecto de conformidad con el artículo 64.

18) Un documento del que se desprenda que el fabricante está autorizado en su país para fabricar medicamentos.

19) Copias de la documentación siguiente:

    a) cualquier autorización de comercialización del medicamento obtenida en otro Estado miembro o en un tercer país, un resumen de los datos de seguridad, incluidos los datos contenidos en los informes periódicos actualizados en materia de seguridad, cuando se disponga de ellos, y las notificaciones de sospechas de reacciones adversas, junto con la lista de los Estados miembros en los que se esté estudiando una solicitud de autorización de comercialización presentada de conformidad con la presente Directiva;

    b) el resumen de las características del producto propuesto por el solicitante en virtud del artículo 62 o aprobado por las autoridades competentes del Estado miembro en virtud del artículo 43, y el prospecto propuesto con arreglo al artículo 64 o aprobado por la autoridad competente del Estado miembro de conformidad con el artículo 76;

    c) detalles de cualquier decisión de denegación de autorización de comercialización, tanto en la Unión como en un tercer país, y los motivos de tal decisión.

20) Una copia de toda declaración del medicamento como medicamento huérfano, tal como se define en el artículo 63 del [Reglamento (CE) n.º 726/2004 revisado], acompañada de una copia del dictamen pertinente de la Agencia.

21) Cuando la solicitud se refiera a un medicamento antimicrobiano, la solicitud incluirá también:

   a) un plan de gestión de los antimicrobianos en el que se describirá, en particular:

      i) información sobre las medidas de reducción del riesgo para limitar el desarrollo de resistencia a los antimicrobianos relacionada con el uso, la prescripción y la administración del medicamento;

      ii) la forma en que el titular de la autorización de comercialización tiene la intención de hacer un seguimiento de la resistencia al medicamento antimicrobiano y notificarla a la autoridad competente;

   b) una descripción de los requisitos especiales de información contemplados en el artículo 58;

   c) información sobre el tamaño del envase, que deberá corresponder a la posología habitual y a la duración del tratamiento.

22) Cuando una solicitud se refiera a una autorización de comercialización para un generador de radionucleidos, además de los requisitos establecidos en los artículos 6 y 9, incluirá también:

      a) una descripción general del sistema junto con una descripción detallada de los componentes de este que puedan afectar a la composición o calidad del preparado nucleido hijo; así como

      b) características cualitativas y cuantitativas del eluido o sublimado.

23) Certificados de las prácticas correctas de fabricación.

ANEXO II

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

ÍNDICE

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. Maquetas y muestras

1.3.4. Resúmenes de las características del producto ya aprobados en el Estado miembro

1.4. Información acerca de los expertos

1.5. Requisitos especiales para los distintos tipos de solicitudes

1.6. Evaluación del riesgo para el medio ambiente

2. Módulo 2 Resúmenes

2.1. Índice general

2.2. Introducción

2.3. Resumen global de la calidad

2.4. Visión general de la parte no clínica

2.5. Visión general de la parte clínica

2.6. Resumen no clínico

2.7. Resumen clínico

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

3.1. Formato y presentación

3.2. Contenido: principios y requisitos básicos

3.2.1. Principio o principios activos

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

3.2.1.2. Proceso de fabricación del principio o principios activos

3.2.1.3. Caracterización del principio o principios activos

3.2.1.4. Control del principio(s) activo(s)

3.2.1.5. Estándares o materiales de referencia
3.2.1.6. Envase y sistema de cierre del principio activo
3.2.1.7. Estabilidad del principio(s) activo(s)
3.2.2. Producto terminado
3.2.2.1. Descripción y composición del producto terminado
3.2.2.2. Desarrollo farmacéutico
3.2.2.3. Proceso de fabricación del producto terminado
3.2.2.4. Control de los excipientes
3.2.2.5. Control del producto terminado
3.2.2.6. Estándares o materiales de referencia
3.2.2.7. Envase y cierre del producto terminado
3.2.2.8. Estabilidad del producto terminado
4. Módulo 4 Informes no clínicos
4.1. Formato y presentación
4.2. Contenido: principios y requisitos básicos
4.2.1. Farmacología
4.2.2. Farmacocinética
4.2.3. Toxicología
5. Módulo 5 Informes de los estudios clínicos
5.1. Formato y presentación
5.2. Contenido: principios y requisitos básicos
5.2.1. Informes de estudios biofarmacéuticos
5.2.2. Informes de estudios sobre farmacocinética mediante biomateriales humanos
5.2.3. Informes de estudios de farmacocinética humana
5.2.4. Informes de estudios de farmacodinámica humana
5.2.5. Informes de estudios sobre eficacia y seguridad
5.2.5.1. Informes de estudios clínicos controlados relativos a la indicación declarada
5.2.5.2. Informes de estudios clínicos no controlados, informes de análisis de datos obtenidos en diversos estudios y otros informes de estudios clínicos
5.2.6. Informes de experiencia posterior a la comercialización
5.2.7. Cuadernos de recogida de datos y listados de pacientes

Parte II: Expedientes de autorización de comercialización y requisitos específicos
1. Solicitudes bibliográficas
2. Medicamentos esencialmente similares
3. Datos suplementarios exigidos en situaciones específicas
4. Medicamentos biológicos similares

5. Medicamentos de combinación fija

6. Documentación para las solicitudes de autorización en circunstancias excepcionales

7. Solicitudes mixtas de autorización de comercialización

Parte III: Medicamentos particulares

1. Medicamentos biológicos

1.1. Medicamentos derivados del plasma

1.2. Vacunas

2. Radiofármacos y precursores

2.1. Radiofármacos

2.2. Precursores radiofarmacéuticos con fines de marcado radiactivo

3. Medicamentos homeopáticos

4. Medicamentos a base de plantas

5. Medicamentos huérfanos

Parte IV: Medicamentos de terapia avanzada

1. Introducción

2. Definiciones

2.1. Medicamento de terapia génica

2.2. Medicamento de terapia celular somática

3. Requisitos específicos relativos al módulo 3

3.1. Requisitos específicos para todos los medicamentos de terapia avanzada

3.2. Requisitos específicos para medicamentos de terapia génica

3.2.1. Introducción: producto terminado, principio activo y materiales de partida

3.2.1.1. Medicamento de terapia génica que contenga una secuencia de ácido nucleico recombinante o un microorganismo o virus modificado genéticamente

3.2.1.2. Medicamento de terapia génica que contenga células modificadas genéticamente

3.2.2. Requisitos específicos

3.3. Requisitos específicos para medicamentos de terapia celular somática y productos de ingeniería tisular

3.3.1. Introducción: producto terminado, principio activo y materiales de partida

3.3.2. Requisitos específicos

3.3.2.1. Materiales de partida

3.3.2.2. Proceso de fabricación

3.3.2.3. Estrategia de caracterización y control

3.3.2.4. Excipientes

3.3.2.5. Estudios de desarrollo farmacológico

3.3.2.6. Materiales de referencia

3.4. Requisitos específicos para los medicamentos de terapia avanzada que contengan productos sanitarios

3.4.1. Medicamentos de terapia avanzada que contengan productos sanitarios contemplados en el artículo 7 del Reglamento (CE) n.º 1394/2007

3.4.2. Medicamentos combinados de terapia avanzada, tal como se definen en el artículo 2, apartado 1, letra d), del Reglamento (CE) n.º 1394/2007

4. Requisitos específicos relativos al módulo 4

4.1. Requisitos específicos para todos los medicamentos de terapia avanzada

4.2. Requisitos específicos para medicamentos de terapia génica

4.2.1. Farmacología

4.2.2. Farmacocinética

4.2.3. Toxicología

4.3. Requisitos específicos para medicamentos de terapia celular somática y productos de ingeniería tisular

4.3.1. Farmacología

4.3.2. Farmacocinética

4.3.3. Toxicología

5. Requisitos específicos relativos al módulo 5

5.1. Requisitos específicos para todos los medicamentos de terapia avanzada

5.2. Requisitos específicos para medicamentos de terapia génica

5.2.1. Estudios de farmacocinética humana

5.2.2. Estudios de farmacodinámica humana

5.2.3. Estudios de seguridad

5.3. Requisitos específicos para medicamentos de terapia celular somática

5.3.1. Medicamentos de terapia celular somática cuyo modo de acción se basa en la producción de biomoléculas activas definidas

5.3.2. Biodistribución, persistencia e injerto a largo plazo de los componentes de medicamento de terapia celular somática

5.3.3. Estudios de seguridad

5.4. Requisitos específicos para los productos de ingeniería tisular

5.4.1. Estudios farmacocinéticos

5.4.2. Estudios farmacodinámicos

5.4.3. Estudios de seguridad

Introducción y principios generales

1) Los datos y la documentación que han de acompañar a toda solicitud de autorización de comercialización con arreglo al artículo 8 y al apartado 1 del artículo 10 deberán presentarse según los requisitos que se exponen en el presente anexo, siguiendo las orientaciones publicadas por la Comisión en las Normas sobre medicamentos de la Comunidad Europea, volumen 2 B, Nota explicativa para los solicitantes, Medicamentos de uso humano, Presentación y contenido del expediente, Documento técnico común (DTC).

2) Los datos y documentos deben presentarse en cinco módulos: el módulo 1 recoge los datos administrativos específicos para la Comunidad Europea; en el módulo 2 se incluyen los resúmenes de la calidad, clínicos y no clínicos; el módulo 3 ofrece información química, farmacéutica y biológica; el módulo 4 recoge los informes no clínicos; y el módulo 5 contiene los informes de estudio clínico. En dicha presentación se aplica un formato común para todas las regiones de la Conferencia internacional sobre armonización (International Conference on Harmonisation, ICH ([2]): 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 ([3])y con los principios y directrices relativos a las

[2] Conferencia internacional sobre armonización de los requisitos técnicos para el registro de medicamentos de uso humano.

[3] DO L 193 de 17.7.1991, p. 30.

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 ([4]). Para poder ser tenidos en cuenta durante la evaluación de una solicitud, los ensayos clínicos realizados fuera de la Comunidad Europea relacionados con medicamentos destinados a ser utilizados en la misma deberán concebirse, realizarse y 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 ([5]) y 88/320/CEE del Consejo, relativa a la inspección y verificación de las buenas prácticas de laboratorio (BPL) ([6]).

10) Los Estados miembros deberán garantizar también que todas las pruebas realizadas con animales se llevan a cabo con arreglo a la Directiva 86/609/CEE del Consejo, de 24 de noviembre de 1986, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados Miembros respecto a la protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos.

11) Con el fin de hacer un seguimiento de la evaluación de beneficios/riesgos, deberá presentarse a la autoridad competente toda nueva información que no figure en la solicitud original y todos los datos sobre farmacovigilancia. Una vez concedida la autorización de comercialización, todas las modificaciones de los datos del expediente deberán someterse a las autoridades competentes con arreglo a los requisitos que figuran en los Reglamentos (CE) n.º 1084/2003 ([7]) y (CE)

[4] DO L 121 de 1.5.2001, p. 34.
[5] DO L 15 de 17.1.1987, p. 29.
[6] DO L 145 de 11.6.1988, p. 35.
[7] Véase la página 1 del presente Diario Oficial.

n.º 1085/2003 ([8]) de la Comisión o, si es pertinente, conforme a las disposiciones nacionales, así como los requisitos expuestos en el volumen 9 de la publicación de la Comisión Normas sobre medicamentos de la Comunidad Europea.

El presente anexo se divide en cuatro partes:

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

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

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

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

PARTE I

REQUISITOS DE LOS EXPEDIENTES NORMALIZADOS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

1. MÓDULO 1: INFORMACIÓN ADMINISTRATIVA

1.1. Índice

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

1.2. Formulario de solicitud

El medicamento para el que se presenta la solicitud deberá identificarse mediante su nombre y el nombre de la(s) sustancia(s) activa(s), junto con su

[8] Véase la página 1 del presente Diario Oficial.

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 clínica, respectivamente). Los expertos deberán abordar los puntos decisivos relacionados con la calidad del medicamento y de los estudios realizados en animales y seres humanos y notificar todos los datos pertinentes para la evaluación.

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

1.5. **Requisitos especiales para los distintos tipos de solicitudes**

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

1.6. **Evaluación del riesgo para el medio ambiente**

Si procede, en las solicitudes de autorización de comercialización se incluirá una evaluación general de los posibles riesgos para el medio ambiente debido a la utilización y/o eliminación del medicamento y se formularán las propuestas de disposiciones relativas al etiquetado que procedan. Deberán abordarse los riesgos para el medio ambiente relacionados con la liberación de medicamentos que contengan o consistan en organismos modificados genéticamente (OMG) con arreglo al artículo 2 de la Directiva 2001/18/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 12 de marzo de 2001 sobre la liberación intencional en el medio ambiente de organismos modificados genéticamente y por la que se deroga la Directiva 90/220/CEE del Consejo ([9]).

[9] DO L 106 de 17.4.2001, p. 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.

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 beneficios a partir de las conclusiones de los estudios clínicos. Deberá interpretarse de qué modo las conclusiones relativas a la eficacia y a la seguridad justifican la dosis propuesta y las indicaciones y una evaluación de cómo el resumen de características del producto y otros optimizarán los beneficios y afrontarán los riesgos.

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

2.6. Resumen no clínico

Los resultados de los estudios de farmacología, farmacocinética y toxicología realizados en animales/in vitro se presentarán como resúmenes objetivos escritos y tabulados, que se presentarán en el orden siguiente:

— Introducción

— Resumen escrito de farmacología

— Resumen tabulado de farmacología

— Resumen escrito de farmacocinética

— Resumen tabulado de farmacocinética

— Resumen escrito de toxicología

— Resumen tabulado de toxicología.

2.7. **Resumen clínico**

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

La información clínica resumida se presentará en el orden siguiente:

— Resumen de los estudios biofarmacéuticos y los métodos analíticos relacionados

— Resumen de los estudios clínicos de farmacología

— Resumen sobre eficacia clínica

— Resumen sobre seguridad clínica

— Sinopsis de cada estudio.

3. MÓDULO 3: INFORMACIÓN QUÍMICA, FARMACÉUTICA Y BIOLÓGICA PARA MEDICAMENTOS QUE CONTENGAN SUSTANCIAS ACTIVAS QUÍMICAS Y/O BIOLÓGICAS

3.1. **Formato y presentación**

El esquema general del módulo 3 es el siguiente:

— Índice

— Conjunto de datos

— *Principio activo*

Información general

— Nomenclatura

— Estructura

— Propiedades generales

Fabricación

— Fabricante(s)

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

— Control de materiales

— Control de etapas críticas y de los productos intermedios

— Validación y/o evaluación del proceso

— Desarrollo del proceso de fabricación

Caracterización

— Elucidación de la estructura y otras características

— Impurezas

Control del principio activo

— Especificaciones

— Procedimientos analíticos

— Validación de los procedimientos analíticos

— Análisis de lotes

— Justificación de las especificaciones

Estándares o materiales de referencia

Sistema de cierre del envase

Estabilidad

— Resumen y conclusiones sobre estabilidad

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

— Datos de estabilidad

— *Producto terminado*

Descripción y composición del medicamento

Desarrollo farmacéutico

— Componentes del medicamento

— Principio activo

— Excipientes

— Medicamento

— Desarrollo de la formulación

— Sobredosificación

— Propiedades físico-químicas y biológicas

— Desarrollo del proceso de fabricación

— Sistema de cierre del envase

— Atributos microbiológicos

— Compatibilidad

Fabricación

— Fabricante(s)

— Fórmula del lote

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

— Control de etapas críticas y de los productos intermedios

— Validación y/o evaluación del proceso

Control de los excipientes

— Especificaciones

— Procedimientos analíticos

— Validación de los procedimientos analíticos

— Justificación de las especificaciones

— Excipientes de origen humano o animal

— Nuevos excipientes

Control del producto terminado

— Especificación(-ones)

— Procedimientos analíticos

— Validación de los procedimientos analíticos

— Análisis de lotes

— Caracterización de las impurezas

— Justificación de la especificación(-ones)

Estándares o materiales de referencia

Sistema de cierre del envase

Estabilidad

— Resumen y conclusiones sobre estabilidad

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

— Datos de estabilidad

— *Anexos*

— Instalaciones y equipo (únicamente medicamentos biológicos)

— Evaluación de la seguridad respecto a los agentes extraños/externos

— Excipientes

— *Información suplementaria para la Comunidad Europea*

— Esquema de la validación del proceso para el producto terminado

— Producto sanitario

— Certificado(s) de idoneidad

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

— Referencias bibliográficas.

3.2. **Contenido: principios y requisitos básicos**

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

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

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

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

5) Las monografías de la Farmacopea Europea serán aplicables a todas las sustancias, preparaciones y formas farmacéuticas que figuren en ella. Con

respecto a otras substancias, cada Estado Miembro podría solicitar el cumplimiento con su farmacopea nacional.

No obstante, cuando un material de la Farmacopea Europea o de la farmacopea de un Estado Miembro haya sido preparado mediante un método susceptible de dejar impurezas no controladas en la monografía de la farmacopea, se deberán declarar dichas impurezas y sus límites máximos de tolerancia y deberá describirse un procedimiento de ensayo adecuado. En aquellos casos en que una especificación que figure en una monografía de la Farmacopea Europea o en la farmacopea de un Estado Miembro pueda resultar insuficiente para garantizar la calidad de la sustancia, las autoridades competentes podrán solicitar al titular de la autorización de comercialización especificaciones más adecuadas. Las autoridades competentes deberán informar a las autoridades responsables de la farmacopea de que se trate. El titular de la autorización de comercialización proporcionará a las autoridades responsables de dicha farmacopea los detalles de la presunta insuficiencia y las especificaciones adicionales aplicadas.

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

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

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

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

i) la descripción del proceso de fabricación,

ii) el control de calidad durante la fabricación, y

iii) la validación del proceso

se faciliten en un documento separado (parte cerrada) dirigido directamente a las autoridades competentes por el fabricante del principio activo, en calidad de archivo maestro del principio activo.

En este caso, sin embargo, el fabricante deberá proporcionar al solicitante todos los datos que puedan resultar necesarios para que este asuma la responsabilidad del medicamento. El fabricante deberá comprometerse por escrito frente al solicitante a garantizar la homogeneidad de los lotes y a no modificar el proceso de fabricación o las especificaciones sin haberle previamente informado. Se deberán presentar a las autoridades competentes los documentos en apoyo de esta solicitud de modificación; dichos documentos también se proporcionarán al solicitante cuando se refieran a la parte abierta del archivo maestro.

9) Medidas específicas concernientes a la prevención de la transmisión de encefalopatías espongiformes animales (materiales procedentes de rumiantes): en cada fase del proceso de fabricación, el solicitante deberá demostrar el cumplimiento de los materiales utilizados con la Nota Explicativa sobre Minimización del Riesgo de Transmisión de los Agentes de la Encefalopatía Espongiforme Animal a través de medicamentos y sus actualizaciones, publicada por la Comisión en el Diario Oficial de la Unión Europea. La demostración del cumplimiento con lo dispuesto en la mencionada Nota Explicativa, podrá realizarse presentando preferiblemente, un certificado de idoneidad en relación con la monografía pertinente de la Farmacopea europea expedido por la Dirección Europea para la Calidad del Medicamento, o bien los datos científicos que corroboren dicho cumplimiento.

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

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

12) Si, con arreglo al artículo 1, apartado 8, párrafo segundo o del artículo 1, apartado 9, párrafo segundo, del Reglamento (UE) 2017/745 del Parlamento Europeo y del Consejo ([10]), un producto está regulado por la presente Directiva, el expediente de autorización de comercialización incluirá, cuando estén disponibles, los resultados de la evaluación de la conformidad de la parte que constituye un producto sanitario con los requisitos generales pertinentes de seguridad y funcionamiento que figuran en el anexo I de dicho Reglamento que figuren en la declaración UE de conformidad del fabricante o en el certificado correspondiente expedido por un organismo notificado que permita al fabricante colocar el marcado CE en el producto sanitario.

Si el expediente no incluye los resultados de la evaluación de la conformidad a la que se refiere el párrafo primero y si para la evaluación de la conformidad del producto, utilizado por separado, se exige la participación de un organismo notificado con arreglo al Reglamento (UE) 2017/745, la autoridad exigirá al solicitante que presente un dictamen sobre la conformidad de la parte que constituye un producto sanitario con los requisitos generales de seguridad y funcionamiento que figuran en el anexo I de dicho Reglamento, emitido por un organismo notificado designado con arreglo al mismo Reglamento para el tipo de producto en cuestión.

3.2.1 *Principio o principios activos*

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

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

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

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

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

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

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

Un medicamento biológico es un producto cuyo principio activo es biológico. Una sustancia biológica es aquella que se produce o se extrae a partir de una fuente biológica y que necesita, para su caracterización y determinación de su calidad, una combinación de ensayos físico-químico y biológico junto con el proceso de producción y su control. Se considerarán medicamentos biológicos: los medicamentos inmunológicos y los medicamentos derivados de la sangre o el plasma humanos, tal y como se definen en los apartados 4 y 10 del artículo 1; los medicamentos que pertenezcan al ámbito de aplicación de la parte A del anexo del Reglamento (CEE) n.º 2309/93; los medicamentos de terapia avanzada, definidos en la parte IV de este anexo.

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

3.2.1.2. Proceso de fabricación de los principios activos

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

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

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

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

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

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

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

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

Los materiales de siembra, los bancos de células, las mezclas de suero o plasma sin elaborar y demás materias de origen biológico, así como, siempre que sea posible, los materiales de los que se hayan obtenido deberán someterse a ensayos para comprobar que están libres de agentes extraños/externos.

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

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

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

Se describirán las instalaciones y el equipo de fabricación.

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

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

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

3.2.1.3. Caracterización de los principios activos

Deberán presentarse datos que pongan de manifiesto la estructura y otras características de la(s) sustancia(s) activa(s).

Se facilitará la confirmación de la estructura de la(s) sustancia(s) activa(s) a partir de algún método físico-químico y/o inmuno-químico y/o biológico, así como información sobre las impurezas.

3.2.1.4. Control de los principios activos

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

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

3.2.1.5. Estándares o materiales de referencia

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

3.2.1.6. Envase y sistema de cierre de la sustancia activa

Se presentará la descripción del envase y el sistema o sistemas de cierre y sus especificaciones.

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

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

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

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

3.2.2 *Producto terminado*

3.2.2.1 Descripción y composición del

producto terminado

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

— del principio(s) activo(s),

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

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

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

De acuerdo con lo dispuesto en la letra c) del apartado 3 del artículo 8, la «terminología usual», a utilizar en la descripción de los componentes del medicamento, deberá ser:

— cuando se trate de productos que figuren en la Farmacopea europea o, en su defecto, en la farmacopea nacional de un Estado Miembro, la denominación principal recogida en el encabezamiento de la correspondiente monografía con referencia a la farmacopea de que se trate;

— para los restantes productos, la denominación común internacional recomendada por la Organización Mundial de la Salud o, en su defecto, la denominación científica exacta; las sustancias que carezcan de denominación común internacional o de denominación científica exacta se describirán declarando a su origen y modo de obtención, completándose estos datos con cualquier otro detalle relevante, en caso necesario;

— con respecto a los colorantes, la designación por el código «E» que se les atribuya en la Directiva 78/25/CEE del Consejo, de 12 de diciembre de 1977, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados Miembros referentes a los colorantes autorizados para el uso en los medicamentos ([11]) 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 ([12]).

Para proporcionar la «composición cuantitativa» de los principios activos del medicamento, será preciso, según la forma farmacéutica, especificar la masa o el número de unidades de actividad biológica, bien sea por dosis o por unidad de masa o de volumen, de cada sustancia activa.

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

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.

[11] DO L 11 de 14.1.1978, p. 18.
[12] DO L 237 de 10.9.1994, p. 13.

Las unidades de actividad biológica se emplearán en las sustancias que no pueden definirse en términos moleculares. Cuando la Organización Mundial de la Salud haya definido una unidad de actividad biológica, es esta la que deberá usarse. En los casos en los que no se haya definido una unidad internacional, las unidades de actividad biológica se expresarán de forma que proporcionen información inequívoca sobre la actividad de la sustancia, utilizando, cuando proceda, las unidades de la Farmacopea europea.

3.2.2.2. Desarrollo farmacéutico

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3.2.2.3. Proceso de fabricación del medicamento terminado

a) La descripción del método de fabricación que, conforme a lo establecido en la letra d) del apartado 3 del artículo 8, deberá acompañar a la solicitud de autorización se redactará de forma que ofrezca una idea clara del carácter de las operaciones efectuadas.

Con este fin, dicha descripción deberá incluir, como mínimo:

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

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

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

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

— la fórmula detallada del lote.

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

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

Estos ensayos son esenciales para comprobar la conformidad del medicamento con la fórmula cuando, excepcionalmente el solicitante proponga, un método analítico para analizar el producto terminado que no incluya la determinación de todas los principios activos (o de todos los componentes del excipiente sujetos a los mismos requerimientos que las sustancias activas).

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

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

3.2.2.4. Control de los excipientes

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

En todos los casos, los colorantes deberán reunir los requisitos que se establecen en las Directivas 78/25/CEE y/o 94/36/CE. Además, los colorantes deberán cumplir los criterios de pureza establecidos en virtud de la Directiva 95/45/CE, modificada.

b) Deberán detallarse las especificaciones de cada excipiente, así como su justificación. Se describirán y validarán debidamente los procedimientos analíticos.

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

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

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

d) Nuevos excipientes

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

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

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

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

En el módulo 5 se presentarán los estudios clínicos.

3.2.2.5. Control del medicamento terminado

A efectos de control del producto terminado, se entenderá por lote de un medicamento una entidad que comprenda todas las unidades de una forma farmacéutica que provengan de una misma cantidad inicial de material y hayan sido sometidas a la misma serie de operaciones de fabricación y esterilización o, en el caso de un proceso de producción continuo, todas las unidades fabricadas en un lapso de tiempo determinado.

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

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

3.2.2.6. Estándares o materiales de referencia

Se determinarán y describirán detalladamente los Estándares y materiales de referencia utilizados para poner a prueba el producto terminado, en caso de que no se hayan presentado anteriormente en el apartado relativo a la sustancia activa.

3.2.2.7. Envase del medicamento terminado y su cierre

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

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

3.2.2.8. Estabilidad del medicamento terminado

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

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

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

4. MÓDULO 4: INFORMES NO CLÍNICOS

4.1. **Formato y presentación**

El esquema general del módulo 4 es el siguiente:

— Índice

— Informes de estudios

— *Farmacología*

— Farmacodinámica primaria

— Farmacodinámica secundaria

— Farmacología de seguridad

— Interacciones farmacodinámicas

— *Farmacocinética*

— Métodos analíticos e informes de validación

— Absorción

— Distribución

— Metabolismo

— Excreción

— Interacciones farmacocinéticas (no clínicas)

— Otros estudios de farmacocinética

— *Toxicología*

— Toxicidad por dosis única

— Toxicidad por administración continuada

— Genotoxicidad

— *In vitro*

— *In vivo* (incluidas las evaluaciones toxicocinéticas de apoyo)

— Carcinogénesis

— Estudios a largo plazo

— Estudios a corto o medio plazo

— Otros estudios

— Toxicidad en la reproducción y el desarrollo

— Fertilidad y desarrollo embrionario inicial

— Desarrollo embrionario y fetal

— Desarrollo prenatal y posnatal

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

— Tolerancia local

— *Otros estudios sobre toxicidad*

— Antigenicidad

— Inmunotoxicidad

— Estudios mecanicistas

— Dependencia

— Metabolitos

— Impurezas

— Otros

— Referencias bibliográficas.

4.2. **Contenido: principios y requisitos básicos**

Deberá prestarse particular atención a los elementos seleccionados siguientes.

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

a) la toxicidad potencial del producto y los efectos peligrosos o no deseables que pudieran producirse en seres humanos en las condiciones de uso propuestas, valorándose estos efectos en función del proceso patológico de que se trate; valorándose estos efectos en función del proceso patológico de que se trate;

b) sus propiedades farmacológicas, en relación con la posología y la actividad farmacológica con el uso indicado en seres humanos. Todos los resultados deberán ser fiables y de aplicación general. En la medida en que sea conveniente, se utilizarán procedimientos matemáticos y estadísticos para la elaboración de los métodos experimentales y la valoración de los resultados.

Además, será necesario informar a los clínicos sobre el potencial terapéutico y toxicológico del producto.

2) En el caso de medicamentos biológicos tales como medicamentos inmunológicos y medicamentos derivados de la sangre o el plasma humanos, puede ser necesario adaptar los requisitos del presente módulo para algunos productos determinados; por esta razón, el solicitante deberá justificar el programa de las pruebas. por esta razón, el solicitante deberá justificar el programa de las pruebas.

Al fijar el programa de las pruebas, deberán tenerse en cuenta los siguientes puntos:

todas las pruebas que requieran la administración reiterada del producto se diseñarán de modo que tengan en consideración la posible inducción de anticuerpos e interferencia por parte de estos;

deberá preverse un estudio de la función reproductora, de la toxicidad embrionaria, fetal y perinatal, del potencial mutágeno así como del potencial carcinógeno. Cuando los efectos sean atribuibles a componentes distintos de la sustancia o sustancias activas, el estudio podrá sustituirse por la validación de la eliminación de aquellos.

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

4) Cuando se dé la posibilidad de una degradación significativa durante el almacenamiento del medicamento, deberá tomarse en consideración la toxicología de los productos de la degradación.

4.2.1. *Farmacología*

El estudio de farmacología deberá efectuarse siguiendo dos planteamientos distintos.

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

— En segundo lugar, el solicitante deberá investigar las posibles repercusiones farmacodinámicas no deseadas de la sustancia en las funciones fisiológicas. Tales investigaciones se realizarán en exposiciones correspondientes a la gama terapéutica prevista y por encima de la misma. Las técnicas experimentales, a no ser que sean las que se utilicen habitualmente, se describirán de forma tal que permitan su reproducción, debiendo el investigador demostrar su validez. Deberá estudiarse todo indicio de modificación de las respuestas derivadas de la administración reiterada de la sustancia.

Respecto a la interacción farmacodinámica de los medicamentos, las pruebas de combinaciones de principios activos podrán justificarse bien por necesidades farmacológicas, bien por indicaciones clínicas. En el primer caso, el estudio farmacodinámico deberá poner de manifiesto aquellas interacciones que hagan recomendable la combinación para el uso clínico. En el segundo caso, cuando la experimentación clínica tenga por fin justificar científicamente la combinación de sustancias, la investigación deberá determinar si los efectos esperados de la combinación pueden demostrarse en animales y, como mínimo, la importancia de las reacciones adversas.

4.2.2. *Farmacocinética*

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

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

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

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

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

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

4.2.3. *Toxicología*

a) Toxicidad por dosis única

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

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

b) Toxicidad por administración continuada

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

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

c) Genotoxicidad

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

d) Carcinogénesis

Se exigirá habitualmente efectuar pruebas dirigidas a revelar efectos carcinógenos:

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

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

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

e) Toxicidad en la reproducción y el desarrollo

La investigación acerca de posibles alteraciones de la función reproductora masculina o femenina, así como los efectos nocivos para los descendientes, deberá realizarse mediante las pruebas pertinentes.

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

Deberá justificarse de manera adecuada la omisión de tales pruebas.

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

Los estudios de toxicidad embrionaria y fetal se realizarán normalmente con dos especies de mamíferos, una de las cuales deberá no ser un roedor. Los estudios perinatales y posnatales se llevarán a cabo con al menos una especie. Si se sabe que el metabolismo de un medicamento en determinada especie es similar al del hombre, es deseable incluir esa especie. También es deseable que una de las especies sea la misma que la de los estudios de toxicidad por administración continuada.

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

f) Tolerancia local

El objetivo de los estudios de tolerancia local es determinar si los medicamentos (tanto los principios activos como los excipientes) se toleran en los lugares del cuerpo que pueden entrar en contacto con el medicamento como consecuencia de su administración durante el uso clínico. El procedimiento de prueba debe ser tal que todo efecto mecánico de la administración, o las acciones puramente fisicoquímicas del producto, puedan distinguirse de los efectos toxicológicos o farmacodinámicos.

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

La concepción de las pruebas de tolerancia local (elección de la especie, duración, frecuencia y vía de administración, dosificación) dependerá del problema que deba investigarse y las condiciones propuestas de administración en la utilización clínica. Deberá realizarse la reversibilidad de las lesiones locales cuando resulte pertinente.

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

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

5. MÓDULO 5: INFORMES DE LOS ESTUDIOS CLÍNICOS

5.1. Formato y presentación

El esquema general del módulo 5 es el siguiente:

— Índice de informes de estudios clínicos

— Listado en forma de tabla de todos los estudios clínicos

— Informes de los estudios clínicos

  — *Informes de estudios biofarmacéuticos*

    — Informes de estudios de biodisponibilidad

    — Informes de estudios comparativos de biodisponibilidad y bioequivalencia

— Informes de estudios de correlación *in vitro — in vivo*

— Informes de métodos bioanalíticos y analíticos

— *Informes de estudios sobre farmacocinética mediante biomateriales humanos*

— Informes de estudios de fijación con proteínas del plasma

— Informes de estudios sobre metabolismo hepático e interacción

— Informes de estudios mediante otros biomateriales humanos

— *Informes de estudios de farmacocinética humana*

— Informes de estudios de farmacocinética y tolerancia inicial en sujetos sanos

— Informes de estudios de farmacocinética y tolerancia inicial en pacientes

— Informes de estudios de farmacocinética de factores intrínsecos

— Informes de estudios de farmacocinética de factores extrínsecos

— Informes de estudios de farmacocinética en la población

— *Informes de estudios de farmacodinámica humana*

— Informes de estudios de farmacodinámica y farmacocinética/farmacodinámica en sujetos sanos

— Informes de estudios de farmacodinámica y farmacocinética/farmacodinámica en pacientes

— *Informes de estudios sobre eficacia y seguridad*

— Informes de estudios clínicos controlados relativos a la indicación declarada

— Informes de estudios clínicos no controlados

— Informes de análisis de datos procedentes de diversos estudios, incluido cualquier meta-análisis, análisis comparativo (*bridging analyses*) y análisis integrado formal.

— Otros informes de estudio

— *Informes de experiencia posterior a la comercialización*

— Referencias bibliográficas.

5.2. **Contenido: principios y requisitos básicos**

Deberá prestarse particular atención a los elementos seleccionados siguientes.

a) Los datos clínicos que se suministren en cumplimiento de lo dispuesto en la letra i) del apartado 3 del artículo 8 y en el apartado 1 del artículo 10 deberán permitir formarse una opinión suficientemente fundada y científicamente válida acerca de si la especialidad responde a los criterios previstos para la concesión de la autorización de comercialización. Por este motivo, es preceptivo que se comuniquen los resultados de todos los

ensayos clínicos que se hayan realizado, tanto favorables como desfavorables.

b) Los ensayos clínicos deberán ir siempre precedidos de las necesarias pruebas farmacológicas y toxicológicas en animales, efectuadas con arreglo a lo dispuesto en el módulo 4 del presente anexo. El investigador deberá conocer las conclusiones de los exámenes farmacológico y toxicológico y, por tanto, el solicitante deberá proporcionarle, como mínimo, el manual del investigador, que consistirá en toda la información pertinente conocida antes del inicio de un ensayo clínico, e incluirá datos químicos, farmacéuticos y biológicos, datos toxicológicos, farmacocinéticos y farmacodinámicos en animales, así como los resultados de ensayos clínicos anteriores, con datos útiles que justifiquen la naturaleza, la escala y la duración del ensayo propuesto; a petición del investigador se deberán suministrar los informes farmacológicos y toxicológicos completos. Cuando se trate de materias de origen humano o animal, se emplearán todos los medios disponibles antes del inicio del ensayo para garantizar que no se transmiten agentes infecciosos.

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

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

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

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

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

No obstante, podrán retenerse los documentos durante un período más largo, si así lo exigen las disposiciones normativas aplicables o el acuerdo con el promotor. Corresponderá al promotor informar al hospital, institución o consulta privada acerca del momento en que no será preciso continuar conservando dichos documentos.

El promotor o el propietario de los datos conservará toda la restante documentación relativa al ensayo durante el período de validez del medicamento. Entre dicha documentación deberán figurar: el protocolo, incluidos la justificación, los objetivos, el diseño estadístico y la metodología del ensayo, con las condiciones en las que se efectúe y gestione, así como los pormenores del medicamento de investigación, el medicamento de referencia y/o el placebo que se empleen; los procedimientos normalizados de trabajo; todos los informes escritos sobre el protocolo y los procedimientos; el manual del investigador; el cuaderno de recogida de datos de cada sujeto; el informe final; el (los) certificado(s) de auditoría, cuando se disponga de él (ellos); El promotor o el propietario subsiguiente conservará el informe final hasta pasados cinco años tras haberse agotado el plazo de validez del medicamento.

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

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

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

d) Los datos sobre cada ensayo clínico deberán estar suficientemente detallados para permitir un juicio objetivo, y contendrán, en particular:

— el protocolo, incluyendo la justificación, los objetivos, el diseño estadístico y la metodología del ensayo, con las condiciones en las que se efectúa y gestiona, así como los pormenores del medicamento objeto de estudio que se emplee;

— el (los) certificado(s) de auditoría, cuando se disponga de él (ellos);

— la lista de investigadores; cada investigador deberá indicar su nombre, domicilio, cargo, titulación y obligaciones clínicas, hacer constar dónde se llevó a cabo el ensayo y reunir la información relativa a cada uno de los pacientes, incluyendo los impresos de recogida de datos de cada sujeto;

— el informe final, firmado por el investigador y para ensayos multicéntricos por todos los investigadores o por el investigador responsable de la coordinación.

e) Los anteriores datos sobre los ensayos clínicos se remitirán a las autoridades competentes. No obstante, el solicitante podrá omitir parte de esta información con el consentimiento de dichas autoridades. A petición de estas, deberá enviar sin demora la documentación completa.

El investigador deberá pronunciarse, en sus conclusiones de la experimentación, sobre la seguridad del producto en las condiciones normales de utilización, su tolerancia y su eficacia, aportando todas las precisiones que resulten útiles sobre las indicaciones y contraindicaciones, la posología y la duración media del tratamiento, así como, en caso necesario, las precauciones particulares de uso y los signos clínicos de sobre dosificación. Cuando informe sobre los resultados de un estudio multicéntrico, el investigador principal deberá expresar, en sus conclusiones, su opinión sobre la seguridad y eficacia del medicamento que es objeto del estudio en nombre de todos los centros.

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

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

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

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

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

— no ha sido sometido a tratamiento,

— ha recibido un placebo,

— ha recibido otro medicamento de efecto conocido,

— ha recibido un tratamiento no medicamentoso;

5) la frecuencia de las reacciones adversas observadas;

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

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

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

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

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

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

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

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

h) Los datos relativos a una nueva combinación de sustancias medicamentosas deberán ser idénticos a los que se exigen en el caso de medicamentos nuevos, y deberán justificar la seguridad y la eficacia de la combinación.

i) Será obligatorio justificar la ausencia parcial o total de datos. Si se producen resultados imprevistos a lo largo de los ensayos, deberán realizarse y documentarse ensayos preclínicos, toxicológicos y farmacológicos adicionales.

j) Si el medicamento está destinado a ser administrado de forma prolongada, habrá que suministrar datos sobre toda modificación de la acción farmacológica tras una administración reiterada, así como sobre la determinación de una dosificación a largo plazo.

5.2.1. *Informes de estudios biofarmacéuticos*

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

Además, deberá evaluarse la biodisponibilidad cuando sea necesario para demostrar la bioequivalencia de los medicamentos a los que se refiere la letra a) del apartado 1 del artículo 10.

5.2.2. *Informes de estudios sobre farmacocinética mediante biomateriales humanos*

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

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

5.2.3. *Informes de estudios de farmacocinética humana*

a) Se describirán las siguientes características farmacocinéticas:

— absorción (velocidad y magnitud),

— distribución,

— metabolismo,

— excreción.

Deberán describirse los aspectos significativos desde el punto de vista clínico, incluyendo la implicación de los datos cinéticos para el régimen de dosificación, especialmente para los pacientes de riesgo, y las diferencias entre el hombre y las especies animales utilizadas en los estudios preclínicos.

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

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

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

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

5.2.4. *Informes de estudios de farmacodinámica humana*

a) Deberá demostrarse la acción farmacodinámica correlacionada con la eficacia, incluyendo:

— la relación dosis-respuesta y su curso temporal,

— la justificación de la posología y las condiciones de administración,

— cuando sea posible, el modo de acción.

Se describirá la acción farmacodinámica no relacionada con la eficacia.

La demostración de efectos farmacodinámicos en seres humanos no bastará por sí misma para establecer conclusiones en cuanto a un posible efecto terapéutico.

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

Se investigarán las interacciones farmacodinámicas entre las sustancias activas y otros medicamentos o sustancias.

5.2.5. *Informes de estudios sobre eficacia y seguridad*

5.2.5.1. Informes de estudios clínicos controlados relativos a la indicación declarada

En general, los ensayos clínicos se efectuarán en forma de ensayos clínicos controlados siempre que sea posible, aleatorizados y, según convenga, en comparación con un placebo y un medicamento conocido, cuyo valor terapéutico esté bien establecido; cualquier otro diseño deberá justificarse. El tratamiento asignado al grupo control variará según los casos y dependerá también de consideraciones éticas y del ámbito terapéutico. En este sentido, en ocasiones puede resultar más conveniente comparar la eficacia de un nuevo medicamento con el efecto de un medicamento conocido, cuyo valor terapéutico esté bien establecido, y no con el efecto de un placebo.

1) En la medida de lo posible, y muy especialmente en ensayos en los que el efecto del producto no pueda medirse objetivamente, se tomarán medidas para evitar un sesgo, incluyendo métodos de aleatorización y métodos ciegos (de doble ciego).

2) El protocolo del ensayo deberá incluir una descripción pormenorizada de los métodos estadísticos a los que se recurra, del número de pacientes y las razones por las que se incluyen (con el cálculo del valor estadístico del ensayo), el nivel de significación que se use y una descripción de la unidad estadística. Deben documentarse las medidas que se adopten para evitar el sesgo, en particular los métodos de aleatorización. La inclusión de un gran número de pacientes a lo largo de un ensayo no deberá considerarse en ningún caso el sustituto válido de un ensayo controlado bien ejecutado.

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

5.2.5.2. Informes de estudios clínicos no controlados, informes de análisis de datos obtenidos en diversos estudios y otros informes de estudios clínicos

Deberán facilitarse todos estos informes.

5.2.6. *Informes de experiencia posterior a la comercialización*

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

5.2.7. *Cuadernos de recogida de datos y listados de pacientes*

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

PARTE II

EXPEDIENTES DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN Y REQUISITOS ESPECÍFICOS

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

1. SOLICITUDES BIBLIOGRAFICAS

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

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

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

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

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

— el período durante el que se ha utilizado una sustancia,

— los aspectos cuantitativos del empleo de la misma,

— el grado de interés científico de su utilización (que se refleja en la bibliografía científica publicada),

— la coherencia de las evaluaciones científicas.

Por tanto, pueden ser necesarios períodos de tiempo diferentes a fin de establecer el uso médico suficientemente comprobado de las diferentes sustancias. En todo caso, el período de tiempo necesario para establecer que un componente de un medicamento tiene un uso medicinal suficientemente comprobado no podrá ser inferior a diez años, contados a partir de la primera utilización sistemática y documentada de esa sustancia como medicamento dentro de la Comunidad.

b) La documentación presentada por el solicitante deberá cubrir todos los aspectos de la evaluación de la seguridad y/o de la eficacia e incluir o hacer referencia a un estudio bibliográfico pertinente, que tenga en cuenta los estudios previos y posteriores a la comercialización y la literatura científica publicada relativa a la experimentación en forma de estudios epidemiológicos y, en particular, de estudios epidemiológicos comparativos. Deberán comunicarse todos los documentos existentes, tanto favorables como desfavorables. Respecto a las disposiciones sobre «uso médico suficientemente comprobado», es particularmente necesario aclarar que la «referencia bibliográfica» a otras pruebas (estudios posteriores a la comercialización, estudios epidemiológicos, etc.), y no solo los datos relacionados con ensayos, puede servir como prueba válida de la seguridad y eficacia de un medicamento si una solicitud explica y justifica satisfactoriamente la utilización de estas fuentes de información.

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

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

e) La experiencia posterior a la comercialización de otros productos que contengan los mismos componentes revestirá particular importancia y los solicitantes deberán insistir especialmente en este aspecto.

2. MEDICAMENTOS ESENCIALMENTE SIMILARES

a) Las solicitudes basadas en el inciso i) de la letra a) del apartado 1 del artículo 10 (medicamentos esencialmente similares) deberán contener los datos descritos en los módulos 1, 2 y 3 de la parte I del presente anexo, siempre que el solicitante haya obtenido el consentimiento del titular de la autorización de comercialización original para hacer referencia cruzada al contenido de sus módulos 4 y 5.

b) Las solicitudes basadas en el inciso iii) de la letra a) del apartado 1 del artículo 10 (medicamentos esencialmente similares, esto es, genéricos) incluirán los datos descritos en los módulos 1, 2 y 3 de la parte I del presente anexo, junto con los datos que demuestren la biodisponibilidad y la bioequivalencia con el medicamento original, siempre que este no sea un medicamento biológico (véase el punto 4 de la parte II, Medicamentos biológicos similares).

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

— los motivos por los que se reclama la similaridad esencial;

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

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

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

— cada afirmación que figure en el resumen de las características del producto no conocida o deducida a partir de las propiedades del medicamento y/o su grupo terapéutico deberá discutirse en las resúmenes/visiones generales de

las partes no clínicas/clínicas y justificarse mediante la bibliografía publicada o estudios suplementarios;

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

3. DATOS SUPLEMENTARIOS EXIGIDOS EN SITUACIONES ESPECÍFICAS

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

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

4. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS SIMILARES

En el caso de los medicamentos biológicos lo dispuesto en el inciso iii) de la letra a) del apartado 1 del artículo 10 puede no ser suficiente. Si la información exigida en el caso de medicamentos esencialmente similares (genéricos) no permite la demostración de la naturaleza análoga de dos medicamentos biológicos, se deberán facilitar datos suplementarios, en particular el perfil toxicológico y clínico.

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

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

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

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

5. MEDICAMENTOS DE COMBINACIÓN FIJA

Las solicitudes basadas en la letra b) del apartado 1 del artículo 10 se referirán a medicamentos nuevos compuestos por dos principios activos como mínimo que no han sido autorizadas anteriormente como medicamento de combinación fija.

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

6. DOCUMENTACIÓN PARA LAS SOLICITUDES DE AUTORIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES

Cuando, como se establece en el artículo 22, el solicitante pueda demostrar que no puede suministrar datos completos sobre la eficacia y seguridad en las condiciones normales de uso del producto, por alguna de las razones siguientes:

— los casos para los que están indicados los productos en cuestión se presentan tan raramente que el solicitante no puede razonablemente estar obligado a proporcionar las evidencias detalladas;

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

— principios de deontología médica comúnmente admitidos prohíben recoger esta información,

podrá concederse la autorización de comercialización en función de determinadas obligaciones específicas.

Entre dichas obligaciones podrán figurar las siguientes:

— el solicitante concluirá, dentro de un plazo especificado por la autoridad competente, un programa de estudios determinado cuyos resultados constituirán la base de una nueva evaluación de la relación riesgo/beneficio;

— la especialidad de que se trate solo se expedirá con receta médica y, en caso necesario, solo se autorizará su administración si se efectúa bajo estricto control médico, a ser posible en un centro hospitalario y, cuando se trate de un radiofármaco, por parte de una persona autorizada;

— el prospecto y cualquier otra información médica destacará que, en relación con determinados aspectos, no existen aún datos fiables sobre el medicamento en cuestión.

7. SOLICITUDES MIXTAS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Por solicitudes mixtas de autorización de comercialización se entenderán los expedientes de solicitud en los que los módulos 4 y/o 5 constan de una combinación de informes de estudios limitados no clínicos y/o clínicos realizados por el solicitante y de referencias bibliográficas. Todos los demás módulos se ajustarán a la estructura descrita en la parte I del presente anexo. La autoridad competente deberá aceptar el formato propuesto que presente el solicitante considerando individualmente cada caso.

PARTE III

MEDICAMENTOS PARTICULARES

En esta parte se establecen los requisitos relacionados con la naturaleza de determinados medicamentos.

1. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

1.1. **Medicamentos derivados del plasma**

Respecto a los medicamentos derivados de sangre humana o plasma y no obstante lo dispuesto en el módulo 3, los requisitos de los expedientes mencionados en «información sobre los materiales de partida y materias primas» referentes a los materiales de partida derivados de sangre o plasma humanos podrán ser sustituidos por un Archivo Principal sobre Plasma Certificado con arreglo a lo expuesto en la presente parte.

a) *Principios*

A efectos del presente anexo:

— Se entenderá por «Archivo Principal sobre Plasma» aquella documentación independiente y separada del expediente de autorización de comercialización que contenga toda la información pormenorizada pertinente sobre las características de todo el plasma humano empleado como material de partida y/o materia prima para la fabricación de subfracciones o fracciones, componentes del excipiente y principio(s) activo(s), que forman parte de los medicamentos o productos sanitarios mencionados en la Directiva 2000/70/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de noviembre de 2000, que modifica la Directiva 93/42/CEE del Consejo en lo referente a los productos sanitarios que incorporen derivados estables de la sangre o plasma humanos ([13]).

— Cada centro o establecimiento de fraccionamiento/tratamiento de plasma humano deberá preparar y mantener al día el conjunto de información pormenorizada pertinente a la que se hace referencia en el archivo principal sobre plasma.

— El solicitante de una autorización de comercialización o el titular de la autorización de comercialización presentará el archivo principal sobre plasma a la Agencia o a la autoridad competente. En caso de que el solicitante de una autorización de comercialización o el titular de la misma no sean el titular del archivo principal sobre plasma, este archivo deberá ponerse a disposición del solicitante o del titular de la autorización de comercialización para su presentación a la autoridad competente. En cualquier caso, el solicitante o titular de la autorización de comercialización asumirá la responsabilidad del medicamento.

— La autoridad competente que evalúa la autorización de comercialización esperará a que la Agencia expida el certificado antes de tomar una decisión sobre la solicitud.

— Todos los expedientes de autorización de comercialización que contengan algún componente derivado de plasma humano deberán remitir al archivo principal sobre plasma correspondiente al plasma utilizado como material de partida o materia prima.

b) Contenido

Con arreglo a lo dispuesto en el artículo 109, modificado por la Directiva 2002/98/CE, referente a los requisitos que deben reunir los donantes y a la verificación de las donaciones, el archivo principal sobre plasma incluirá información sobre el plasma utilizado como material de partida o materia prima, en concreto:

[13] DO L 313 de 13.12.2000, p. 22.

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 este no exista ya.

— El archivo principal sobre plasma estará sujeto a una evaluación científica y técnica que realiza la Agencia. La evaluación positiva de un medicamento supondrá la expedición de un certificado de cumplimiento de la legislación comunitaria relativo al archivo principal sobre plasma, que irá acompañado del informe de evaluación. El certificado que se expedirá tendrá validez en toda la Comunidad.

— El archivo principal sobre plasma se actualizará y certificará de nuevo anualmente.

— Las modificaciones introducidas posteriormente en la formulación del archivo principal sobre plasma deberán seguir el procedimiento de evaluación establecido en el Reglamento (CE) n.º 542/95 ([14]), relativo al examen de las modificaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización pertenecientes al ámbito de aplicación del Reglamento (CEE) n.º 2309/93 del Consejo de 22 de julio de 1993, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y supervisión de medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos ([15]). Las condiciones para la evaluación de dichas modificaciones se establecen en el Reglamento (CE) n.º 1085/2003.

— En un segundo paso, tras lo dispuesto en los guiones primero, segundo, tercero y cuarto, la autoridad competente que conceda o que haya concedido la autorización de comercialización tendrá en cuenta la certificación, la

[14] DO L 55 de 11.3.1995, p. 15.
[15] DO L 214 de 24.8.1993, p. 1.

recertificación o las modificaciones del archivo principal sobre plasma sobre los medicamentos de que se trate.

— No obstante lo dispuesto en el segundo guion del presente punto (evaluación y certificación), en caso de que un archivo principal sobre plasma corresponda únicamente a medicamentos derivados de sangre o plasma cuya autorización de comercialización se limite a un solo Estado miembro, la evaluación científica y técnica de dicho archivo principal sobre plasma deberá realizarla la autoridad nacional competente de ese Estado miembro.

1.2. **Vacunas**

Respecto a las vacunas de uso humano y no obstante lo dispuesto en el módulo 3 sobre «principio(s) activo(s)», serán de aplicación los siguientes requisitos, cuando se basen en la utilización de un sistema de archivo principal sobre antígenos de la vacuna.

El expediente de solicitud de autorización de comercialización de toda vacuna distinta de la de la gripe humana deberá incluir un archivo principal sobre cada antígeno de la vacuna que constituya un principio activo de la misma.

a) Principios

A efectos del presente anexo:

— Se entenderá por «archivo principal sobre un antígeno de vacuna» una parte independiente del expediente de solicitud de autorización de comercialización de una vacuna que contendrá toda la información pertinente de naturaleza biológica, farmacéutica y química relativa a cada una de los principios activos que forman parte del medicamento. La parte independiente podrá ser común a una o varias vacunas monovalentes y/o combinadas que presente el mismo solicitante o titular de autorización de comercialización.

— Cada vacuna puede contener uno o varios antígenos distintos. Cada vacuna contiene tantos principios activos como antígenos.

— Una vacuna combinada contiene como mínimo dos antígenos distintos destinados a la prevención de una o varias enfermedades infecciosas.

— Una vacuna monovalente contiene un solo antígeno destinado a la prevención de una sola enfermedad infecciosa.

b) Contenido

El archivo principal sobre antígeno de vacuna contendrá la información siguiente extraída de la parte correspondiente (sustancia activa) del módulo 3 sobre «calidad de los datos», tal como se define en la parte I del presente anexo:

Principio activo

1. Información general, incluido el seguimiento de las monografías pertinentes de la Farmacopea europea.

2. Información sobre la fabricación del principio activo: ha de abarcar el proceso de fabricación, la información sobre los materiales de partida y las materias primas, las medidas específicas sobre evaluación de la seguridad respecto a las EET y los agentes extraños, y las instalaciones y el equipo.

3. Caracterización del principio activo

4. Control de calidad del principio activo

5. Estándares y materiales de referencia

6. Envase y sistema de cierre del principio activo

7. Estabilidad del principio activo.

c) Evaluación y certificación

— En el caso de las nuevas vacunas que contengan un nuevo antígeno, el solicitante presentará a una autoridad competente un expediente completo de solicitud de autorización de comercialización que incluya todos los archivos principales sobre antígeno de vacuna correspondientes a cada uno de los antígenos que forman parte de la nueva vacuna, en el caso de que no exista ya ningún archivo principal de cada antígeno. La Agencia realizará la evaluación científica y técnica del mencionado archivo principal sobre antígeno de vacuna. La evaluación positiva de un medicamento supondrá la expedición de un certificado de cumplimiento de la legislación comunitaria relativo a cada archivo principal sobre antígeno de vacuna, que irá acompañado del informe de evaluación. El certificado que se expedirá tendrá validez en toda la Comunidad.

— Lo dispuesto en el primer guion será aplicable a cada vacuna consistente en una nueva combinación de antígenos de vacuna, independientemente de que alguno de dichos antígenos pueda formar parte de vacunas ya autorizadas en la Comunidad.

— Las modificaciones del contenido de un archivo principal sobre antígeno de vacuna correspondiente a una vacuna autorizada en la Comunidad estarán sujetas a una evaluación científica y técnica que realizará la Agencia con arreglo al procedimiento establecido en el Reglamento (CE) n.º 1085/2003. En caso de evaluación positiva, la Agencia expedirá un certificado de cumplimiento de la legislación comunitaria del archivo principal sobre el antígeno de vacuna. El certificado que se expedirá tendrá validez en toda la Comunidad.

— No obstante lo dispuesto en el primero, segundo y tercer guiones del presente apartado (evaluación y certificación), en caso de que un archivo principal sobre antígeno de vacuna corresponda únicamente a una vacuna que ha sido objeto de una autorización de comercialización que no se ha concedido (o que no se concederá) según un procedimiento comunitario y siempre que la vacuna autorizada incluya antígenos de vacuna no evaluados mediante un procedimiento comunitario, la autoridad nacional competente que concedió la autorización de comercialización realizará la evaluación científica y técnica del mencionado archivo principal sobre antígeno de vacuna y sus posteriores modificaciones.

— En un segundo paso, tras lo dispuesto en los guiones primero, segundo, tercero y cuarto, la autoridad competente que conceda o que haya concedido la autorización de comercialización tendrá en cuenta la certificación, la recertificación o las modificaciones del archivo principal sobre antígeno de vacuna relativa a los medicamentos de que se trate.

2. RADIOFÁRMACOS Y PRECURSORES

2.1. **Radiofármacos**

A efectos del presente capítulo, para las solicitudes basadas en el apartado 2 del artículo 6 y el artículo 9 deberá presentarse un expediente completo en el que se incluirán los siguientes datos específicos:

Módulo 3

a) Cuando se trate de dispositivos reactivos radiofarmaceúticos que deban ser marcados radiactivamente tras el suministro por el fabricante, se considerará que el principio activo es aquella parte de la formulación cuyo propósito es transportar o unirse al radionucleido. La descripción del método de fabricación de equipos reactivos radiofarmaceúticos incluirá detalles de la fabricación del equipo y del tratamiento final recomendado para producir el radiofármaco. Las especificaciones necesarias del radionucleido se describirán, si es pertinente, con arreglo a la monografía general o las monografías específicas de la Farmacopea Europea. Además, se describirá cualquier compuesto esencial para el marcado radiactivo. También se

describirá la estructura del compuesto al que se ha aplicado el marcado radiactivo.

En cuanto a los radionucleido, se discutirán las reacciones nucleares que comportan.

En un generador, tanto los radionucleido padre como hijo (en inglés se indica madre e hija) se considerarán sustancias activas.

b) Se ofrecerán detalles sobre la naturaleza del radionúclido, la identidad del isótopo, las impurezas probables, el portador, el uso y la actividad específica.

c) Las materias objeto de irradiación se incluyen entre los materiales de partida.

d) Se incluirán consideraciones acerca de la pureza química/radioquímica y su relación con la biodistribución.

e) Se describirá la pureza radionucleídica, la pureza radioquímica y la actividad específica.

f) Para los generadores se requiere información detallada sobre las pruebas de radionucleido padre e hijo (en inglés se indica madre e hija). En el caso de eluidos del generador deben realizarse pruebas de radionucleido padres (en inglés madre) y de los demás componentes del generador.

g) El requisito de expresar el contenido en sustancias activas en términos de masa de las fracciones activas solo se aplicará a los equipos reactivos (kits) radiofarmacéuticos. Cuando se trate de radionucleido la radiactividad se expresará en bequerelios, fijando la fecha y, si fuera necesario, la hora, haciendo referencia al huso horario. Deberá indicarse el tipo de radiación.

h) En el caso de dispositivos reactivos, las especificaciones del producto acabado incluirán pruebas del funcionamiento de los productos tras el marcado radiactivo. Deberán incluirse controles apropiados de pureza radioquímica y radionucleídica del producto marcado radiactivamente. Se identificarán y controlaran todos los materiales esenciales para el marcado radiactivo.

i) Se ofrecerá información sobre la estabilidad en el caso de los generadores radionucleídicos, los dispositivos radionucleídicos y los productos marcados

radiactivamente. La estabilidad durante el uso de los radiofármacos en viales multidosis, deberá documentarse.

Módulo 4

Se estima que la toxicidad puede ir asociada a la dosis de radiación. En diagnóstico, esto es consecuencia del uso de radiofármacos; en terapia, es la propiedad deseada. Por tanto, la evaluación de la seguridad y eficacia de los radiofármacos tendrá en cuenta los requisitos de los medicamentos y los aspectos de la dosimetría de la radiación. Deberá documentarse la exposición a las radiaciones de órganos y tejidos. Las estimaciones de las dosis de radiación absorbida se calcularán con arreglo a un sistema especificado, reconocido internacionalmente mediante una determinada vía de administración.

Módulo 5

Cuando proceda, se facilitarán los resultados de los ensayos clínicos; si no se hace, deberá justificarse en las síntesis clínicas.

2.2. **Precursores radiofarmacéuticos con fines de marcado radiactivo**

En el caso específico de un precursor radiofarmacéutico que tenga únicamente por objeto el marcado radiactivo, el objetivo primario será presentar información acerca de las posibles consecuencias de una escasa eficiencia del marcado radiactivo o de la disociación in vivo de la entidad conjugada marcada radiactivamente, es decir, las cuestiones relacionadas con las repercusiones en el paciente del radionucleido libre. Por otra parte, también es necesario presentar toda la información pertinente en relación con los riesgos profesionales, como la exposición a la radiación para el personal hospitalario y el entorno.

En concreto, se facilitará cuando proceda la información que se especifica a continuación:

Módulo 3

Lo dispuesto en el módulo 3, definido en las letras a) a i), se aplicará, cuando proceda, al registro de los precursores radiofarmacéuticos.

Módulo 4

En lo que respecta a la toxicidad por dosis única y por administración continuada, deberán facilitarse (a menos que se justifique el motivo por el que no se hace) los resultados de los estudios realizados de conformidad con los

principios de las buenas prácticas de laboratorio que establecen las Directivas 87/18/CEE y 88/320/CEE del Consejo.

Los estudios de mutagenicidad sobre el radionúclido no se consideran útiles en este caso concreto.

Deberá presentarse información relacionada con la toxicidad química y la disposición del núclido «frío» pertinente.

Módulo 5

La información clínica elaborada a partir de estudios clínicos mediante el precursor en sí no se considera pertinente en el caso específico de un precursor radiofarmacéutico que tenga únicamente por objeto el marcado radiactivo.

No obstante, se facilitará información que demuestre la utilidad clínica del precursor radiofarmacéutico cuando está ligado a moléculas portadoras pertinentes.

3. MEDICAMENTOS HOMEOPÁTICOS

En este apartado se exponen las disposiciones específicas sobre la aplicación de los módulos 3 y 4 a los medicamentos homeopáticos definidos en el apartado 5 del artículo 1.

Módulo 3

Lo dispuesto en el módulo 3 se aplicará a los documentos presentados conforme al artículo 15 en el registro simplificado de medicamentos homeopáticos que se mencionan en el apartado 1 del artículo 14, así como a los documentos para la autorización de otros medicamentos homeopáticos mencionados en el apartado 1 del artículo 16, con las modificaciones que se exponen a continuación.

a) Terminología

La denominación latina de la cepa homeopática descrita en el expediente de solicitud de autorización de comercialización deberá ser acorde con la denominación latina de la Farmacopea Europea o, en su ausencia, con la de una farmacopea oficial de un Estado Miembro. Se incluirá, cuando resulte pertinente, el nombre o nombres tradicionales usados en cada Estado Miembro.

b) Control de los materiales de partida

Los detalles y documentos sobre los materiales de partida, es decir, todos los materiales utilizados incluidas las materias primas e intermedias hasta la dilución final que haya de incorporarse al producto terminado, que se adjunten a la solicitud, se complementarán con datos adicionales sobre la cepa homeopática.

Los requisitos generales de calidad se aplicarán a todos los materiales de partida y materias primas, así como a los pasos intermedios del proceso de fabricación hasta la dilución final que será incorporada al producto terminado. Si es posible, se requerirá una determinación cuantitativa si hay presencia de componentes tóxicos y si, debido al elevado grado de dilución, la calidad no puede ser controlada en la dilución final que será incorporada. Se describirá minuciosamente cada paso del proceso de fabricación desde los materiales de partida hasta la dilución final que será incorporada al producto terminado.

En el caso de intervención de diluciones, dichos pasos de dilución deberán realizarse de acuerdo con los métodos homeopáticos de fabricación establecidos en la monografía pertinente de la Farmacopea Europea o, en su defecto, en una farmacopea oficial de un Estado Miembro.

c) Métodos de control del producto terminado

Los requisitos generales de calidad serán aplicables a los medicamentos homeopáticos acabados; el solicitante deberá justificar debidamente cualquier excepción.

Se efectuará la identificación y determinación cuantitativa de todos los componentes pertinentes desde un punto de vista toxicológico. En caso de que pueda justificarse que no es posible la identificación y/o la cuantificación de todos los componentes pertinentes desde un punto de vista toxicológico (por ejemplo, debido a su dilución en el producto terminado), la calidad deberá demostrarse mediante la validación completa de los procesos de fabricación y dilución.

d) Estudios de estabilidad

Deberá demostrarse la estabilidad del producto terminado. Los datos de estabilidad de las cepas homeopáticas generalmente son transferibles a las diluciones/trituraciones obtenidas de las mismas. Si no es posible la identificación o determinación cuantitativa del principio activo debido al grado de dilución, podrán considerarse los datos de estabilidad de la forma farmacéutica.

Módulo 4

Las disposiciones del presente módulo serán aplicables al registro simplificado de los medicamentos homeopáticos mencionados en el apartado 1 del artículo 14, con las especificaciones siguientes.

Se justificará la ausencia de cualquier dato; por ejemplo, se justificará por qué puede afirmarse la existencia de un nivel aceptable de seguridad, pese a la ausencia de determinados estudios.

4. MEDICAMENTOS A BASE DE PLANTAS

Las solicitudes relativas a medicamentos a base de plantas se presentarán con un expediente completo en el que figurarán los detalles específicos siguientes.

Módulo 3

Lo dispuesto en el módulo 3, incluido el seguimiento de las monografías pertinentes de la Farmacopea Europea, se aplicará a la autorización de medicamentos a base de plantas. Al presentar la solicitud se tendrá en cuenta el estado de los conocimientos científicos.

Habrán de considerarse los siguientes aspectos específicos de los medicamentos a base de plantas.

1) Sustancias vegetales y preparados vegetales

A efectos del presente anexo, el término «sustancias vegetales y preparados vegetales» se considerará equivalente al término «herbal drugs and herbal drug preparations», tal y como aparece definido en la Farmacopea Europea.

Respecto a la nomenclatura de las sustancias vegetales, se incluirá la denominación científica binomial de la planta (género, especie, variedad y autor), así como su quimiotipo (cuando proceda), las partes de las plantas utilizadas, la definición de la sustancia vegetal, los otros nombres (sinónimos mencionados en las otras farmacopeas) y el código de laboratorio.

Respecto a la nomenclatura del preparado vegetal, se incluirá la denominación científica binomial de la planta (género, especie, variedad y autor), así como su quimiotipo (cuando proceda), las partes de las plantas utilizadas, la definición del preparado vegetal, la proporción entre la sustancia vegetal y el preparado

vegetal, el (los) disolvente(s) para extracción, otros nombres (sinónimos mencionados en otras farmacopeas) y el código de laboratorio.

Para documentar el apartado de la estructura de la(s) sustancia(s) vegetal(es) y el (los) preparado(s) vegetal(es) cuando proceda, se incluirán la forma física, la descripción de los componentes con actividad terapéutica conocida o los marcadores (fórmula molecular, masa molecular relativa, fórmula estructural, incluidas la estereoquímica relativa y absoluta, la fórmula molecular y la masa molecular relativa), así como las de otros constituyentes.

Con el fin de documentar el apartado sobre el fabricante de la sustancia vegetal, se incluirán, cuando proceda, el nombre, la dirección y la responsabilidad de cada proveedor, incluidos contratistas, y cada lugar o instalación propuestos para la producción/recogida y control de la sustancia vegetal.

Con el fin de documentar el apartado sobre el fabricante del preparado vegetal, se incluirán, cuando proceda, el nombre, la dirección y la responsabilidad de cada fabricante, incluidos contratistas, y cada lugar de fabricación o instalación propuestos para la fabricación y ensayo del preparado vegetal.

En relación con la descripción del proceso de fabricación y de los controles del proceso de la sustancia vegetal, se ofrecerá información para describir adecuadamente la producción y recogida de plantas, incluidas la procedencia geográfica de la planta medicinal y sus condiciones de cultivo, cosecha, secado y almacenamiento.

En relación con la descripción del proceso de fabricación y de los controles del proceso del preparado vegetal, se ofrecerá información para describir adecuadamente el proceso de fabricación del preparado vegetal, incluida la descripción del tratamiento, los disolventes y reactivos, las fases de purificación y la estandarización.

Por lo que se refiere al desarrollo del proceso de fabricación, se presentará cuando proceda un breve resumen en el que se describa el desarrollo de la(s) sustancia(s) vegetal(es) y el (los) preparado(s) vegetal, teniendo en cuenta la vía de administración y utilización propuestas. Deberán discutirse, cuando proceda, los resultados en que se compare la composición fitoquímica de las sustancias vegetales y preparados vegetal(es), según el caso, reseñado(s) en los datos bibliográficos de apoyo y las sustancias vegetales y preparados vegetales, según el caso, que contiene como sustancias activas el medicamento a base de plantas para el que se solicita la autorización.

Respecto a la dilucidación de la estructura y otras características de la sustancia vegetal(es), se facilitará información sobre la caracterización

botánica, macroscópica, microscópica y fitoquímica, así como sobre su actividad biológica si fuera necesario.

Respecto a la dilucidación de la estructura y otras características de los preparados vegetales, se facilitará información sobre la caracterización fitoquímica y físico-química, así como sobre su actividad biológica si fuera necesario.

Se presentarán cuando proceda las especificaciones de la(s) sustancia(s) vegetal(es)y de los preparado(s) vegetales.

También se informará si procede acerca de los procedimientos analíticos empleados para controlar la(s) sustancia(s) vegetal(es)y los preparado(s) vegetal(es).

Por lo que se refiere a la validación de los procedimientos analíticos, cuando proceda, se ofrecerá información sobre validación analítica, incluyendo los datos experimentales de los procedimientos analíticos empleados para controlar la(s) sustancia(s) vegetal(es)y los preparado(s) vegetal(es).

En relación con el análisis de los lotes, se describirán si procede los lotes y los resultados de los análisis de los mismos en relación con la(s) sustancia(s) vegetal(es)y los preparado(s) vegetal(es), incluyendo los de las sustancias de farmacopea.

Habrán de justificarse, cuando sea pertinente, las especificaciones de la(s) sustancia(s) vegetal(es) y de los preparado(s) vegetal(es).

Asimismo se informará, en su caso, sobre las normas y materiales de referencia empleados para probar la(s) sustancia(s) vegetal(es) y los preparado(s) vegetal(es).

Cuando la sustancia vegetal o el preparado vegetal sea objeto de una monografía, el solicitante podrá solicitar un certificado de idoneidad expedido por la Dirección Europea de la Calidad del Medicamento.

2) Medicamentos a base de plantas

Respecto al desarrollo de la formulación, se presentará un resumen sucinto en el que se describirá el desarrollo del medicamento a base de plantas, teniendo en cuenta la vía de administración y la utilización propuestas. Deberán discutirse, cuando proceda, los resultados en los que se compare la composición fitoquímica de los productos reseñados en los datos bibliográficos de apoyo y el medicamento a base de plantas para el que se solicita autorización.

5. MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

En el caso de un medicamento huérfano en el sentido del Reglamento (CE) n.º 141/2000, se pueden aplicar las disposiciones generales que figuran en el punto 6 de la parte II (circunstancias excepcionales). El solicitante deberá justificar en los resúmenes no clínicos y clínicos las razones que impiden facilitar la información completa, así como el balance riesgo/beneficios del medicamento huérfano de que se trate.

— Cuando un solicitante de una autorización de comercialización de un medicamento huérfano invoque lo dispuesto en el inciso ii) de la letra a) del apartado 1 del artículo 10 y en el punto 1 de la parte II del presente anexo (uso médico suficientemente comprobado), la utilización sistemática y documentada de la sustancia de que se trate puede referirse, con carácter excepcional, a la utilización de dicha sustancia conforme a lo dispuesto en el artículo 5 de la presente Directiva.

PARTE IV

MEDICAMENTOS DE TERAPIA AVANZADA

1. INTRODUCCIÓN

Las solicitudes de autorización de comercialización de medicamentos de terapia avanzada, tal como se definen en el artículo 2, apartado 1, letra a), del Reglamento (CE) n.º 1394/2007, deberán cumplir los requisitos de formato (módulos 1, 2, 3, 4 y 5) descritos en la parte I del presente anexo.

En el caso de medicamentos biológicos deberán aplicarse los requisitos técnicos de los módulos 3, 4 y 5, según lo descrito en la parte I del presente anexo. Los requisitos específicos para los medicamentos de terapia avanzada descritos en las secciones 3, 4 y 5 de esta parte explican cómo deben aplicarse los requisitos de la parte I a los medicamentos de terapia avanzada. Además, teniendo en cuenta las especificidades de los medicamentos de terapia avanzada, se han establecido, en su caso, requisitos adicionales.

Debido a la naturaleza específica de los medicamentos de terapia avanzada, puede llevarse a cabo un plan basado en un análisis del riesgo para determinar la extensión de los datos de calidad preclínicos y clínicos que deben incluirse en la solicitud de autorización de comercialización, con arreglo a las directrices científicas sobre calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos indicadas en el punto 4 de la sección «Introducción y principios generales».

El análisis del riesgo puede cubrir todo el proceso. Los factores de riesgo que pueden considerarse incluyen los siguientes: el origen de las células (autólogo,

alogénico, xenogénico), la capacidad de proliferación o diferenciación y de iniciar una respuesta inmunitaria, el nivel de manipulación celular, la combinación de células con moléculas bioactivas o materiales estructurales, la naturaleza de los medicamentos de terapia génica, el grado de capacidad replicativa de los virus o microorganismos utilizados in vivo, el nivel de integración de los genes o las secuencias de ácidos nucleicos en el genoma, la funcionalidad a largo plazo, el riesgo de carcinogenicidad y el modo de administración o uso.

También pueden tenerse en cuenta para el análisis del riesgo la experiencia o los datos preclínicos y clínicos disponibles y pertinentes relativos a otros medicamentos de terapia avanzada relacionados.

Cualquier desviación de los requisitos de este anexo deberá justificarse científicamente en el módulo 2 del expediente de solicitud. Cuando se aplique el análisis del riesgo antes descrito, también se incluirá y se describirá en el módulo 2. En tal caso se discutirá la metodología seguida, la naturaleza de los riesgos identificados y las implicaciones del planteamiento basado en el análisis del riesgo para el programa de desarrollo y evaluación, y se describirá cualquier desviación de los requisitos del presente anexo que resulte del análisis del riesgo.

2. DEFINICIONES

A efectos del presente anexo, además de las definiciones establecidas en el Reglamento (CE) n.º 1394/2007, se aplicarán las definiciones establecidas en las secciones 2.1 y 2.2.

2.1. **Medicamento de terapia génica**

Un medicamento de terapia génica es un medicamento biológico con las características siguientes:

a) incluye un principio activo que contiene un ácido nucleico recombinante, o está constituido por él, utilizado en seres humanos, o administrado a los mismos, con objeto de regular, reparar, sustituir, añadir o eliminar una secuencia génica;

b) su efecto terapéutico, profiláctico o diagnóstico depende directamente de la secuencia del ácido nucleico recombinante que contenga, o del producto de la expresión genética de dicha secuencia.

Los medicamentos de terapia génica no incluyen las vacunas contra enfermedades infecciosas.

2.2. **Medicamento de terapia celular somática**

Un medicamento de terapia celular somática es un medicamento biológico con las características siguientes:

a) contiene células o tejidos, o está constituido por ellos, que han sido objeto de manipulación sustancial de modo que se hayan alterado sus características biológicas, funciones fisiológicas o propiedades estructurales pertinentes para el uso clínico previsto, o por células o tejidos que no se pretende destinar a la misma función esencial en el receptor y en el donante;

b) se presenta con propiedades para ser usado por seres humanos, o administrado a los mismos, con objeto de tratar, prevenir o diagnosticar una enfermedad mediante la acción farmacológica, inmunológica o metabólica de sus células o tejidos.

A efectos de la letra a), no se considerarán manipulaciones sustanciales las enumeradas en concreto en el anexo I del Reglamento (CE) n.º 1394/2007.

3. REQUISITOS ESPECÍFICOS RELATIVOS AL MÓDULO 3

3.1. **Requisitos específicos para todos los medicamentos de terapia avanzada**

Debe proporcionarse una descripción del sistema de trazabilidad que el titular de una autorización de comercialización se propone establecer y mantener para garantizar que pueda seguirse el rastro de cada medicamento y sus materiales de partida y materias primas, incluidas todas las sustancias que entren en contacto con las células o los tejidos que contenga, durante el abastecimiento, la fabricación, el empaquetado, el almacenamiento, el transporte y el suministro al hospital, institución o consulta privada en que vaya a utilizarse.

El sistema de trazabilidad será complementario y compatible con los requisitos prescritos en la Directiva 2004/23/CE del Parlamento Europeo y del Consejo ([16]), por lo que se refiere a células y tejidos humanos, con excepción de las células sanguíneas, y en la Directiva 2002/98/CE, por lo que se refiere a células sanguíneas humanas.

3.2. **Requisitos específicos para medicamentos de terapia génica**

3.2.1. *Introducción: producto terminado, principio activo y materiales de partida*

[16] DO L 102 de 7.4.2004, p. 48.

3.2.1.1. Medicamento de terapia génica que contenga una secuencia de ácido nucleico recombinante o un microorganismo o virus modificado genéticamente

El producto terminado será la secuencia de ácido nucleico o el microorganismo o virus modificado genéticamente, formulado en su envase inmediato final para su uso médico previsto. El producto terminado podrá combinarse con un producto sanitario o con un producto sanitario implantable activo.

El principio activo será la secuencia del ácido nucleico o el microorganismo o virus modificado genéticamente.

3.2.1.2. Medicamento de terapia génica que contenga células modificadas genéticamente

El producto terminado contendrá las células modificadas genéticamente, formuladas en el envase inmediato final para su uso médico previsto. El producto terminado podrá combinarse con un producto sanitario o con un producto sanitario implantable activo.

El principio activo serán células modificadas genéticamente por algún producto de los descritos en el apartado 3.2.1.1.

3.2.1.3. En el caso de medicamentos que consistan en virus o vectores virales, los materiales de partida serán los componentes a partir de los cuales se obtiene el vector, es decir, la semilla maestra del vector viral o los plásmidos utilizados para transfectar las células empaquetadoras y el banco celular maestro de la línea celular empaquetadora.

3.2.1.4. En el caso de medicamentos que consistan en plásmidos, vectores no virales o microorganismos modificados genéticamente, excepto los virus o vectores virales, los materiales de partida serán los componentes utilizados para generar la célula encargada de la producción, es decir, el plásmido, la bacteria huésped y el banco celular maestro de las células microbianas recombinantes.

3.2.1.5. En el caso de células modificadas genéticamente, los materiales de partida serán los componentes utilizados para obtener las células modificadas genéticamente, es decir, las materias primas para producir el vector, el propio vector y las células humanas o animales. Las normas de correcta fabricación deberán aplicarse a partir del sistema de banco utilizado para producir el vector.

3.2.2. *Requisitos específicos*

Además de los requisitos establecidos en los puntos 3.2.1 y 3.2.2 de la parte I del presente anexo, deberán aplicarse los requisitos siguientes:

a) se facilitará información acerca de todos los materiales de partida utilizados para fabricar el principio activo, incluidos los productos necesarios para la modificación genética de las células humanas o animales y, en su caso, del cultivo y la preservación subsiguientes de las células modificadas genéticamente, tomando en consideración la posible falta de etapas de purificación;

b) en el caso de medicamentos que utilicen un microorganismo o un virus, se facilitarán los datos sobre la modificación genética, el análisis de la secuencia, la atenuación de la virulencia, el tropismo por tipos específicos de tejidos y células, la dependencia del ciclo celular del microorganismo o virus, la patogenicidad y las características genéticas de la cepa parental;

c) las impurezas relacionadas con el proceso y con el medicamento se describirán en las secciones pertinentes del expediente, y en especial los virus contaminantes capaces de replicarse si el vector ha sido diseñado para no ser replicativo;

d) en el caso de plásmidos, la cuantificación de las diversas formas de plásmido se llevará a cabo a lo largo del período de validez del medicamento;

e) en el caso de células modificadas genéticamente, deberán comprobarse sus características antes y después de la modificación genética, así como antes y después de cualquier procedimiento subsiguiente de congelación o almacenamiento.

En el caso de células modificadas genéticamente, además de los requisitos específicos para medicamentos de terapia génica, se aplicarán los requisitos de calidad para medicamentos de terapia celular somática y de productos de ingeniería tisular (véase la sección 3.3).

3.3. Requisitos específicos para medicamentos de terapia celular somática y productos de ingeniería tisular

3.3.1. *Introducción: producto terminado, principio activo y materiales de partida*

El producto terminado estará constituido por el principio activo formulado en su envase inmediato para el uso médico previsto, y en su combinación final para medicamentos combinados de terapia avanzada.

El principio activo estará compuesto por las células o los tejidos manipulados por ingeniería.

Las sustancias adicionales (como soportes, matrices, productos sanitarios, biomateriales, biomoléculas u otros componentes) que se combinan con las

células manipuladas formando una parte integrante de ellas se considerarán materiales de partida, aunque no sean de origen biológico.

Los materiales utilizados para fabricar el principio activo (como los medios de cultivo y los factores de crecimiento) que en principio no van a formar parte del mismo se considerarán materias primas.

3.3.2. *Requisitos específicos*

Además de los requisitos establecidos en los puntos 3.2.1 y 3.2.2 de la parte I del presente anexo, deberán aplicarse los requisitos siguientes:

3.3.2.1. Materiales de partida

a) se facilitará una información resumida sobre la donación y adquisición de tejidos y células humanos utilizados como materiales de partida con arreglo a la Directiva 2004/23/CE, así como de los ensayos realizados sobre ellos; si se utilizan células o tejidos no sanos (como tejidos cancerosos) como materiales de partida, deberá justificarse su uso;

b) si se mezclan poblaciones de células alogénicas, deberán describirse las estrategias seguidas para obtener la mezcla y las medidas para garantizar la trazabilidad;

c) la variabilidad potencial introducida mediante tejidos y células humanos o animales se abordará como parte de la validación del proceso de fabricación, de la caracterización del principio activo y del producto terminado, del desarrollo de ensayos, del establecimiento de especificaciones y de la estabilidad;

d) en el caso de medicamentos a base de en células xenogénicas, se facilitarán los datos de la fuente animal (como el origen geográfico, la explotación ganadera y la edad), los criterios específicos de aceptación, las medidas para prevenir y controlar infecciones en los animales donantes, ensayos para agentes infecciosos en los animales, incluyendo microorganismos transmitidos verticalmente y virus, y las pruebas de la adecuación de las instalaciones para animales;

e) en el caso de medicamentos a base de células procedentes de animales modificados genéticamente, deberán describirse las características específicas de las células respecto a la modificación genética; deberá aportarse una detallada descripción del método de creación y de caracterización del animal transgénico;

f) en caso de modificación genética de las células, deberán aplicarse los requisitos técnicos especificados en la sección 3.2;

g) deberá describirse y justificarse la estrategia de control de cualquier sustancia adicional (soportes, matrices, productos sanitarios, biomateriales, biomoléculas u otros componentes) que se combine con las células manipuladas genéticamente de las cuales forme parte integrante;

h) en el caso de soportes, matrices y productos definidos como productos sanitarios o como productos sanitarios implantables activos, se facilitará la información requerida con arreglo a la sección 3.4 para evaluar el medicamento combinado de terapia avanzada.

3.3.2.2. Proceso de fabricación

a) se validará el proceso de fabricación para garantizar la consistencia de lotes y del proceso, la integridad funcional de las células durante la fabricación y el transporte hasta el momento de la aplicación o administración, y el estado apropiado de diferenciación;

b) si las células han crecido directamente en el interior o sobre una matriz, un soporte o un producto sanitario, se facilitará la información sobre la validación del proceso de cultivo celular en lo que respecta al crecimiento de las células, la función y la integridad de la combinación.

3.3.2.3. Estrategia de caracterización y control

a) se facilitará información pertinente sobre la caracterización de la población de células o mezclas de células en cuanto a su identidad, pureza (por ejemplo, agentes microbianos adventicios y contaminantes celulares), viabilidad, potencia, estudio del cariotipo, tumorigenicidad y adecuación para el uso terapéutico previsto; deberá demostrarse la estabilidad genética de dichas células;

b) se facilitará información cualitativa y, si es posible, cuantitativa de las impurezas relacionadas con el medicamento y con el proceso, así como de cualquier material capaz de introducir productos de degradación durante la producción; deberá justificarse el nivel de cualificación de las impurezas;

c) deberá justificarse, en cada caso, si no pueden llevarse a cabo determinados ensayos de liberación en el principio activo o el producto terminado, sino solo en productos intermedios clave o como ensayos durante el proceso;

d) en el caso de que moléculas biológicamente activas (como factores de crecimiento o citocinas) estén presentes como componentes del producto celular, deberá caracterizarse su impacto e interacción con otros componentes del principio activo;

e) en el caso de que una estructura tridimensional forme parte de la función prevista, formarán parte de la caracterización de estos productos celulares el estado de diferenciación, la organización estructural y funcional de las células y, en su caso, la matriz extracelular generada; en caso necesario, la caracterización fisicoquímica deberá complementarse mediante estudios preclínicos.

3.3.2.4. Excipientes

A los excipientes utilizados en el medicamento a base de células o tejidos (como los componentes del medio de transporte) se les aplicarán los requisitos para excipientes nuevos, según dispone la parte I del presente anexo, a menos que existan datos acerca de las interacciones entre las células o los tejidos y los excipientes.

3.3.2.5. Estudios de desarrollo farmacológico

La descripción del programa de desarrollo abordará la elección de los materiales y procesos. En concreto, se discutirá la integridad de la población celular en la formulación final.

3.3.2.6. Materiales de referencia

Deberá documentarse y caracterizarse un estándar de referencia pertinente y específico para el principio activo o el producto terminado.

3.4. Requisitos específicos para los medicamentos de terapia avanzada que contengan productos sanitarios

3.4.1. *Medicamentos de terapia avanzada que contengan productos sanitarios contemplados en el artículo 7 del Reglamento (CE) n.º 1394/2007*

Se describirán las características físicas y la eficacia del medicamento, así como los métodos de diseño del mismo.

Se describirá la interacción y compatibilidad entre los genes, células o tejidos y los componentes estructurales.

3.4.2. *Medicamentos combinados de terapia avanzada, tal como se definen en el artículo 2, apartado 1, letra d), del Reglamento (CE) n.º 1394/2007*

En el caso de la parte celular o de tejido del medicamento combinado de terapia avanzada, se aplicarán los requisitos específicos para medicamentos de terapia celular somática y productos de ingeniería tisular contemplados en la sección 3.3; en el caso de las células modificadas genéticamente, se aplicarán los requisitos específicos a los medicamentos de terapia génica contemplados en la sección 3.2.

El producto sanitario o el producto sanitario implantable activo podrán ser parte integrante del principio activo. En el caso de que el producto sanitario o el producto sanitario implantable activo se combinen con las células en el momento de la fabricación, la aplicación o la administración del producto terminado, se considerarán parte integrante de este.

Se facilitará la información relacionada con el producto sanitario o el producto sanitario implantable activo (que sea parte integrante del principio activo o del producto terminado) pertinente para la evaluación del medicamento combinado de terapia avanzada. Dicha información incluirá los elementos siguientes:

a) información sobre la selección y función previstas del producto sanitario o el producto sanitario implantable activo y demostración de la compatibilidad de dicho producto con otros componentes del medicamento;

b) pruebas de la conformidad de la parte del producto sanitario con los requisitos esenciales establecidos en el anexo I de la Directiva 93/42/CEE del Consejo ([17]), o de la conformidad de la parte del producto sanitario implantable activo con los requisitos esenciales establecidos en el anexo 1 de la Directiva 90/385/CEE del Consejo ([18]);

c) en su caso, pruebas de que el producto sanitario o el producto sanitario implantable activo cumple los requisitos relativos a la EEB y las EET establecidos en la Directiva 2003/32/CE de la Comisión ([19]);

d) en su caso, los resultados de cualquier evaluación de la parte del producto sanitario o de la parte del producto sanitario implantable activo por un organismo notificado con arreglo a la Directiva 93/42/CEE o la Directiva 90/385/CEE.

A petición de la autoridad competente que evalúe la solicitud, el organismo notificado que lleve a cabo la evaluación contemplada en la letra d) del presente punto deberá poner a la disposición de dicha autoridad toda la información relativa a los resultados de la evaluación, con arreglo a la Directiva 93/42/CEE o la Directiva 90/385/CEE. Podrá incluir información y documentación presente en la solicitud de evaluación de la conformidad en cuestión si es necesaria para evaluar el medicamento combinado de terapia avanzada en su conjunto.

4. REQUISITOS ESPECÍFICOS RELATIVOS AL MÓDULO 4

[17] DO L 169 de 12.7.1993, p. 1.
[18] DO L 189 de 20.7.1990, p. 17.
[19] DO L 105 de 26.4.2003, p. 18.

4.1. **Requisitos específicos para todos los medicamentos de terapia avanzada**

Los requisitos del módulo 4 de la parte I del presente anexo relativos a los ensayos farmacológicos y toxicológicos de los medicamentos pueden no ser apropiados dadas las propiedades estructurales y biológicas únicas y diversas de los medicamentos de terapia avanzada. Los requisitos técnicos de las secciones 4.1, 4.2 y 4.3 explican cómo deben aplicarse los requisitos de la parte I del presente anexo a los medicamentos de terapia avanzada. Teniendo en cuenta las especificidades de los medicamentos de terapia avanzada, se han establecido, en su caso, requisitos adicionales.

En la descripción preclínica deberá debatirse y justificarse el fundamento para el desarrollo preclínico y los criterios utilizados para elegir las especies y los modelos pertinentes (*in vitro* e *in vivo*). En el modelo animal elegido pueden incluirse animales inmunodeprimidos, con genes desactivados, humanizados o transgénicos. Se tendrá en cuenta el uso de modelos homólogos (como las células de ratón analizadas en ratones) o de imitación de enfermedades, sobre todo para los estudios de inmunogenicidad e inmunotoxicidad.

Además de los requisitos de la parte I, deberá establecerse la seguridad, conveniencia y biocompatibilidad de todos los componentes estructurales (como matrices, soportes y productos sanitarios) y de cualquier sustancia adicional (como productos celulares, biomoléculas, biomateriales, y sustancias químicas) presentes en el producto terminado. Se tendrán en cuenta sus propiedades físicas, mecánicas, químicas y biológicas.

4.2. **Requisitos específicos para medicamentos de terapia génica**

Se tendrá en cuenta el diseño y el tipo de medicamento de terapia génica al establecer la extensión y el tipo de estudios preclínicos necesarios para determinar el nivel apropiado de datos preclínicos de seguridad.

4.2.1. *Farmacología*

a) los estudios in vitro e in vivo de las acciones relacionadas con el uso terapéutico propuesto (es decir, los estudios farmacodinámicos de «prueba de concepto») se establecerán con modelos y especies animales pertinentes diseñados para mostrar que la secuencia de ácido nucleico alcanza su objetivo (órgano o células diana) y cumple la función prevista (nivel de expresión y actividad funcional); en los estudios clínicos se establecerá la duración de la función de la secuencia de ácido nucleico y la pauta posológica propuesta;

b) selectividad por la diana: si el medicamento de terapia génica se ha diseñado para tener una funcionalidad de destino selectiva o restringida, se facilitarán los estudios para confirmar la especificidad y la duración de la funcionalidad y actividad en las células y tejidos de destino.

4.2.2. *Farmacocinética*

a) los estudios de biodistribución deberán incluir investigaciones sobre la persistencia, la eliminación y la movilización; también deberán abordar el riesgo de transmisión a la línea germinal; también deberán abordar el riesgo de transmisión a la línea germinal;

b) la evaluación del riesgo ambiental deberá acompañarse con investigaciones sobre la diseminación y el riesgo de transmisión a terceros, salvo si se justifica debidamente en la solicitud en función del tipo de medicamento.

4.2.3. *Toxicología*

a) deberá evaluarse la toxicidad del medicamento de terapia génica terminado; además, en función del tipo de medicamento, se tendrán en cuenta los ensayos individuales del principio activo y los excipientes, y deberá evaluarse el efecto *in vivo* de los productos expresados relacionados con la secuencia de ácido nucleico no previstos para la función fisiológica;

b) los estudios de toxicidad por administración única podrán combinarse con los de farmacología de seguridad y los de farmacocinética (por ejemplo, para investigar la persistencia);

c) Cuando se prevea la administración múltiple a seres humanos deberán proporcionarse los estudios de toxicidad de administración repetida; el modo y la pauta de administración deberán reflejar fielmente la posología clínica prevista; los estudios de toxicidad múltiple se considerarán en los casos en los que la administración única pueda dar lugar a una funcionalidad prolongada de la secuencia de ácido nucleico en seres humanos; la duración de los estudios podrá ser mayor que la de los de toxicidad estándar en función de la persistencia del medicamento de terapia génica y de los riesgos potenciales previstos; en tal caso, dicha duración deberá justificarse.

d) Deberá estudiarse la genotoxicidad; no obstante, solo se realizarán estudios estándar de genotoxicidad cuando sean necesarios para estudiar una impureza específica o un componente del sistema de liberación.

e) Deberá estudiarse la carcinogenicidad; no se requerirán estudios estándar de carcinogenicidad en roedores; sin embargo, en función del tipo de producto, deberá evaluarse el potencial tumorigénico en modelos pertinentes *in vivo* o *in vitro*.

f) Toxicidad en la reproducción y el desarrollo: deberán proporcionarse los estudios de los efectos sobre la fertilidad y la función reproductiva en general, así como estudios de toxicidad embriofetal y perinatal y de transmisión a la línea germinal, salvo si se justifica debidamente en la solicitud en función del tipo de medicamento.

g) *Estudios adicionales de toxicidad*

— Estudios de integración: deberán proporcionarse para todo medicamento de terapia génica, a no ser que la falta de estos estudios esté científicamente justificada (por ejemplo, porque las secuencias de ácido nucleico no penetran en el núcleo de la célula); en el caso de medicamentos de terapia génica que no se supongan capaces de integración, solo se llevarán a cabo estudios de integración si los datos de biodistribución indican un riesgo de transmisión a la línea germinal.

— Inmunogenicidad e inmunotoxicidad: deberán estudiarse los posibles efectos inmunogénicos e inmunotóxicos;

4.3. **Requisitos específicos para medicamentos de terapia celular somática y productos de ingeniería tisular**

4.3.1. *Farmacología*

a) Los estudios farmacológicos primarios serán pertinentes para demostrar la prueba de concepto; deberá estudiarse la interacción de los productos a base de células con el tejido adyacente.

b) Se establecerá la cantidad de medicamento necesaria para lograr el efecto deseado/la dosis efectiva y, en función del tipo de medicamento, la frecuencia de la administración.

c) Deberán tenerse en cuenta los estudios farmacológicos secundarios para evaluar los efectos fisiológicos potenciales no relacionados con el efecto terapéutico deseado del medicamento de terapia celular somática, del producto de ingeniería tisular o de sustancias adicionales, pues podrían secretarse moléculas biológicamente activas además de la proteína o proteínas de interés, o estas proteínas de interés podrían tener dianas no deseadas.

4.3.2. *Farmacocinética*

a) No se requerirán estudios de farmacocinética convencionales para investigar la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción; no obstante, se investigarán parámetros como la viabilidad, la longevidad, la distribución, el crecimiento, la diferenciación y la migración salvo si se justifica debidamente en la solicitud en función del tipo de medicamento.

b) En el caso de medicamentos de terapia celular somática y productos de ingeniería tisular que produzcan biomoléculas activas sistémicamente,

deberá estudiarse la distribución, la duración y la magnitud de la expresión de dichas moléculas.

4.3.3. *Toxicología*

a) Deberá evaluarse la toxicidad del producto terminado; se tendrán en cuenta los ensayos sobre cada principio activo, excipiente, sustancia adicional y cualquier impureza relacionada con el proceso.

b) La duración de las observaciones podrá ser mayor que la de los estudios de toxicidad estándar y se tendrá en cuenta la vida útil prevista del medicamento, así como su perfil farmacodinámico y farmacocinético; en tal caso, la duración deberá justificarse.

c) No se requerirán estudios convencionales de carcinogenicidad y genotoxicidad, salvo los del potencial tumoral del medicamento.

d) Deberán estudiarse los posibles efectos inmunogénicos e inmunotóxicos.

e) En el caso de medicamentos a base de células que contengan células animales, deberán abordarse las cuestiones específicas de seguridad asociadas, como la transmisión a las personas de organismos patógenos xenogénicos.

5. REQUISITOS ESPECÍFICOS RELATIVOS AL MÓDULO 5

5.1. **Requisitos específicos para todos los medicamentos de terapia avanzada**

5.1.1. Los requisitos específicos de esta sección de la parte IV se añadirán a los que figuran en el módulo 5 de la parte I del presente anexo.

5.1.2. En los casos en que la aplicación clínica de los medicamentos de terapia avanzada requiera un tratamiento concomitante específico e implique procedimientos quirúrgicos, deberá investigarse y describirse el procedimiento terapéutico completo. Durante el desarrollo clínico se facilitará la información sobre la normalización y optimización de dichos procedimientos.

Deberá informarse sobre los productos sanitarios utilizados en los procedimientos quirúrgicos para aplicar, implantar o administrar el medicamento de terapia avanzada si esos productos pueden tener un impacto en la eficacia o seguridad de dicho medicamento.

Se definirá la experiencia específica que se exija para poder aplicar, implantar, administrar o realizar las actividades de seguimiento. En caso necesario, se presentará el plan de formación de los profesionales sanitarios sobre los

procedimientos de uso, aplicación, implantación o administración de dichos medicamentos.

5.1.3. Dado que, por la naturaleza de los medicamentos de terapia avanzada, es posible que su proceso de fabricación cambie durante el desarrollo clínico, podrán requerirse estudios adicionales para demostrar la comparabilidad.

5.1.4. Durante el desarrollo clínico deberán tratarse los riesgos que surjan de agentes infecciosos potenciales o del uso de material derivado de fuentes animales, y deberán tomarse medidas para reducir dicho riesgo.

5.1.5. Se realizarán estudios de búsqueda de dosis a fin de definir la posología y la pauta de administración.

5.1.6. La eficacia de las indicaciones propuestas estará sustentada por los resultados pertinentes de estudios clínicos que utilicen variables principales de evaluación clínicamente significativas para el uso previsto. En determinadas condiciones clínicas podrán requerirse pruebas de la eficacia a largo plazo. Deberá establecerse la estrategia para evaluar dicha eficacia.

5.1.7. Deberá incluirse en el plan de gestión de riesgos una estrategia para el seguimiento a largo plazo de la seguridad y la eficacia.

5.1.8. En el caso de medicamentos combinados de terapia avanzada, los estudios de seguridad y eficacia se diseñarán y realizarán para el medicamento combinado en su conjunto.

5.2. Requisitos específicos para medicamentos de terapia génica

5.2.1. *Estudios de farmacocinética humana*

Los estudios de farmacocinética humana deberán incluir los aspectos siguientes:

a) estudios de diseminación para determinar la excreción de los medicamentos de terapia génica;

b) estudios de biodistribución;

c) estudios farmacocinéticos del medicamento y de las moléculas de expresión del gen (como las proteínas expresadas o características genómicas).

5.2.2. *Estudios de farmacodinámica humana*

Los estudios de farmacodinámica humana abordarán la expresión y función de la secuencia de ácido nucleico tras la administración del medicamento de terapia génica.

5.2.3. *Estudios de seguridad*

Los estudios de seguridad deberán abordar los aspectos siguientes:

a) la aparición de vectores capaces de replicarse;

b) la aparición de cepas nuevas;

c) el reagrupamiento de las secuencias genómicas existentes;

d) la proliferación neoplásica por mutagénesis insercional.

5.3. **Requisitos específicos para medicamentos de terapia celular somática**

5.3.1. *Medicamentos de terapia celular somática cuyo modo de acción se basa en la producción de biomoléculas activas definidas*

En el caso de medicamentos de terapia celular somática cuyo modo de acción se base en la producción de biomoléculas activas definidas, se abordará, si es posible, el perfil farmacocinético de dichas moléculas (sobre todo su distribución, su duración y la magnitud de su expresión).

5.3.2. *Biodistribución, persistencia e injerto a largo plazo de los componentes de medicamento de terapia celular somática*

La biodistribución, la persistencia y el injerto a largo plazo de los componentes del medicamento de terapia celular somática se abordarán durante el desarrollo clínico.

5.3.3. *Estudios de seguridad*

Los estudios de seguridad deberán abordar los aspectos siguientes:

a) la distribución y el injerto tras la administración;

b) el injerto ectópico;

c) la transformación oncogénica y la fidelidad a la estirpe de la célula o el tejido.

5.4. **Requisitos específicos para los productos de ingeniería tisular**

5.4.1. *Estudios farmacocinéticos*

En los casos en que los estudios farmacocinéticos convencionales no sean pertinentes para los productos de ingeniería tisular, deberá abordarse durante el desarrollo clínico la biodistribución, la persistencia y la degradación de los componentes de dichos productos.

5.4.2. *Estudios farmacodinámicos*

Los estudios farmacodinámicos se diseñarán según las especificidades de los productos de ingeniería tisular y se adaptarán a ellas. Se aportarán los resultados de la prueba de concepto y la cinética del producto para obtener la regeneración, reparación o sustitución prevista. Se tendrán en cuenta los marcadores farmacodinámicos apropiados, relacionados con la función y la estructura previstas.

5.4.3. *Estudios de seguridad*

Se aplicará el punto 5.3.3.

ANEXO III

CONDICIONES QUE HA DE REUNIR UNA PERSONA CUALIFICADA

1. La persona cualificada deberá estar en posesión de un título universitario en una o varias de las siguientes disciplinas científicas: farmacia, medicina, veterinaria, química, química y tecnología farmacéuticas o biología.

2. La persona cualificada deberá haber adquirido una experiencia práctica a tiempo completo de al menos dos años, en una o varias empresas que sean fabricantes autorizadas, y deberá haber adquirido conocimientos suficientes de fabricación, ensayos, cadenas de suministro, prácticas correctas de fabricación y sistemas de calidad farmacéutica, así como de los procesos reglamentarios y el contenido de los expedientes para garantizar la calidad de los medicamentos.

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

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

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

   El ciclo de formación contendrá una enseñanza teórica y práctica que versará al menos sobre las materias básicas siguientes:

   a) física experimental,

   b) química general e inorgánica,

   c) química orgánica,

   d) química analítica,

   e) química farmacéutica, incluyendo el análisis de medicamentos,

   f) bioquímica general y aplicada (médica),

   g) fisiología,

   h) microbiología,

   i) farmacología,

   j) tecnología farmacéutica,

   k) toxicología,

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

El estudio de estas materias deberá hacerse de forma equilibrada, con vistas a permitir al interesado asumir las obligaciones especificadas en el artículo 153.

En la medida en que algunos diplomas, certificados u otros títulos enumerados en el primer párrafo no respeten los criterios establecidos en el presente apartado, la autoridad competente del Estado miembro se asegurará de que el interesado haya dado prueba de conocimientos satisfactorios en el ámbito de las materias en cuestión.

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

5. Toda persona que ejerza en un Estado miembro las actividades de la persona a la que se refiere el artículo 152 en el momento de la aplicación de la Segunda Directiva 75/319/CEE del Consejo[20] sin ajustarse a las disposiciones del presente anexo estará cualificada para ejercer tales actividades en la Unión.

6. El titular de un diploma, certificado u otro título que sancione un ciclo de formación universitaria u otro ciclo reconocido como equivalente por el Estado miembro interesado en una disciplina científica que le habilite para el ejercicio de las actividades de la persona contemplada en el artículo 48, con arreglo a la legislación de dicho Estado podrá, si ha comenzado su formación antes del 21 de mayo de 1975, considerarse cualificado para llevar a cabo en este Estado las tareas propias de la persona a que se refiere el artículo 152, a condición de haber ejercido previamente las tareas siguientes durante al menos dos años antes del 21 de mayo de 1985 tras la notificación de la presente Directiva en una o más empresas o entidades sin ánimo de lucro con autorización de fabricación: el control de la producción o el análisis cualitativo y cuantitativo de las sustancias activas, así como las pruebas y controles necesarios bajo la autoridad directa de la persona a que se refiere el artículo 152 para garantizar la calidad de los medicamentos.

[20] Directiva 75/319/CEE del Consejo, de 20 de mayo de 1975, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas (DO L 147 de 9.6.1975, p. 13). La Directiva ya no está en vigor.

ANEXO IV

INDICACIONES DEL ETIQUETADO

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

a) la denominación del medicamento, también en Braille, seguida de la dosis y de la forma farmacéutica y, cuando proceda, si está dirigido a lactantes, niños o adultos; cuando el medicamento contenga hasta tres sustancias activas, se incluirá la denominación común internacional (DCI) o bien, si esta no existe, el nombre común;

b) la composición cualitativa y cuantitativa en sustancias activas por unidad de toma o según la forma de administración para un volumen o peso determinado, utilizando las denominaciones comunes;

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

d) la lista de los excipientes que tengan acción o efecto conocidos y que estén previstos en las directrices detalladas publicadas con arreglo al artículo 68;

e) la forma de administración y, en caso necesario, la vía de administración; deberá preverse un espacio que permita indicar la posología recetada;

f) una advertencia especial que indique que el medicamento debe mantenerse fuera del alcance y de la vista de los niños;

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

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

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

j) las precauciones especiales de eliminación de los medicamentos no utilizados o de los residuos derivados de estos medicamentos, en su caso, así como una referencia a los sistemas de recogida adecuados existentes;

k) el nombre y la dirección del titular de la autorización de comercialización y, en su caso, el nombre del representante del titular designado por este;

l) el número de la autorización de comercialización del medicamento;

m) el número del lote de fabricación;

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

o) para los medicamentos que no sean radiofármacos contemplados en el artículo 67, apartado 1, los dispositivos de seguridad que permitan a los distribuidores al por mayor y a las personas autorizadas a dispensar medicamentos a la población:

   i) verificar la autenticidad del medicamento, e

   ii) identificar los envases individuales;

   • así como un dispositivo que permita verificar si el embalaje exterior ha sido objeto de manipulación.

ANEXO V

CONTENIDO DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

El resumen de las características del producto contendrá los siguientes datos, en el orden que se indica a continuación:

1) Denominación del medicamento seguida de la dosis y de la forma farmacéutica.

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

3) Forma farmacéutica.

4) Datos clínicos:

    a) indicaciones terapéuticas;

    b) posología y forma de administración en adultos y, en caso necesario, en niños;

    c) contraindicaciones;

    d) advertencias y precauciones particulares de empleo y, en el caso de los medicamentos inmunológicos, las precauciones especiales que deban tomar las personas que manipulan el medicamento inmunológico y lo administran a los pacientes y, en su caso, las que deba tomar el paciente;

    e) interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción;

    f) administración durante el embarazo y la lactancia;

    g) efectos sobre la capacidad de conducir y de usar maquinaria;

    h) efectos indeseables;

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

5) Propiedades farmacológicas:

    a) propiedades farmacodinámicas,

    b) propiedades farmacocinéticas,

    c) datos de seguridad no clínicos.

6) Datos farmacéuticos:

    a) lista de excipientes;

    b) principales incompatibilidades;

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

    d) precauciones particulares de almacenamiento;

    e) naturaleza y contenido del envase;

    f) precauciones especiales para eliminar el medicamento utilizado o los residuos derivados de este, en su caso; para los medicamentos antimicrobianos, además de las precauciones, una advertencia de que la dispensación inadecuada del medicamento contribuye a la resistencia a los antimicrobianos.

7) Titular de la autorización de comercialización.

8) Número de la autorización de comercialización.

9) Fecha de la primera autorización de comercialización o de la renovación de la autorización.

10) Fecha de la revisión del texto.

11) Para los radiofármacos, explicación detallada completa de la dosimetría interna de la radiación.

12) Para los radiofármacos, instrucciones detalladas suplementarias para la preparación extemporánea y el control de calidad de esta preparación y, en su caso, el tiempo máximo de almacenamiento durante el cual cualquier preparado intermedio, como un eluido, o el radiofármaco listo para su empleo cumplan las especificaciones previstas.

Para las autorizaciones de comercialización de conformidad con los artículos 9 a 12, y sus modificaciones posteriores, no es necesario que se incluyan aquellas partes del resumen de las características del producto del medicamento de referencia que se refieren a las indicaciones o formas de dosificación que están todavía cubiertas por el derecho de patentes en el momento en que el medicamento genérico o biosimilar se comercializa.

ANEXO VI

CONTENIDO DEL PROSPECTO

El prospecto contendrá los siguientes datos, en el orden que se indica a continuación:

1) Para la identificación del medicamento:

   a) la denominación del medicamento, seguida de la dosis y de la forma farmacéutica y, cuando proceda, si está dirigido a lactantes, niños o adultos; se incluirá la denominación común cuando el medicamento contenga solo una sustancia activa y si su nombre es un nombre de fantasía;

   b) el grupo farmacoterapéutico o el tipo de actividad en términos fácilmente comprensibles para el paciente.

2) Las indicaciones terapéuticas.

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

   a) contraindicaciones,

   b) precauciones de empleo adecuadas,

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

   d) advertencias especiales.

4) Las instrucciones necesarias y habituales para una buena utilización, en particular:

   a) la posología;

   b) la forma y, si fuera necesario, la vía de administración;

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

   - y, en su caso, según la naturaleza del medicamento:

   d) la duración del tratamiento, cuando tenga que ser limitada;

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

   f) cómo actuar cuando se haya omitido la administración de una o varias tomas;

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

   h) una recomendación específica de que se consulte al médico o al farmacéutico, según el caso, para cualquier aclaración con respecto a la utilización del medicamento.

5) Una descripción de las reacciones adversas que puedan observarse durante el uso normal del medicamento y, de ser necesario, las medidas que deban adoptarse en tal caso.

6) Indicaciones de lo siguiente:

a) la fecha de caducidad indicada en la etiqueta, con una advertencia de que no se utilice el medicamento después de esa fecha;

b) si procede, las precauciones particulares de almacenamiento;

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

d) la composición cualitativa completa (en sustancias activas y excipientes), así como la composición cuantitativa en sustancias activas, utilizando las denominaciones comunes, para cada presentación del medicamento;

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

f) información sobre dónde encontrar el prospecto en formatos accesibles para las personas con discapacidad;

g) el nombre y la dirección del titular de la autorización de comercialización y, en su caso, el nombre de sus representantes designados en los Estados miembros;

h) el nombre y la dirección del fabricante.

7) La fecha de la última revisión del prospecto.

8) En el caso de los antimicrobianos, una advertencia de que la dispensación y el uso inadecuados del medicamento contribuyen a la resistencia a los antimicrobianos.

La enumeración prevista en el punto 3 deberá:

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

b) mencionar, en su caso, los posibles efectos del tratamiento sobre la capacidad para conducir vehículos o manejar máquinas;

c) incluir una lista de excipientes cuyo conocimiento sea importante para una utilización segura y eficaz del medicamento y que estén contemplados en las directrices detalladas a que hace referencia el artículo 77.

ANEXO VII

ÁMBITOS PARA LOS MARCOS ADAPTADOS A QUE SE REFIERE EL ARTÍCULO 28

Los medicamentos que contienen bacteriófagos, en los casos en que el medicamento tenga una composición variable en función del contexto clínico específico.

ANEXO VIII

CUADRO DE CORRESPONDENCIAS

Directiva 2001/83/CE	Reglamento (CE) n.º 1901/2006	La presente Directiva
art. 2, apt. 1		art. 1, apts. 1 y 2
art. 2, apt. 2		art. 1, apt. 4
art. 2, apt. 3		art. 1, apt. 3, y art. 142, apt. 1, segunda frase
art. 3, apts. 1, 2 y 3		art. 1, apt. 5, letras a), b) y c)
art. 3, apt. 7		art. 2, apts. 1 y 2
art. 4, apt. 4		art. 1, apt. 10, letra a)
art. 110		art. 1, apt. 7
art. 4, apt. 3		art. 1, apt. 9
art. 4, apt. 5		art. 1, apt. 8
art. 5, apt. 1		art. 3, apt. 1
art. 5, apt. 2		art. 3, apt. 2
art. 5, apt. 3		art. 3, apt. 3
art. 5, apt. 4		art. 3, apt. 4
art. 6, apt. 1		art. 5
art. 6, apt. 2		art. 16, apt. 1
art. 7		art. 16, apt. 2
art. 6, apt. 1		art. 5, apt. 1
art. 8, apt. 3		art. 6, apt. 2, y anexo I
art. 8, apt. 3, párrs. 2.º y 3.º		art. 6, apts. 3 y 4
	arts. 7 y 8	art. 6, apt. 5

	art. 9	art. 6, apt. 6
art. 12		art. 7
art. 10, apt. 1, párr. 1.º		art. 9, apt. 1
art. 10, apt. 2, letra b), tercera frase		art. 9, apt. 3, párr. 2.º
art. 10, apt. 1, párr. 3.º		art. 9, apt. 3
art. 10, apt. 2, letra b), segunda frase		art. 9, apt. 4
art. 10, apt. 3		art. 10
art. 10, apt. 4		art. 11
art. 10 *bis*		art. 13
art. 10 *quater*		art. 14
art. 17, apt. 1, párr. 1.º		art. 30
art. 17, apt. 1, párr. 2.º		art. 33, apts. 1 y 2, art. 35
art. 17, apt. 2		art. 33, apt. 3
art. 18		art. 33, apt. 4
art. 19, apt. 1		art. 29, apt. 1, letras a), b) y c)
	art. 23, apt. 1	art. 48, apts. 1 y 2
	art. 23, apt. 2, párr. 1.º, frase introductoria y letras a) y b)	art. 48, apt. 3
	art. 23, apt. 2, párr. 2.º	art. 48, apt. 4
	art. 23, apt. 3, párr. 2.º	art. 48, apt. 5
	art. 24	art. 48, apt. 6
	art. 28, apt. 1, párr. 2.º	art. 49, apt. 1
	art. 28, apt. 2	art. 49, apt. 2
	art. 28, apt. 3, primera frase	art. 49, apt. 3

	art. 29, párr. 3.º	art. 49, apt. 4
art. 20, párr. 1.º		art. 8
art. 21		art. 43
art. 21 *bis*, párr. 1.º		art. 44, apt. 1, letras a) a f)
art. 21 *bis*, párr. 2.º		art. 44, apt. 2
art. 22		art. 45, apts. 1 y 2
art. 26, apt. 1		art. 47, apt. 1, letras a), b) y c)
art. 26, apts. 2 y 3		art. 47, apts. 2 y 3
art. 6, apt. 1 *bis*		art. 56, apt. 1
art. 23 *bis*, párr. 1.º		art. 56, apt. 2
art. 8, apt. 2		art. 56, apt. 6
art. 23 *bis*, párr. 3.º		art. 56, apt. 9
art. 25		art. 61
art. 70		art. 50
art. 71, apt. 1		art. 51, apt. 1, letras a) a d)
art. 71, apt. 2		art. 51, apt. 3
art. 71, apt. 3		art. 51, apt. 4
art. 71, apts. 4 y 5		art. 51, apts. 5 y 6
art. 72		art. 52
art. 73		art. 53
art. 74		art. 54
art 74 *bis*		art. 55
art. 11, párr. 1.º, frase introductoria		art. 62, apt. 1
art. 11, párr. 2.º		art. 62, apt. 2

art. 11, párr. 4.º		art. 62, apt. 3
art. 58		art. 63, apt. 1
art. 63, apt. 2, párr. 1.º, primera frase		art. 63, apt. 2
art. 58		art. 63, apt. 4
art. 59, apt. 1, párr. 1.º, frase introductoria		art. 64, apt. 1
art. 59, apt. 1, párr. 3.º		art. 64, apt. 2
art. 59, apt. 3		art. 64, apt. 3
art. 54, frase introductoria		art. 65, apt. 1
art. 54 *bis*		art. 67
art. 66		art. 68, apts. 1, 2 y 3
art. 67		art. 68, apt. 4
art. 56		art. 70
art. 56 *bis*		art. 71
art. 57		art. 72
art. 62		art. 73
art. 63, apt. 1, párrs. 1.º y 2.º		art. 74, apts. 1 y 2
art. 63, apt. 2, párr. 1.º, segunda frase		art. 74, apt. 3
art. 63, apt. 3, segunda frase		art. 74, apt. 4
art. 63, apt. 3, primera frase		art. 75, frase introductoria y letras a) y b)
art. 61		art. 76
art. 60		art. 78
art. 64		art. 79
art. 65		art. 77

art. 10, apt. 5		art. 81, apt. 2, letra d)
art. 10, apt. 6		art. 85
art. 27		art. 37
art. 28, apt. 1		art. 34, apts. 1 y 2, art. 36, apts. 1 y 2
art. 28, apt. 2		art. 36, apts. 5 y 6
art. 28, apt. 3		art. 34, apt. 5
art. 28, apts. 4 y 5		art. 34, apts. 6 y 7, art. 36, apts. 6 y 8
art. 29, apts. 1, 2 y 3		art. 38, apts. 1, 2 y 3
art. 29, apt. 4, primera frase		art. 38, apt. 4
art. 29, apt. 6		art. 38, apt. 5
art. 30, apt. 1		art. 39
art. 30, apt. 2		art. 40
art. 32, apts. 1, 2 y 3		art. 41, apts. 1, 2 y 3
art. 32, apt. 4, párr. 1.º, frase introductoria y letras a) a d)		art. 41, apt. 4, párr. 1.º, frase introductoria y letras a) a d)
art. 32, apt. 4, párrs. 2.º y 3.º		art. 41, apt. 4, párrs. 2.º y 3.º
art. 32, apt. 5		art. 41, apt. 5
art. 33		art. 42
art. 81, párr. 3.º		art. 56, apt. 3, párr. 2.º
	art. 33	art. 59
	art. 35	art. 60
art. 34		art. 42
	art. 36, apt. 1	art. 86, apt. 1
	art. 36, apt. 2	art. 86, apt. 2

	art. 36, apt. 3	art. 86, apt. 3
	art. 36, apt. 5	art. 86, apt. 4
art. 22 *bis*, párr. 1.º, frase introductoria y letras a) y b)		art. 87, apt. 1, párr. 1.º, frase introductoria y letras a) y b)
art. 22 *bis*, párr. 2.º		art. 87, apt. 1, párr. 2.º
art. 22 *bis*, apts. 2 y 3		art. 87, apts. 2 y 3
art. 22 *ter*		art. 88
art. 22 *quater*		art. 89
art. 23, apts. 1, 2 y 3		art. 90, apts. 1, 2 y 3
art. 23, apt. 4, párr. 1.º		art. 90, apt. 4, primera frase
art. 23, apt. 4, párr. 2.º		art. 90, apt. 5
art. 23 *ter*, apt. 1		art. 92, apt. 2
art. 23 *ter*, apt. 2		art. 92, apt. 3, frases primera y segunda
art. 23 *ter*, apt. 2 *bis*		art. 92, apt. 4, frase introductoria y letras a) y b)
art. 35		art. 93
	art. 45, apt. 1	art. 94, apt. 1
	art. 46, apt. 3	art. 94, apt. 3
	art. 46, apt. 4	art. 94, apt. 4
	art. 46, apt. 5	art. 94, apt. 5
art. 31, apt. 1, párr. 1.º		art. 95, apt. 1, párr. 1.º, primera frase
		art. 95, apt. 1, párr. 1.º, segunda frase
art. 31, apt. 1, párrs. 2.º a 5.º		art. 95, apt. 1, párrs. 2.º a 5.º
art. 31, apts. 2, 3 y 4		art. 95, apts. 2, 3 y 4

art. 101		art. 96
art. 102, párr. 1.º, letras a) a e)		art. 97, apt. 1
art. 102, párr. 2.º		art. 97, apt. 2
art. 103		art. 98
art. 104, apts. 1 y 2		art. 99, apts. 1, 2 y 3
art. 104, apt. 3, párr. 1.º		art. 99, apt. 4
art. 104, apt. 3, párr. 2.º		art. 99, apt. 5
art. 104, apt. 4		art. 99, apt. 6
art. 104 *bis*		art. 100
art. 105		art. 101
art. 106		art. 102, apt. 1, frase introductoria y letras a) a c), y letra e)
art. 107 *terdecies*		art. 103
art. 106 *bis*		art. 104
art. 107		art. 105, apts. 1 a 5
art. 107 *bis*, apt. 1, párr. 1.º, primera frase		art. 106, apt. 1, párr. 1.º, primera frase
art. 107 *bis*, apt. 1, párr. 1.º, segunda frase		art. 106, apt. 1, párr. 1.º, tercera frase
art. 107 bis, apt. 1, párr. 2.º		art. 106, apt. 1, párr. 2.º
art. 107 *bis*, apts. 2 a 6		art 106, apts. 2 a 6
art. 107 *ter*, apt. 1, párr. 1.º		art. 107, apt. 1, párr. 1.º
art. 107 *ter*, apt. 1, párrs. 2.º y 3.º		art. 107, apt. 2
art. 107 *ter*, apts. 2 y 3		art. 107, apts. 3 y 4
art. 107 *quater*		art. 108
art. 107 *quinquies*		art. 109

art. 107 *sexies*		art. 110
art. 107 *septies*		art. 111
art. 107 *octies*		art. 112
art. 107 *nonies*		art. 113
art. 107 *decies*		art. 114
art. 107 *undecies*		art. 115
art. 107 *duodecies*		art. 116
art. 107 *quaterdecies*		art. 117
art. 107 *quindecies*		art. 118
art. 107 *sexdecies*		art. 119
art. 107 *septdecies*		art. 120
art. 107 *octodecies*		art. 121
art. 108		art. 122
art. 108 *bis*		art. 123
art. 108 *ter*		art. 124
art. 13		art. 125
art. 14		art. 126
art. 15		art. 127
art. 39		art. 128
art. 68		art. 129
art. 69		art. 130
art. 100		art. 131
art. 124		art. 132
art. 16, apts. 1 y 2		art. 133
art. 16, apt. 3, y arts. 53, 85, 119		art. 133, apt. 3

art. 16 *bis*		art. 134
art. 16 *ter*		art. 135
art. 16 *quater*		art. 136
art. 16 *quinquies*		art. 137
art. 16 *sexies*		art. 138
art. 16 *septies*		art. 139
art. 16 *octies*		art. 140
art. 16 *nonies*, apt. 1		art. 141, apt. 1
art. 16 *nonies*, apt. 2		art. 141, apt. 2, párrs. 1.º y 2.º
art. 16 *nonies*, apt. 2, párr. 5.º		art. 141, apt. 2, párr. 3.º
art. 16 *nonies*, apts. 3 y 4		art. 141, apts. 3 y 4
art. 40, apt. 1		art. 142, apt. 1
art. 40, apt. 2, párr. 1.º		art. 142, apt. 2
art. 40, apt. 2, párr. 2.º		art. 142, apt. 3, frase introductoria, y letra a)
art. 40, apt. 3		art. 142, apt. 4
art. 40, apt. 4		art. 142, apt. 5
art. 41, párr. 1.º		art. 143, apt. 1, frase introductoria y letras a), b) y c)
art. 41, párr. 2.º		art. 143, apt. 2
art. 42		art. 144, apt. 1, párr. 1.º, art. 144, apts. 2 y 3
art. 43		art. 144, apt. 1, párr. 2.º
art. 44		art. 145
art. 45		art. 146
art. 46		art. 147, apts. 1 y 2

art. 47 *bis*		art. 149
art. 52 *ter*, apt. 1		art. 150, apt. 1
art. 118 *ter*		art. 150, apt. 2
art. 52 *ter*, apt. 2		art. 150, apt. 3
art. 48, apts. 1 y 2		art. 151, apts. 1 y 2
art. 49, apt. 1		art. 152, apt. 1
art. 51		art. 153, apts. 1, 2 y 3
art. 52		art. 154
art. 52 *bis*		art. 157
art. 47, párrs. 1.º a 4.º		art. 160
art. 47, párr. 5.º		art. 161
art. 127		art. 155
art. 46 *bis*		art. 156
art. 52 *bis*		art. 157
art. 46 *ter*, apts. 1, 2 y 3		art. 158, apts. 1, 2 y 3
art. 46 *ter*, apt. 4		art. 158, apt. 4
art. 111 *ter*		art. 159
art. 76		art. 162
art. 77		art. 163
art. 78		art. 165, apt. 1, segunda frase
art. 79		art. 164
art. 80		art. 166, apts. 1 a 4
art. 81		art. 167
art. 82		art. 168
art. 83		art. 169

art. 85 *bis*		art. 170
art. 85 *ter*, apt. 1		art. 171, apt. 1
art. 85 *ter*, apt. 2, párrs. 1.º y 3.º		art. 171, apt. 2
art. 85 *ter*, apts. 3 y 4		art. 171, apts. 3 y 4
art. 85 *quater*, apts. 1 y 2		art. 172, apts. 1 y 2
art. 85 *quater*, apt. 6		art. 172, apt. 3
art. 85 *quater*, apt. 3		art. 173, apts. 1 y 2
art. 85 *quater*, apt. 4		art. 174, apt. 1
art. 85 *quater*, apt. 5		art. 174, apt. 2
art. 85 *quinques*		art. 174, apt. 3
art. 86		art. 175
art. 87		art. 176, apts. 1, 2 y 3
art. 88		art. 177
art. 89		art. 178
art. 90		art. 179
art. 91		art. 180
art. 92		art. 181
art. 93		art. 182
art. 94		art. 183
art. 95		art. 184
art. 96, apt. 1		art. 185, apt. 1
art. 96, apt. 2		art. 185, apt. 3
art. 97		art. 186
art. 98		art. 187
art. 111, apt. 1		art. 188, apts. 1, 2 y 6

art. 111, apt. 1 *bis*		art. 188, apt. 3, letra a)
art. 111, apt. 1 *ter*, párr. 1.º		art. 188, apt. 3, letra b)
art. 111, apt. 1 *ter*, párr. 2.º, letras a) y b)		art. 188, apt. 5, letras b), d) y f)
art. 111, apt. 1 *quater*		art. 188, apt. 6
art. 111, apt. 1 *quinques*		art. 188, apt. 5, letra g)
art. 111, apt. 1 *octies*		art. 188, apt. 7
art. 111, apt. 1 *nonies*		art. 188, apt. 8
art. 111, apt. 3, párr. 1.º		art. 188, apt. 9
art. 111, apt. 3, párr. 2.º		art. 188, apt. 10
art. 111, apt. 3, párr. 3.º		art. 188, apt. 11
art. 111, apt. 4		art. 188, apt. 12
art. 111, apt. 5, párr. 1.º		art. 188, apt. 13
art. 111, apt. 6		art. 188, apt. 15
art. 111, apt. 7		art. 188, apt. 16
art. 111, apt. 8		art. 188, apt. 17
art. 111 *bis*, párr. 1.º		art. 190, apt. 1
art. 111 *bis*, párr. 2.º		art. 190, apt. 2
art. 112		art. 191
art. 113		art. 192
art. 114		art. 193
art. 115		art. 194
art. 116, párr. 1.º		art. 195, apt. 1
art. 116, párrs. 2.º y 3.º		art. 195, apts. 3 y 4
art. 118, apt. 1		art. 195, apt. 5

art. 117, apt. 1		art. 196, apt. 1, frase introductoria y letras a) a e)
art. 117, apts. 2 y 3		art. 196, apts. 2 y 3
art. 117 *bis*, apts. 1 a 3		art. 197
art. 118, apt. 2		art. 198
art. 126		art. 199
art. 118 *bis*		art. 206
art. 118, letra c)		art. 201, apt. 2
art. 122		art. 202
art. 123		art. 203
art. 125		art. 204
art. 126 *bis*, apts. 1 a 4		art. 205
art. 126 *ter*		art. 208
art. 127 *ter*		art. 207
art. 5 *bis*		art. 209, apt. 1
art. 8, apt. 2 *bis*, y apt. 2 *ter*, párr. 1.º		art. 209, apt. 2, párr. 1.º
art. 8, apt. 2 *ter*, párr. 2.º		art. 209, apt. 2, párr. 2.º
art. 18 *bis*, apts. 1 y 2		art. 209, apts. 3 y 4
art. 20, párr. 2.º		art. 209, apt. 5
art. 40, apt. 1 *bis*, párr. 1.º		art. 209, apt. 6
art. 40, apt. 3 *bis*		art. 209, apt. 7
art. 48, apt. 3		art. 209, apt. 8
art. 104, apt. 3, párr. 3.º		art. 209, apt. 9
art. 127 *quinques*, apt. 1		art. 209, apt. 10
art. 111 *quater*		art. 210
art. 8, apt. 2 *ter*		art. 211, apt. 1

art. 20, párr. 2.º		art. 211, apt. 2
art. 40, apt. 1 *bis*		art. 211, apt. 3
art. 40, apt. 3 *bis*		art. 211, apt. 4
art. 126 *quater*		art. 211, apt. 5
art. 127 *quinques*		art. 211, apt. 9
art. 127 *quater*		art. 212
art. 120		art. 213
art. 121, apt. 1		art. 214, apt. 1
art. 121, apt. 2, párr. 1.º		art. 214, apt. 2
art. 121, apt. 3, párr. 1.º		art. 214, apt. 3
art. 121, apt. 4		art. 214, apt. 4
art. 121 *bis*		art. 215
art. 8, apt. 3, letras a) a c)		anexo I, puntos 1, 2 y 3
art. 8, apt. 3, letras d) a i)		anexo I, puntos 6 a 12
art. 8, apt. 3, letras i *bis*) a m)		anexo I, puntos 14 a 20
art. 9		anexo I, punto 22
anexo I		anexo II
art. 49, apt. 2		anexo IV, punto 1
art. 49, apt. 2		anexo IV, punto 4
art. 49, apt. 3, párr. 1.º		anexo IV, punto 5
art. 50, apt. 1		anexo IV, punto 6
art. 50, apt. 2, párr. 1.º		anexo IV, punto 7
art. 54		art. 65; anexo V
art. 11		anexo VI
art. 59		anexo VII, puntos 1 a 7