COMISION DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS

Bruselas, 28.06.1999
COM(1999)315 final

99/0134 (COD)

Propuesta de

DIRECTIVA DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO

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

(versión codificada)

(presentada por la Comisión)

EXPOSICIÓN DE MOTIVOS

1. En el contexto de "La Europa de los ciudadanos", la Comisión concede gran importancia a la simplificación y claridad del Derecho comunitario, que de esta forma resulta más accesible y comprensible para el ciudadano, abriéndole nuevas posibilidades y reconociéndole derechos específicos que puede invocar.

   Pero este objetivo no podrá lograrse mientras siga existiendo una cantidad excesiva de disposiciones que hayan sufrido diversas modificaciones, a menudo esenciales, y que se encuentren dispersas entre el acto originario y los actos de modificación posteriores.
   Por tanto, es precisa una labor de investigación y comparación de numerosos actos con el fin de determinar las disposiciones en vigor.

   Así pues, la claridad y transparencia del Derecho comunitario dependen también de la codificación y de la normativa que a menudo se modifica.

2. Por Decisión de 1 de abril de 1987 la Comisión dió instrucciones a sus servicios de que procedieran a la codificación constitutiva de los actos jurídicos, como máximo trás su décima modificación, subrayando que se trata de una medida mínima, ya que en aras de la claridad y de la correcta comprensión de la legislación comunitaria, los servicios deberán esforzarse en efectuar, a la mayor brevedad, una codificación de los textos de su competencia.

3. Las conclusiones de la Presidencia del Consejo Europeo de Edimburgo, en diciembre de 1992, confirmaron estas exigencias, subrayando la importancia de la codificación constitutiva u oficial, que proporciona una seguridad jurídica en cuanto al derecho aplicable en un momento determinado a propósito de una cuestión determinada.

   Dicha codificación debe llevarse a cabo respetando íntegramente el proceso legislativo comunitario normal.

   En la medida en que, con ocasión de la codificación constitutiva u oficial, ninguna modificación sustantiva puede ser introducida en los actos objeto de dicho procedimiento, el Parlamento Europeo, el Consejo y la Comisión convinieron, mediante un acuerdo interinstitucional de 20 de diciembre de 1994, en un método de trabajo acelerado para la rápida aprobación de los actos codificados.

4. La presente propuesta de codificación[1] de las directivas 65/65/CEE, de 26 de enero de 1965, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre medicamentos; 75/318/CEE del Consejo, de 20 de mayo de 1975 relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre normas y protocolos analíticos, 75/319/CEE del Consejo de 20 de mayo de 1975 relativa a la aproximación de disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidaes farmacéuticas; 89/342/CEE del Consejo de 3 de mayo de 1989 por la que amplía el ámbito de aplicación de las Directivas 65/65/CEE y 75/319/CEE y por la que se adoptan disposiciones complementarias sobre medicamentos inmunológicos consistentes en vacunas, toxinas, sueros y alergenos; 89/343/CEE del Consejo de 3 de mayo de 1989 que se amplía el ámbito de aplicación de las Directivas 65/65/CEE y 75/319/CEE y por la que se adoptan disposiciones complementarias sobre radiofármacos; 89/381/CEEde 14 de junio de 1989 por la que se amplía el ámbito de aplicación de las Directivas 65/65/CEE y 75/319/CEE relativas a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas y por la que se adoptan disposiciones especiales sobre los medicamentos derivados de la sangre y del plasma humanos; 92/25/CEE del Consejo de 31 de marzo de 1992 relativa a la distribución al por mayor de los medicamentos para uso humano; 92/26/CEE del Consejo de 31 de marzo de 1992 relativa a la clasificación para su dispensación de los medicamentos de uso humano; 92/27/CEE del Consejo de 31 de marzo de 1992 relativa al etiquetado y al prospecto de los medicamentos de uso humano; 92/28/CEE del Consejo de 31 de marzo de 1992 relativa a la publicidad de los medicamentos para uso humano; y 92/73/CEE del Consejo de 22 de septiembre de 1992 por la que se amplía el ámbito de aplicación de las Directivas 65/65/CEE y 75/319/CEE relativas a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre medicamentos y por la que se adoptan disposiciones complementarias para los medicamentos homeopáticos, elaborada por la DG III en colaboración con el Servicio Jurídico, va dirigida a realizar este tipo de codificación: la nueva Directiva reemplazará a los que son objeto de la operación de codificación[2], se ajustará en su totalidad a la sustancia de los textos codificados y se limitará, por tanto, a reagruparlos realizando en ellos únicamente las modificaciones formales requeridas por la propia operación de codificación.

4*bis*. Se ha de señalar que ha parecido oportuno aprovechar la ocasión de la codificación de las Directivas antes citadas para llamar la atención al hecho de que desde la adopción de la última Directiva citada en el punto 4 la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos ha sido establecida por el Reglamento (CEE) nº 2309/93, de 22 de julio de 1993.

   Además, hay que señalar que la presente propuesta de codificación sobre medicamentos para uso humano ha sido elaborada en paralelo con la propuesta de codificación de las directivas sobre medicamentos veterinarios.

---

(1) Consignada en el programa legislativo para 1997.
(2) Parte B del Anexo III de la presente propuesta.

5. La presente propuesta de codificación se ha elaborado sobre la base de los textos de los actos publicados en el *Diario Oficial de las Comunidades Europeas*, en todas las lenguas oficiales. Se ha mantenido la antigua numeración de los artículos para facilitar la lectura, indicándose al margen; la nueva numeración se encuentra sobre el texto de los artículos; estas dos numeraciones vuelven a aparecer en un cuadro de correspondencias que figura en el anexo VI, de la Directiva codificada.

Proposición de

DIRECTIVA DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO

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

EL PARLAMENTO EUROPEO Y EL CONSEJO DE LA UNIÓN EUROPEA,

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

Vista la propuesta de la Comisión,

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

De conformidad con el procedimiento contemplado en el artículo 251 del Tratado[2],

1) Considerando que la Directiva 65/65/CEE del Consejo de 26 de Enero de 1965 relativa a la aproximación de disposiciones legales, reglamentarias y administrativas, sobre medicamentos[3]; La Directiva 75/318/CEE del Consejo, de 20 de mayo de 1975 relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre normas y protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos en materia de pruebas de medicamentos[4]; la segunda Directiva 75/319/CEE del Consejo de 20 de mayo de 1975 relativa a la aproximación de disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas[5]; la Directiva 89/342/CEE del Consejo de 3 de mayo de 1989 por la que amplía el ámbito de aplicación de las Directivas 65/65/CEE y 75/319/CEE y por la que se adoptan disposiciones complementarias sobre medicamentos inmunológicos consistentes en vacunas, toxinas, sueros y alergenos[6]; Directiva 89/343/CEE del Consejo de 3 de mayo de 1989 por

1 DO C

2

3 DO 22, de 9.2.1965, p. 369. Directiva cuya última modificación la constituye la Directiva 93/39/CEE (DO L 214, de 24.8.1993, p. 22)

4 DO L 147, de 9.6.1975, p. 1. Directiva cuya última modificación la constituye la Directiva 93/39/CEE.

5 DO L 147, de 9.6.1975, p. 13. Directiva cuya última modificación la constituye la Directiva 93/39/CEE.

6 DO L 142, de 25.5.1989, p. 14.

	la que se amplía el ámbito de aplicación de las Directivas 65/65/CEE y 75/319/CEE y por la que se adoptan disposiciones complementarias sobre radiofármacos .(89/343/CEE)[1]; la Directiva del Consejo 89/381/CEEde 14 de junio de 1989 por la que se amplía el ámbito de aplicación de las Directivas 65/65/CEE y 75/319/CEE relativas a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas y por la que se adoptan disposiciones especiales sobre los medicamentos derivados de la sangre y del plasma humanos[2]; la Directiva 92/25/CEE del Consejo de 31 de marzo de 1992 relativa a la distribución al por mayor de los medicamentos para uso humano[3]; la Directiva 92/26/CEE del Consejo de 31 de marzo de 1992 relativa a la clasificación para su dispensación de los medicamentos de uso humano[4]; la Directiva 92/27/CEE del Consejo de 31 de marzo de 1992 relativa al etiquetado y al prospecto de los medicamentos de uso humano[5]; la Directiva 92/28/CEE del Consejo de 31 de marzo de 1992 relativa a la publicidad de los medicamentos para uso humano[6]; la Directiva 92/73/CEE del Consejo de 22 de septiembre de 1992 por la que se amplía el ámbito de aplicación de las Directivas 65/65/CEE y 75/319/CEE relativas a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre medicamentos y por la que se adoptan disposiciones complementarias para los medicamentos homeopáticos[7], han sido modificadas en diversas ocasiones y de forma sustancial; que conviene, en aras de una mayor racionalidad y claridad, proceder a la codificación de dichas Directivas reagrupándolas en un texto único;		
2)	Considerando que toda regulación en materia de producción, distribución o utilización de los medicamentos debe tener por objetivo esencial la salvaguardia de la salud pública;	1.	89/341/CEE (adaptado)
3)	Considerando, no obstante, que los medios que se utilicen para la consecución de este objetivo no deben obstaculizar el desarrollo de la industria farmacéutica ni los intercambios de medicamentos en el seno de la Comunidad;	2.	65/65/CEE (adaptado)

1 DO L 142, de 25.5.1989, p. 16.
2 DO L 181, de 28.6.198, p. 44.
3 DO L 113, de 30.4.1992, p. 1.
4 DO L 113, de 30.4.1992, p. 5.
5 DO L 113, de 30.4.1992, p. 8.
6 DO L 113, de 30.4.1992, p. 13.
7 DO L 297, de 10.13.1992, p. 8.

4)	Considerando que las disparidades que presentan determinadas disposiciones nacionales y, en particular, las disposiciones referentes a los medicamentos, con exclusión de las sustancias o combinaciones de sustancias que sean alimentos, alimentos destinados a los animales o productos de higiene, obstaculizan los intercambios de medicamentos en el seno de la Comunidad y que, por esta razón, repercuten directamente en el funcionamiento del Mercado Interior;	3.	65/65/CEE (adaptado)
5)	Considerando que es importante , en consecuencia, suprimir estos obstáculos, y que para alcanzar este objetivo es necesario proceder a una aproximación de las disposiciones correspondientes;	4.	65/65/CEE
6)	Considerando que, con objeto de reducir las disparidades que subsisten es importante, por una parte, determinar las reglas relativas al control de los medicamentos y por otra, precisar las funciones que incumben a las autoridades competentes de los Estados miembros, con miras a asegurar el respeto a las disposiciones legales;	2.	75/319/CEE (adaptado)
7)	Considerando que los conceptos de nocividad y de efecto terapéutico sólo pueden entenderse en su relación recíproca y que su significación relativa está en función del desarrollo de la ciencia y del uso al que se destine el medicamento; que los documentos e informes que se adjunten a la solicitud de autorización de comercialización deberán demostrar que el beneficio vinculado a la eficacia supera a los riesgos potenciales;	7.	75/318/CEE (adaptado)
8)	Considerando que el establecimiento de normas y protocolos para la realización de pruebas con los medicamentos constituirá un medio eficaz para el control de las mismas y, por consiguiente, para la protección de la salud pública, y facilitará la circulación de los medicamentos en la medida en que fijen normas comunes para la realización de la formación de expedientes y la instrucción de solicitudes;	3.	75/318/CEE (adaptado)
9)	Considerando que la experiencia demuestra que conviene concretar aún más los casos en que, con vistas a la autorización de un medicamento esencialmente similar a un medicamento autorizado, sea innecesario facilitar los resultados de las pruebas toxicológicas, farmacológicas, o clínicas, sin dejar de velar por que no se desfavorezca a las empresas innovadoras;	2.	87/21/CEE (adaptado)

10)	Considerando no obstante que a la repetición sin imperiosa necesidad de las pruebas en personas o animales se oponen consideraciones de orden público;	4.	87/21/CEE
11)	Considerando que la adopción de idénticas normas y protocolos por los Estados miembros permitirá a las autoridades competentes pronunciarse sobre la base de pruebas uniformes y en función de criterios comunes, contribuyendo consecuentemente a evitar posibles divergencias en la apreciación;	4.	75/318/CEE
12)	Considerando que, con la excepción de los medicamentos sujetos al procedimiento centralizado de autorización de la Comunidad, establecido por el Reglamento (CEE) nº 2309/93 del Consejo, de 22 de julio de 1993, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y supervisión de medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos[1], las autorizaciones de comercialización otorgadas por la autoridad competente de un Estado miembro han de ser aceptadas, por las autoridades competentes de los demás Estados miembros, a no ser que existan motivos graves para suponer que la autorización del medicamento puede presentar un riesgo para la salud pública; que, en caso de discrepancias entre Estados miembros acerca de la calidad, seguridad o eficacia de un medicamento, el Comité de Especialidades Farmacéuticas adjunto a la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos deberá llevar a cabo a nivel comunitario una evaluación científica de la cuestión que conduzca a una decisión única sobre los puntos litigiosos, vinculante para los Estados miembros interesados; que tal decisión debe adoptarse siguiendo un procedimiento rápido que garantice una estrecha colaboración entre la Comisión y los Estados miembros;	4.	93/39/CEE (adaptado)
13)	Considerando que con este fin conviene crear un Comité de especialidades farmacéuticas dependiente de la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos establecida por el Reglamento (CEE) nº 2309/93 anteriormente citado;	4.	75/319/CEE (adaptado)
14)	Considerando que la presente Directiva constituye una etapa importante en la realización del objetivo de la libre circulación de los medicamentos; que, aún así pueden resular necesarias nuevas medidas con el objeto de lograr este fin, teniendo en cuenta la experiencia adquirida, particularmente en el seno de dicho Comité de Especialidades Farmacéuticas, con objeto de eliminar los obstáculos a la libre circulación que subsisten todavía;	5.	75/319/CEE (adaptado)
15)	Considerando que, para proteger mejor la salud pública y evitar la duplicidad de esfuerzos mientras se estudien las solicitudes de autorización de comercialización de los medicamentos, los Estados miembros deben preparar de forma sistemática informes de evaluación respecto de todos los medicamentos que hayan autorizado, intercambiar dichos informes previa solicitud; que, además, cualquier Estado miembro debe poder suspender el estudio de una solicitud de autorización de comercialización de un medicamento que esté tramitándose en otro Estado miembro con vistas al reconocimiento de la decisión que adopte este último Estado miembro;	5.	93/39/CEE

[1] DO L 214, de 24.8.1993, p. 1, modificado por el Reglamento (CE) nº 149/98 de la Comisión, DO L 88, de 24.3.1998, p. 7.

16)	Considerando que, tras el establecimiento del mercado interior, sólo podrá renunciarse a los controles específicos de la calidad de los medicamentos importados de terceros países cuando la Comunidad haya celebrado los acuerdos pertinentes para asegurarse de que en el país exportador se han llevado a cabo los controles necesarios;	6.	93/39/CEE
17)	Considerando que conviene adoptar disposiciones específicas para los medicamentos inmunológicos, homeopáticos, radiofarmacéuticos, así como para los medicamentos derivados de la sangre y del plasma humanos;	8.	75/319/CEE (adaptado)
18)	Considerando que cualquier norma relativa a los productos radiofarmacéuticos debe tener en cuenta lo dispuesto en la Directiva 84/466/Euratom del Consejo, de 3 de septiembre de 1984, por la que se establecen las medidas fundamentales relativas a la protección radiológica de las personas sometidas a exámenes y tratamientos médicos[1], que también hay que tener en cuenta la Directiva 80/836/Euratom del Consejo, de 15 de julio de 1980, por la que se modifican las directivas que establecen las normas básicas relativas a la protección sanitaria de la población y de los trabajadores contra los peligros que resultan de las radiaciones ionizantes[2] cuyo objetivo es evitar la exposición de trabajadores o pacientes a radiaciones ionizantes de nivel excesivo o innecesariamente elevado y, en particular, la letra c) de su artículo 5, que exige un régimen de autorización previa para la adición de sustancias radiactivas en la producción y fabricación de los medicamentos y para la importación de dichos medicamentos;	7.	89/343/CEE (adaptado)
19)	Considerando que la Comunidad apoya plenamente los esfuerzos del Consejo de Europa por fomentar la donación de sangre y de plasma de forma voluntaria y no retribuida para ir hacia la autosuficiencia en el abastecimiento de productos derivados de la sangre en toda la Comunidad y para garantizar el respeto de los principios éticos en el comercio de sustancias terapéuticas de origen humano;	5.	89/381/CEE
20)	Considerando que la normativa elaborada para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos derivados de sangre o plasma humanos debe aplicarse de la misma forma tanto en los establecimientos públicos como en los privados, así como a la sangre importada de países terceros;	6.	89/381/CEE
21)	Considerando que, dadas las especiales características de los medicamentos homeopáticos, como son la débil concentración de principios activos y las dificultades para aplicarles la metodología estadística convencional sobre ensayos clínicos, parece conveniente establecer un procedimiento de registro simplificado especial para los medicamentos homeopáticos que se comercialicen sin una indicación terapéutica y en una forma farmacéutica y dosificación que no presenten riesgo alguno para el paciente;	10.	92/73/CEE
22)	Considerando que los medicamentos antroposóficos descritos en una farmacopea oficial y preparados según un método homeopático pueden asimilarse, a efectos de registro y de autorización de comercialización, a los medicamentos homeopáticos;	4.	92/73/CEE

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

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

23)	Considerando que es prioritario indicar muy claramente a quienes utilizan medicamentos homeopáticos el carácter homeopático de los mismos y ofrecerles garantías suficientes en cuanto a su calidad y su inocuidad; ,	8.	92/73/CEE
24)	Considerando que las normas referentes a la fabricación, al control y a las inspecciones de los medicamentos homeopáticos deben ser armonizadas, a fin de permitir la circulación en toda la Comunidad de medicamentos seguros y de buena calidad;	9.	92/73/CEE
25)	Considerando que, en el caso de los medicamentos homeopáticos que se comercialicen con indicación terapéutica o en una presentación que pudiera originar riesgos, con respecto al efecto terapéutico esperado, deberán aplicarse las normas habituales para la autorización de comercialización de los medicamentos; que, en particular, a los Estados miembros en los que exista una tradición homeopática se les debe permitir la aplicación de normas específicas para evaluar los resultados de los ensayos tendentes a demostrar la seguridad y la eficacia de dichos medicamentos, siempre que tales normas sean notificadas a la Comisión;	11.	92/73/CEE
26)	Considerando que , a fin de facilitar la circulación de los medicamentos y de evitar que los controles efectuados en un Estado miembro se efectúen de nuevo en otro Estado miembro, conviene determinar las condiciones mínimas de fabricación y de importación de medicamentos procedentes de terceros países y la concesión de las autorizaciones relativas a éstas;	6.	75/319/CEE (adaptado)
27)	Considerando que interesa que en los Estados miembros, la vigilancia y el control de la fabricación de los medicamentos estén garantizados por una persona que responda a unas condiciones mínimas de capacitación profesional;	7.	75/319/CEE (adaptado)
28)	Considerando que el fabricante, antes de que se le pueda conceder autorización para comercializar un medicamento inmunológico o de un medicamento derivado de sangre o plasma humanos, debe demostrar su capacidad de garantizar de manera continua la conformidad de los lotes; por lo que respecta a los medicamentos derivados de sangre o plasma humanos, debe además demostrar su capacidad de garantizar, en la medida que el estado de la técnica lo permita, la ausencia de contaminación viral específica;	5 + 7	89/342/CEE (adaptado) 89/381/CEE (adaptado)

29)	Considerando que es preciso armonizar las condiciones en las que se dispensan los medicamentos al público;	3.	92/26/CEE (adaptado)
30)	Considerando, a tal efecto, que toda persona que se desplaza por la Comunidad tiene derecho a llevar consigo una cantidad razonable de medicamentos obtenidos lícitamente para su uso personal; que también debe ser posible que una persona establecida en un Estado miembro reciba desde otro Estado miembro una cantidad razonable de medicamentos destinados a su uso personal;	4.	92/26/CEE adaptado
31)	Considerando, por otra parte, que en virtud del Reglamento (CEE) nº 2309/93, algunos medicamentos son objeto de una autorización comunitaria de comercialización; que, en estas condiciones, es conveniente establecer el régimen jurídico del despacho de los medicamentos cubiertos por una autorización comunitaria de comercialización; que, en consecuencia, conviene fijar los criterios en que se basarán las decisiones comunitarias que se adopten;	5.	92/26/CEE (adaptado)
32)	Considerando que conviene, pues, en una primera fase, armonizar los principios de base aplicables a la clasificación relativa al despacho de medicamentos en la Comunidad o en el Estado miembro interesado, inspirándose en los principios ya establecidos en la materia por el Consejo de Europa y en los trabajos de armonización realizados en el marco de las Naciones Unidas en relación con los estupefacientes y los psicotropos;	6.	92/26/CEE
33)	Considerando que las disposiciones referidas a la clasificación en materia de dispensación de medicamentos no afectan a los regímenes nacionales de seguridad social relativas al reembolso o al pago de los medicamentos sujetos a receta médica;	7.	92/26/CEE (adaptado)
34)	Considerando que muchas operaciones de distribución al por mayor de medicamentos para uso humano pueden abarcar simultáneamente varios Estados miembros;	2.	92/25/CEE (adaptado)
35)	Considerando que procede controlar el conjunto de la cadena de distribución de medicamentos, desde su fabricación o su importación en la Comunidad hasta su despacho al público, de forma que quede garantizado que los medicamentos se conservan, transportan y manipulan en condiciones adecuadas; que las disposiciones que conviene adoptar con este objetivo facilitarán considerablemente la retirada del mercado de productos defectuosos y permitirán luchar más eficazmente contra las imitaciones fraudulentas;	3.	92/25/CEE

36)	Considerando que cualquier persona que participe en la distribución al por mayor de medicamentos debe ser titular de una autorización específica; que, no obstante, conviene dispensar de dicha autorización a los farmacéuticos y personas habilitadas a despachar medicamentos al público y que se limiten a esta actividad; que, sin embargo, para controlar el conjunto de la cadena de distribución de medicamentos, es necesario que los farmacéuticos y personas facultadas para dispensar medicamentos al público conserven registros en los que se indiquen los movimientos de entrada;	4.	92/25/CEE (adaptado)
37)	Considerando que la autorización debe someterse a ciertos requisitos esenciales, cuyo cumplimiento debe verificar el Estado miembro interesado; que cada Estado miembro debe reconocer las autorizaciones concedidas por los demás Estados miembros;	5.	92/25/CEE
38)	Considerando que determinados Estados miembros imponen a los mayoristas que suministran medicamentos a los farmacéuticos y a las personas autorizadas a dispensar medicamentos al público determinadas obligaciones de servicio público; que dichos Estados miembros deben poder seguir imponiendo dichas obligaciones a los mayoristas establecidos en su territorio; que, asimismo, deben poder aplicarlas a los mayoristas de los demás Estados miembros siempre que no impongan ninguna obligación más estricta que las que imponen a sus propios mayoristas y que puedan considerarse justificadas por razones de protección de la salud pública y proporcionadas al objetivo relativo a dicha protección;	6.	92/25/CEE
39)	Considerando que es conveniente precisar las normas a las que debe ajustarse el etiquetado y la redacción del prospecto;	2 + 3	92/27/CEE (adaptado)
40)	Considerando que las disposiciones relativas a la información a los pacientes deben garantizar un nivel elevado de protección de los consumidores, para permitir el uso correcto de los medicamentos a partir de una información completa y comprensible;	5.	92/27/CEE
41)	Considerando que la comercialización de los medicamentos cuyo etiquetado y cuyo prospecto estén realizados con arreglo a lo dispuesto en la presente Directiva no debe prohibirse ni obstaculizarse por motivos relacionados con el etiquetado o el prospecto;	6.	92/27/CEE
42)	Considerando que la presente Directiva se entiende sin perjuicio de la aplicación de las medidas adoptadas en virtud de la Directiva 84/450/CEE del Consejo[1], de 10 de septiembre de 1984, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros en materia de publicidad engañosa;	1.	92/28/CEE (adaptado)

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

43)	Considerando que todos los Estados miembros han adoptado, además, medidas específicas relativas a la publicidad de los medicamentos; que entre dichas medidas existen disparidades; que estas disparidades influyen en el funcionamiento del mercado interior, por el hecho de que la publicidad que se difunde en un Estado miembro puede producir efectos en los demás Estados miembros;	2.	92/28/CEE (adaptado)
44)	Considerando que la Directiva 89/552/CEE del Consejo, de 3 de octubre de 1989, sobre la coordinación de determinadas disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros relativas al ejercicio de actividades de radiodifusión televisiva[1], prohíbe la publicidad televisada de medicamentos disponibles únicamente por prescripción facultativa en el Estado miembro del que dependa el organismo de radiodifusión televisiva; que procede generalizar este principio ampliándolo a otros medios de comunicación;	3.	92/28/CEE
45)	Considerando que la publicidad destinada al público de aquellos medicamentos que pueden ser dispensados sin prescripción médica podría afectar a la salud pública, si dicha publicidad fuese excesiva e imprudente; que esta publicidad, cuando esté permitida, debe, por lo tanto, responder a determinados criterios esenciales que conviene definir;	4.	92/28/CEE (adaptado)
46)	Considerando, por otro lado, que debe prohibirse la distribución gratuita de muestras al público practicada con fines de promoción;	5.	92/28/CEE
47)	Considerando que la publicidad de medicamentos destinada a personas facultadas para prescribirlos o dispensarlos contribuye a la información de dichas personas; que, no obstante, conviene establecer para esta información unas condiciones estrictas y un control efectivo, inspirándose, principalmente, en los trabajos realizados en el marco del Consejo de Europa;	6.	92/28/CEE (adaptado)
48)	Considerando que la publicidad de medicamentos debe estar sometida a un control adecuado y eficaz; que, a este respecto, es conveniente inspirarse en los mecanismos de control establecidos por la Directiva 84/450/CEE;	11.	92/28/CEE
49)	Considerando que los visitadores médicos desempeñan un papel importante en la promoción de los medicamentos; que, por este motivo, conviene imponerles determinadas obligaciones, y, en concreto, la obligación de entregar a la persona que visiten un resumen de las características del producto;	7.	92/28/CEE
50)	Considerando que las personas facultadas para prescribir medicamentos deben realizar esta tarea de modo totalmente objetivo y sin hallarse influidos por incitaciones económicas, directas o indirectas;	8.	92/28/CEE
51)	Considerando que conviene poder suministrar muestras gratuitas de medicamentos, respetando determinadas condiciones restrictivas, a las personas facultadas para prescribirlos o dispensarlos, con el fin de que se familiaricen con los nuevos medicamentos y adquieran experiencia respecto a su utilización;	9.	92/28/CEE

1 DO L 298, de 17.10.1989, p. 23. Directiva cuya modificación la constituye la Directiva 97/36/CEE (DO L 202, de 30.7.1997, p. 60).

52)	Considerando que, si bien es importante que las personas facultadas para prescribir o dispensar medicamentos dispongan de fuentes de información neutrales y objetivas sobre los medicamentos disponibles en el mercado, es a los Estados miembros, no obstante, a los que incumbe tomar las medidas oportunas a este fin, en función de su situación particular;	10.	92/28/CEE
53)	Considerando que conviene que cada empresa fabricante o importadora de medicamentos instaure un mecanismo mediante el cual pueda garantizarse que toda la información comunicada respecto a un medicamento se ajusta a las condiciones de uso aprobadas;	12.	92/28/CEE
54)	Considerando que es conveniente reglamentar y mejorar la cooperación y el intercambio de información entre los Estados miembros en relación con el control de los medicamentos y, en particular, el control de sus reacciones adversas en condiciones normales de empleo, por medio de los sistemas nacionales de farmacovigilancia;	7.	93/39/CEE
55)	Considerando que es necesario atribuir a la Comisión la facultad de adoptar cualquier cambio necesario en el Anexo I con el fin de adaptarlo al progreso científico y técnico;	8. + 6. + 6. + 8.	75/318/CEE (adaptado) 89/342/CEE (adaptado) 89/343/CEE (adaptado) 89/381/CEE (adaptado)
56)	considerando que la presente Directiva no debe afectar a las obligaciones de los Estados miembros relativas a los plazos de transposición de las Directivas indicados en la parte B del Anexo II,		
HAN ADOPTADO LA PRESENTE DIRECTIVA			

TÍTULO I
DEFINICIONES

Artículo 1

A efectos de la presente Directiva, se entiende por:

65/65/CEE
artículo 1 puntos 1 a 3
(adaptado)

1. Especialidad farmacéutica:

   Todo medicamento previamente elaborado, comercializado bajo una denominación especial y un determinado acondicionamiento.

2. Medicamento:

   Toda sustancia o combinación de sustancias que se presente como poseedora de propiedades curativas o preventivas con respecto a las enfermedades humanas.

   Se considerarán también medicamentos todas las sustancias o composiciones que puedan administrarse al hombre con el fin de establecer un diagnóstico médico o de restablecer, corregir o modificar las funciones fisiológicas del hombre.

3. Sustancia:

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

   — humano, como:

   la sangre humana y sus productos derivados,

   — animal, como:

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

   — vegetal, como:

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

   — químico, como:

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

4. Medicamento inmunológico:

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

89/342/CEE artículo 1 (adaptado)

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

89/342/CEE art.1 apart.2 segundo guión + 75/319/CEE ANEXO

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

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

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

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

89/342/CEE art. 1 apart.2 primer guión (adaptado)

5. Medicamento homeopático:

todo medicamento obtenido a partir de productos, sustancias o compuestos denominados cepas homeopáticas, con arreglo a un procedimiento de fabricación homeopático descrito en la Farmacopea europea o, en su defecto, en las farmacopeas utilizadas en la actualidad de forma oficial en los Estados miembros.

Un medicamento homeopático podrá igualmente contener varios principios.

92/73/CEE artículo 1 (adaptado)

6. Radiofármaco:

cualquier medicamento que, cuando esté preparado para su uso, contenga uno o más radionucleidos (isótopos radioactivos) que se hayan incluido con algún objetivo médico.

89/343/CEE artículo 1 apart. 2 (adaptado)

7. Generador de radionucleidos:

cualquier sistema que incorpore un radionucleido padre fijo a partir del cual se produzca un radionucleido hijo obtenido por elución o por cualquier otro método y utilizado como parte de una radiofármaco.

8. Equipo reactivo de radionucleidos:

cualquier preparado que deba reconstituirse o combinarse con radionucleidos en el medicamento radiológico final, generalmente, antes de su administración.

9. Precursor de radionucleidos:

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

10.	Medicamentos derivados de sangre o plasma humanos: medicamentos a base de constituyentes sanguíneos preparados industrialmente por centros públicos o privados; dichos medicamentos incluyen, en particular, albúmina, factores de coagulación e inmunoglobulinas de origen humano.	89/381/CEE artículo 1 apart. 1 (adaptado)
11.	Reacciones adversas: cualquier reacción que sea nociva e involuntaria y que tenga lugar a dosis que se apliquen normalmente en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico o la terapia de enfermedades, o para la modificación de funciones fisiológicas.	75/319/CEE artículo 29 ter (modificación resultante de 93/39/CEE artículo 3 punto 3)
12.	Reacciones adversas graves: cualquier reacción adversa que sea mortal, que pueda poner en peligro la vida, que implique una incapacidad o una invalidez o que tenga por consecuencia la hospitalización o la prolongación de la hospitalización.	
13.	Reacciones adversas inesperadas: cualquier reacción adversa que no figure en el resumen de características del producto.	
14.	Reacciones adversas graves e inesperadas: cualquier reacción adversa que sea a la vez grave e inesperada.	
15.	Distribución al por mayor de medicamentos: toda actividad que consista en obtener, conservar, proporcionar o exportar medicamentos, excluido el despacho de medicamentos al público; estas actividades serán realizadas con fabricantes o sus depositarios, importadores, otros distribuidores al por mayor o con los farmacéuticos y personas facultadas, en el Estado miembro de que se trate, para dispensar medicamentos al público.	92/25/CEE artículo 1 apart. 2 (adaptado)
16.	Obligación de servicio público: la obligación de los mayoristas de garantizar permanentemente una provisión de medicamentos suficiente para responder a las necesidades de un territorio geográficamente determinado, así como la entrega del suministro solicitado, en cualquier punto de ese territorio, en plazos muy breves.	
17.	Receta médica: cualquier receta médica extendida por un profesional de la salud facultado a estos efectos.	92/25/CEE artículo 1 apart. 2 segunda frase (adaptado)

18.	Denominación del medicamento: la denominación, que podrá ser un nombre arbitrario o una denominación común o científica acompañada de una marca o del nombre del fabricante; cuando sea un nombre arbitrario, no deberá prestarse a confusión con la denominación común.	92/27/CEE artículo 1 apart. 2
19.	Denominación común: la denominación común internacional recomendada por la Organización Mundial de la Salud o, en su defecto, la denominación común usual.	
20.	Dosis del medicamento: el contenido de substancia activa, expresado en cantidad por unidad de toma, por unidad de volumen o de peso en función de la presentación.	(adaptado)
21.	Acondicionamiento primario: el envase o cualquier otra forma de acondicionamiento que se encuentre en contacto directo con el medicamento.	
22.	Embalaje exterior: el embalaje en que se encuentre el acondicionamiento primario.	
23.	Etiquetado: las menciones que constan en el embalaje exterior o en el acondicionamiento primario.	
24.	Prospecto: la nota informativa para el usuario, que acompaña al medicamento.	
25.	Agencia: la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos establecida por el Reglamento (CEE) n° 2309/93.	75/319/CEE artículo 8 apart. 1 (modificación resultante de 93/39/CEE artículo 3 punto 1) (adaptado)
26.	Riesgo para la salud pública: todo riesgo referido a la calidad, la seguridad y la eficacia del medicamento.	75/319/CEE artículo 10 apart. 1 (modificación resultante de 93/39/CEE artículo 3 punto 1) (adaptado)

TÍTULO II
CAMPO DE APLICACIÓN

Artículo 2

Las disposiciones de la presente Directiva se aplicarán a los medicamentos de uso humano destinados a ser puestos en el mercado por los Estados miembros.	65/65/CEE artículo 2 apart. 1 (modificación resultante de 89/341/CEE artículo 1 punto 3) (adaptado)

Artículo 3

La presente Directiva no se aplicará a:	
1. los medicamentos preparados en una farmacia de acuerdo con una prescripción médica destinada a un enfermo determinado denominada comúnmente fórmula magistral;	65/65/CEE artículo 1 puntos 4 y 5 y artículo 2 apart. 3 1er. guión (modificación resultante de 89/341/CEE artículo 1 puntos 2 y 3) (adaptado)
2. los medicamentos preparados en una farmacia de acuerdo con las indicaciones de una farmacopea, destinados a su dispensación directa a los enfermos a los que abastece dicha farmacia denominada comúnmente fórmula oficinal;	
3. los medicamentos destinados a pruebas de investigación y de desarrollo;	65/65/CEE artículo 2 apart. 3 2º y 3er. guión (modificación resultante de 89/341/CEE artículo 1 punto 3) (adaptado)
4. los productos intermedios destinados a una transformación posterior realizada por un fabricante autorizado;	
5. los radionucleidos en forma de fuentes selladas;	89/343/CEE artículo 1 apart. 1 (adaptado)
6. la sangre completa, al plasma ni a las células sanguíneas de origen humano.	89/381/CEE artículo 1 apart. 2

Artículo 4

1. Ninguna disposición de la presente Directiva dispensa del cumplimiento de la normativa comunitaria sobre protección contra la radiación de personas sometidas a exámenes o tratamientos médicos ni de la normativa comunitaria que establece las normas básicas de seguridad para la protección de la salud pública y de los trabajadores contra los peligros de la radiación ionizante.	89/343/CEE artículo 1 apart. 3

2.	La presente Directiva no afecta a la Decisión 86/346/CEE del Consejo[1].	89/381/CEE artículo 1 apart. 3
3.	Las disposiciones de la presente Directiva no afectarán a las competencias de los Estados miembros, ni en lo que respecta a la fijación de los precios de los medicamentos ni a su inclusión en el ámbito de aplicación de los sistemas nacionales de seguridad social, por motivos sanitarios, económicos y sociales.	65/65/CEE artículo 3 párrafo 2 (modificación resultante de 93/39/CEE artículo 1 punto 1)
4.	La presente Directiva no afectará a la aplicación de las legislaciones nacionales que prohíban o restrinjan la venta, el suministro o el uso de medicamentos con fines contraceptivos o abortivos. Los Estados miembros comunicarán a la Comisión las disposiciones nacionales correspondientes.	65/65/CEE artículo 6 (modificación resultante de 93/39/CEE artículo 1 punto 5)

Artículo 5

Los Estados miembros podrán, de acuerdo con la legislación vigente y con miras a atender necesidades especiales, excluir de las disposiciones de la presente Directiva a los medicamentos que se suministren atendiendo a un encargo leal y no solicitado, elaborados de acuerdo con las especificaciones de un facultativo reconocido y que los destine a sus pacientes particulares bajo su responsabilidad personal directa.	65/65/CEE artículo 2 apart. 4 (modificación resultante de 89/341/CEE artículo 1 punto 3) (adaptado)

1 DO L 207, de 30.7.1986, p. 1.

TÍTULO III
COMERCIALIZACIÓN

Capítulo I
Autorización de comercialización

Artículo 6

No podrá comercializarse ningún medicamento en un Estado miembro a no ser que la autoridad de dicho Estado miembro haya concedido una autorización de comercialización, de conformidad con la presente Directiva, o que se haya concedido una autorización de conformidad con lo dispuesto en el Reglamento (CEE) n° 2309/93.	65/65/CEE artículo 3 párrafo 1 (modificación resultante de 93/39/CEE artículo 1 punto 1) (adaptado).

Artículo 7

Sin embargo no se exigirá autorización para un radiofármaco preparado en el momento de su uso por una persona o una institución que según la legislación nacional estén autorizadas a utilizar estos medicamentos, en un centro asistencial autorizado, exclusivamente a partir de generadores de radionucleidos, equipos reactivos de radionucleidos o precursores de radionucleidos autorizados, con arreglo a las instrucciones del fabricante.	89/343/CEE artículo 1 segunda frase (adaptado)

Artículo 8

1.	Con objeto de lograr la autorización de comercialización de un medicamento no prevista en el procedimiento establecido por el Reglamento (CEE) n° 2309/93, se presentará una solicitud ante la autoridad competente del Estado miembro en cuestión.	65/65/CEE artículo 4 párrafo 1 (adaptado)
2.	La autorización de comercialización sólo puede ser concedida a aquellos solicitantes que se encuentren establecidos en la Comunidad.	65/65/CEE artículo 4 párrafo 2 (modificación resultante de 93/39/CEE artículo 1 punto 2) (adaptado)

3.	La solicitud irá acompañada de los siguientes datos y documentos presentados, con arreglo al Anexo I:	65/65/CEE artículo 4 párrafo 3 puntos 1 al 5 (modificación resultante de 89/341/CEE artículo 1 punto 1) (adaptado)
a)	nombre o razón social y domicilio o sede social del solicitante y, en su caso, del fabricante;	
b)	denominación del medicamento;	
c)	composición cualitativa y cuantitativa de todos los componentes del medicamento, de acuerdo con la terminología ordinaria, excluyendo las fórmulas químicas empíricas, y con la denominación común internacional recomendada por la Organización Mundial de la Salud, cuando exista tal denominación;	+ 75/318/CEE artículo 1 párrafo 1 (adaptado)
d)	descripción del modo de fabricación;	
e)	indicaciones terapéuticas, contraindicaciones y reacciones adversas;	
f)	posología, forma farmacéutica, modo y vía de administración y período o plazo de validez previsto;	65/65/CEE artículo 4 párrafo 3 punto 6
g)	si ha lugar, las razones por las cuales han de tomarse medidas de precaución o de seguridad al almacenar el medicamento, al administrarlo a los pacientes y al eliminar los productos residuales, junto con la indicación de cualquier riesgo potencial que presente el medicamento para el medio ambiente;	(modificación resultante de 93/39/CEE artículo 1 punto 3) (adaptado)
h)	descripción de los métodos de control utilizados por el fabricante (análisis cualitativo y cuantitativo de los componentes y del producto acabado, pruebas especiales, por ejemplo, pruebas de esterilidad, pruebas para la búsqueda de sustancias pirógenas, búsqueda de metales pesados, pruebas de estabilidad, pruebas biológicas y de toxicidad, controles de los productos intermedios de la fabricación);	65/65/CEE artículo 4 párrafo 3 punto 7 (modificación resultante de 75/319/CEE artículo 35) (adaptado)
i)	resultado de las pruebas: — fisioquímicas, biológicas o microbiológicas; — toxicológicas y farmacológicas; — clínicas;	65/65/CEE artículo 4 párrafo 3 punto 8.1 (modificación resultante de 87/21/CEE artículo 1 punto 1)

j)	un resumen de las características del producto, conforme al artículo 11, una o varias muestras o maquetas del modelo-venta del medicamento así como el prospecto;	65/65/CEE artículo 4 párrafo 3 punto 9 (modificaciónes resultantes de 83/750/CEE artículo 1 punto 1 c) y de 89/341/CEE artículo 1 punto 1) (adaptado)
k)	un documento del que se desprenda que el fabricante está autorizado en su país para fabricar medicamentos;	65/65/CEE artículo 4 párrafo 3 punto 10 (modificación resultante de 89/341/CEE artículo 1 punto 1)
l)	una copia de la autorización de comercialización obtenida para el medicamento en otro Estado miembro o en un tercer país, junto con la lista de los Estados miembros en los que se esté estudiando una solicitud de autorización presentada de conformidad con la presente Directiva, una copia del resumen de las características del producto propuesto por el solicitante en virtud del artículo 11 o aprobado por las autoridades competentes del Estado miembro en virtud del artículo 21, y una copia del prospecto propuesto con arreglo al artículo 59 o aprobado por la autoridad competente del Estado miembro de conformidad con el artículo 61; los detalles de cualquier decisión de denegación de autorización, tanto en la Comunidad como en un país tercero, y los motivos de tal decisión. Esta información deberá actualizarse regularmente.	65/65/CEE artículo 4 párrafo 3 punto 11 (modificación resultante de 93/39/CEE artículo 1 punto 3) (adaptado)

Artículo 9

Además de los requisitos establecidos en el artículo 8 y en el apartado 1 del artículo 10, las solicitudes de autorización de comercialización de un generador de radionucleidos incluirán también la información y las características siguientes:	89/343/CEE artículo 3 (adaptado)
— una descripción general del sistema junto con una descripción detallada de los componentes del mismo que puedan afectar a la composición o calidad del preparado nucleido hijo;	
— características cualitativas y cuantitativas del eluido o sublimado.	

Artículo 10

1. No obstante lo dispuesto en el punto i) del apartado 3 del artículo 8, y sin perjuicio del derecho relativo a la protección de la propiedad industrial y comercial:

65/65/CEE
artículo 4 párrafo 3
punto 8
(modificación resultante de 87/21/CEE artículo 1 punto 1 y de 89/341/CEE artículo 1 punto 1)
(adaptado)

a) El solicitante no tendrá obligación de facilitar los resultados de las pruebas toxicológicas y farmacológicas o los de las pruebas clínicas, si puede demostrar:

i) que el medicamento es esencialmente similar a algún medicamento autorizado en el país para el que se curse la solicitud y que el titular de la autorización de la comercialización del medicamento original consiente en que, para el estudio de la solicitud de que se trate, se haga uso de la documentación toxicológica, farmacológica y clínica que obra en el expediente del medicamento original;

ii) o bien, que el componente o los componentes del medicamento tienen una utilización médica claramente establecida y presentan una eficacia reconocida así como un nivel aceptable de seguridad, junto con una bibliografía científica detallada;

iii) bien que el medicamento es esencialmente similar a algún otro medicamento autorizado en la Comunidad, según las disposiciones comunitarias vigentes, desde hace seis años como mínimo y comercializado en el Estado miembro para el que se curse la solicitud; el citado período se elevará a diez años cuando se trate de medicamentos de alta tecnología autorizados de acuerdo con el procedimiento establecido por el apartado 5 del artículo 2 de la Directiva 87/22/CEE del Consejo[1]; además, los Estados miembros podrán igualmente ampliar el citado período a diez años, mediante una decisión única que cubra todos los medicamentos comercializados en sus respectivos territorios, cuando estimen que así lo exigen las necesidades de la salud pública. Los Estados miembros podrán suspender la aplicación del período de seis años una vez pasada la fecha del agotamiento de la patente que ampare el medicamento original.

Sin embargo, en los casos en que el medicamento esté destinado a una utilización terapéutica diferente o deba administrarse por vías diferentes o con dosificación diferente con respecto a los otros medicamentos comercializados, deberán facilitarse los resultados de las pruebas toxicológicas, farmacológicas y clínicas apropiadas.

1 DO L 15, de 17.1.1987, p. 38, derogado por la Directiva 93/41/CEE (DO L 214, de 24.8.1993, p. 40).

b)	Por lo que se refiere a las especialidades nuevas que contengan componentes conocidos, que no hayan sido combinados todavía con fines terapéuticos, deberán facilitarse los resultados de las pruebas toxicológicas, farmacológicas y clínicas relativas a la combinación, sin necesidad de facilitar la documentación relativa a cada componente individual.	65/65/CEE artículo 4 párrafo 3 punto 8 párrafo 2 (modificación resultante de 87/21/CEE artículo 1 punto 1 y de 89/341/CEE artículo 1 punto 1) (adaptado)
2.	El Anexo I se aplicará por analogía, cuando se presente una bibliografía científica detallada en virtud de la letra a), punto ii) del apartado 1	75/318/CEE artículo 1 párrafo 2 (adaptado)

Artículo 11

El resumen de las características del producto recogerá las informaciones siguientes:		65/65/CEE artículo 4 bis puntos 1 a 6.4 (modificación resultante de 83/570/CEE artículo 1 punto 2 y de 89/341/CEE artículo 1 punto 1) (adaptado)
1.	denominación de la especialidad;	
2.	composición cualitativa y cuantitativa en sustancias activas y en componentes del excipiente cuyo conocimiento sea necesario para una buena administración del medicamento; se emplearán las denominaciones comunes o las denominaciones químicas;	
3.	forma farmacéutica;	
4.	propiedades farmacológicas y, en la medida en que dichas informaciones sean útiles para la utilización terapéutica, elementos de farmacocinética;	
5.	informaciones clínicas:	
5.1.	informaciones terapéuticas,	
5.2.	contraindicaciones,	
5.3.	reacciones adversas (frecuencia y gravedad),	
5.4.	precauciones particulares de empleo, y para los medicamentos inmunológicos, deberán tomarse precauciones especiales por parte de las personas que manipulan el medicamento inmunológico y lo administran a los pacientes, y, en su caso, el paciente deberá tomar precauciones,	89/342/CEE artículo 3 (adaptado)
5.5.	utilización en caso de embarazo y lactancia,	65/65/CEE artículo 4 bis puntos 5.5 a 6.4 (modificación resultante de 83/570/CEE artículo 1 punto 2 y de 89/341/CEE artículo 1 punto 1) (adaptado)
5.6.	interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción,	
5.7.	posología y modo de administración para adultos y, en la medida en que ello sea necesario, para niños,	
5.8.	sobredosis (síntomas, socorros de urgencia, antídotos),	
5.9.	advertencias especiales,	
5.10.	efectos sobre la capacidad de conducir y de usar máquinas;	

6.	informaciones farmacéuticas:	65/65/CEE artículo 4 bis puntos 5.5 a 6.4 (modificación resultante de 83/570/CEE artículo 1 punto 2 y de 89/341/CEE artículo 1 punto 1) (adaptado)
6.1.	incompatibilidades mayores,	
6.2.	duración, si fuera necesario tras la reconstitución del medicamento o cuando el acondicionamiento primario sea abierto por primera vez,	
6.3.	precauciones particulares de conservación,	
6.4.	naturaleza y contenido del acondicionamiento primario,	
6.5.	precauciones especiales para eliminar medicamentos no utilizados o en su caso, residuos derivados de dichos medicamentos;	65/65/CEE artículo 4 bis punto 6.6 (modificación resultante de 89/341/CEE artículo 1 punto 4) (adaptado)
7.	nombre o razón social y domicilio o sede social del titular de la autorización de comercialización;	65/65/CEE artículo 4 bis punto 6.5 (modificación resultante de 87/570/CEE artículo 1 punto 2) (adaptado)
8.	para los radiofármacos, explicación detallada completa de la dosimetría interna de la radiación;	89/343/CEE artículo 4 (adoptado)
9.	para los radiofármacos, instrucciones detalladas suplementarias para la preparación extemporánea y el control de calidad de esta preparación y, en su caso, tiempo máximo de almacenamiento durante el cual, cualquier preparado intermedio, como un eluido, o el radiofármaco listo para su empleo cumplan las especificaciones previstas.	

Artículo 12

1. Los Estados miembros adoptarán todas las disposiciones adecuadas para que los documentos e informes enumerados en las letras h) e i) del apartado 3 del artículo 8 y en el apartado 1 del artículo 10 sean establecidos por expertos que reúnan las cualificaciones técnicas o profesionales necesarias, antes de ser presentados a las autoridades competentes. Estos documentos e informes serán firmados por dichos expertos.

75/319/CEE artículo 1 (adaptado)

2. Según sus cualificaciones, la función de tales expertos será:

75/319/CEE artículo 2 (adaptado)

a) efectuar los trabajos relacionados con su disciplina (análisis, farmacología y ciencias experimentales análogas, clínica) y describir objetivamente los resultados obtenidos (cuantitativos y cualitativos);

b) describir las comprobaciones que hayan realizado con arreglo al anexo I así como el de dictaminar especialmente:

— en el caso del analista, si el medicamento guarda conformidad con la composición declarada, proporcionando para ello todas las justificaciones pertinentes en relación con los métodos de control que utilizará el fabricante,

— en el caso del farmacólogo o en el del especialista de análoga competencia experimental, cuál es la toxicidad del medicamento y cuáles son sus propiedades farmacológicas comprobadas,

— en el caso del clínico, si ha podido encontrar en las personas tratadas con el medicamento los efectos correspondientes a los informes aportados por el solicitante en aplicación de los artículos 8 y 10 y, si el producto medicamento se tolera bien, qué posología aconseja y cuáles son las eventuales contraindicaciones y reacciones adversas;

c) justificar el recurso eventual a la bibliografía científica mencionada en el punto ii), letra a), apartado 1 del artículo 10.

3. Los informes detallados de los expertos formarán parte del expediente que el demandante presente a las autoridades competentes.

Capítulo 2
Disposiciones particulares aplicables a los medicamentos homeopáticos

Artículo 13

1. Los Estados miembros velarán para que los medicamentos homeopáticos que se fabriquen y comercialicen en la Comunidad se registren o autoricen con arreglo a lo dispuesto en los artículos 14, 15 y 16. Cada Estado miembro tendrá debidamente en cuenta los registros o las autorizaciones ya expedidos por otro Estado miembro.

2. Un Estado miembro podrá abstenerse de establecer un procedimiento de registro simplificado especial de los medicamentos homeopáticos a que se refiere el artículo 14. El Estado miembro informará de ello a la Comisión. Dicho Estado miembro deberá permitir, en tal caso, la utilización en su territorio de los medicamentos registrados por otros Estados miembros con arreglo a los artículos 14 y 15.

92/73/CEE
artículo 6 aparts. 1 y 2
(adaptado)

Artículo 14

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

   — vía de administración oral o externa;

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

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

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

4. Los criterios y las normas de procedimiento previstos en el apartado 4 del artículo 4 y en los artículos 17, 18, 22 al 26, 112, 116 y 127 serán de aplicación por analogía al procedimiento de registro simplificado especial de los medicamentos homeopáticos, con excepción de la prueba del efecto terapéutico.

92/73/CEE
artículo 7 aparts. 1 y 4
(adaptado)

3. La prueba del efecto terapéutico no será necesaria para los medicamentos homeopáticos registrados con arreglo al apartado 1 del presente artículo, o, en su caso, admitidos según el apartado 2 del artículo 13.

92/73/CEE artículo 4 párrafo 2 (adaptado)

Artículo 15

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

92/73/CEE artículo 8 (adaptado)

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

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

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

— autorización para fabricar los medicamentos en cuestión;

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

— una o varias muestras o maquetas del modelo de venta al público de los medicamentos que vayan a registrarse;

— información sobre la estabilidad del medicamento.

Artículo 16

1. Los medicamentos homeopáticos distintos de los contemplados en el apartado 1 del artículo 14, se autorizarán con arreglo al artículo 8, al apartado 1 del artículo 10 y al artículo 11 del presente Título.

92/73/CEE artículo 9 (adaptado)

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

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

Capítulo 3
Procedimiento relativo a la autorización de comercialización

Artículo 17

1. Los Estados miembros adoptarán todas las medidas adecuadas para garantizar que el procedimiento para conceder una autorización de comercialización de un medicamento se haya efectuado dentro de los doscientos diez días siguientes a la presentación de una solicitud válida.

2. Si un Estado miembro tuviere conocimiento de que en otro Estado miembro se está estudiando de forma efectiva una solicitud de autorización de un medicamento podrá dejar en suspenso el estudio detallado de la solicitud a la espera del informe de evaluación preparado por el otro Estado miembro de conformidad con el apartado 4 del artículo 21.

El Estado miembro interesado informará al otro Estado miembro y al solicitante acerca de su decisión de dejar en suspenso el examen minucioso de dicha solicitud. Tan pronto como haya terminado el examen de la solicitud y haya tomado una decisión, el otro Estado miembro enviará una copia de su informe de evaluación al Estado miembro interesado.

65/65/CEE
artículo 7
(modificación resultante de 93/39/CEE
artículo 1 punto 6)
(adaptado)

Artículo 18

Si se informare a un Estado miembro, de conformidad con lo dispuesto en la letra l) del apartado 3 del artículo 8, de que otro Estado miembro ha autorizado un medicamento para el que se ha solicitado una autorización en el Estado miembro interesado, dicho Estado miembro solicitará sin demora a las autoridades del Estado miembro que hubiere concedido la autorización que le envíen el informe de evaluación a que se refiere el apartado 4 del artículo 21.

Dentro de los 90 días siguientes a la recepción del informe de evaluación, el Estado miembro interesado deberá reconocer la decisión del primer Estado miembro y el resumen de las características del medicamento que éste hubiera aprobado o, si considera que existen motivos para suponer que la autorización del medicamento de que se trate puede constituir un riesgo para la salud pública, aplicar los procedimientos contemplados en los artículos 29 a 34.

65/65/CEE
artículo 7 bis
(modificación resultante de 93/39/CEE
artículo 1 punto 7)
(adptado)

Artículo 19

Para instruir la solicitud presentada en virtud del artículo 8 y del apartado 1 del artículo 10, la autoridad competente de los Estados miembros:	75/319/CEE artículo 4 letra a) (adaptado)
1. deberá verificar la conformidad del expediente presentado con el artículo 8 y el apartado 1 del artículo 10 y examinará si reúne las condiciones de concesión de la autorización de comercialización;	
2. podrá someter el medicamento, sus materias primas y de ser necesario, sus productos intermedios u otros componentes, al control de un laboratorio estatal o de un laboratorio designado a este efecto y se asegura de que son satisfactorios los métodos de control utilizados por el fabricante y descritos en la documentación de la solicitud, con arreglo a la letra h) del apartado 3 del artículo 8;	75/319/CEE artículo 4 letra b) (modificación resultante de 89/341/CEE artículo 3 punto 1) (adaptado)
3. podrá, en su caso, exigir del solicitante que complete el expediente en lo referente a los elementos mencionados en el apartado 3 del artículo 8 y en el apartado 1 del artículo 10. Cuando la autoridad competente haga uso de esta facultad, los plazos previstos en el artículo 17 quedarán suspendidos hasta que se proporcionen los datos complementarios requeridos. Asimismo, dichos plazos quedarán suspendidos durante el tiempo concedido, en su caso, al solicitante para que se explique oralmente o por escrito.	75/319/CEE artículo 4 letra c) (adaptado)

Artículo 20

Los Estados miembros adoptarán todas las disposiciones adecuadas a fin de que: | 75/319/CEE artículo 5 (adaptado)

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

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

Artículo 21

1. Cuando se conceda una autorización de comercialización, la autoridad competente del Estado miembro interesado comunicará al titular de la comercialización del medicamento que aprueba el resumen de las características del producto. | 65/65/CEE artículo 4 ter (modificación resultante de 93/39/CEE artículo 1 punto 4) (adaptado)

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

3. La autoridad competente enviará a la Agencia una notificación de la autorización o una copia de ésta, junto con el resumen de las características del producto.

4. La autoridad competente elaborará un informe de evaluación y comentarios sobre el expediente, por lo que se refiere a los resultados de los ensayos analíticos, farmacotoxicológicos y clínicos del medicamento de que se trate. El informe de evaluación se actualizará cuando se disponga de nuevos datos que sean importantes para la evaluación de la calidad, la seguridad y la eficacia del medicamento.

Artículo 22

En circunstancias excepcionales y previa consulta al solicitante, podrá concederse una autorización supeditada a determinadas obligaciones específicas en relación con: — la realización de estudios complementarios tras la concesión de la autorización, — la comunicación de reacciones adversas al medicamento. Estas decisiones excepcionales sólo podrán tomarse por razones objetivas y verificables y deberán basarse en uno de los motivos mencionados en la secciùon G de la cuarta Parte del Anexo I.	65/65/CEE artículo 10 apart. 2 (modificación resultante de 93/39/CEE artículo 1 punto 9)

Artículo 23

Tras la concesión de una autorización, el titular de la autorización de la comercialización deberá tener en cuenta, por lo que respecta a los métodos de fabricación y de control previstos en las letras d) y h) del apartado 3 del artículo 8, los avances científicos y técnicos e introducir las modificaciones necesarias para que el medicamento sea fabricado y controlado según métodos científicos generalmente aceptados. Dichas modificaciones deberán ser sometidas a la aprobación de la autoridad competente del Estado miembro interesado.	65/65/CEE artículo 9 bis (modificación resultante de 93/39/CEE artículo 1 punto 8) (adaptado)

Artículo 24

La autorización será válida durante cinco años y podrá renovarse por períodos de cinco años, previa solicitud del titular presentada al menos tres meses antes de la fecha de expiración y previo examen por la autoridad competente de un informe que incluya en particular el estado de la farmacovigilancia y las demás informaciones pertinentes para la vigilancia del medicamento.	65/65/CEE artículo 10 apart. 1 (modificación resultante de 93/39/CEE artículo 1 punto 9)

Artículo 25

La autorización no afectará a la responsabilidad civil o penal del fabricante y, en su caso, del titular.	65/65/CEE artículo 9 (adaptado)

Artículo 26

Se denegará la autorización cuando de la comprobación de los datos y documentos enumerados en el artículo 8 y en el apartado 1 del artículo 10, se desprenda que:	65/65/CEE artículo 5 (modificación resultante de 89/341/CEE artículo 1 punto 1) (adaptado)
a) el medicamento es nocivo en sus condiciones normales de empleo, o	
b) que el medicamento no tiene efecto terapéutico alguno o éste no ha sido suficientemente justificado por el solicitante, o	
c) el medicamento no tiene la composición cualitativa y cuantitativa declarada.	
Se denegará asimismo la autorización cuando la documentación y los datos que se hubieran presentado como fundamento de la solicitud no se ajusten a lo dispuesto en el artículo 8 y en el apartado 1 del artículo 10.	

Capítulo 4
Reconocimiento mutuo de autorizaciones

Artículo 27

1. Para facilitar la adopción, por parte de los Estados miembros, de decisiones comunes sobre la autorización de medicamentos, basándose en criterios científicos de calidad, seguridad y eficacia, y conseguir así la libre circulación de medicamentos en la Comunidad, se crea un Comité de especialidades farmacéuticas, denominado en lo sucesivo «el Comité». El Comité estará adscrito a la Agencia.

75/319/CEE
artículo 8
(modificación resultante de 93/39/CEE
artículo 3 punto 1)
(adaptado)

2. Además de las otras funciones que le confiera el Derecho comunitario, el Comité tendrá por misión examinar los asuntos relativos a la concesión, modificación, suspensión o retirada de la autorización de comercialización que se hayan presentado de acuerdo con lo dispuesto en la presente Directiva.

3. El Comité establecerá su propio reglamento interno.

Artículo 28

1. Antes de presentar una solicitud de reconocimiento de una autorización de comercialización, el titular de la autorización informará al Estado miembro que haya concedido la autorización en la que se base la solicitud, (en lo sucesivo Estado miembro de referencia) de que se presentará una solicitud con arreglo a la presente Directiva, y le notificará todas las adiciones efectuadas en el expediente inicial; dicho Estado miembro podrá pedir al solicitante toda la información y todos los documentos necesarios para poder comprobar si los expedientes presentados son idénticos.

   Además, el titular de la autorización solicitará al Estado miembro de referencia que elabore un informe de evaluación sobre el medicamento en cuestión o, si fuere necesario, que actualice el informe de evaluación, si éste existe. Dicho Estado miembro elaborará el informe de evaluación o lo actualizará en un plazo de 90 días a partir de la recepción de la solicitud.

   En el momento en que se presente la solicitud de conformidad con el apartado 2, el Estado miembro de referencia transmitirá el informe de evaluación al Estado miembro o los Estados miembros afectados por la solicitud.

75/319/CEE
artículo 9 apart. 3
(modificación resultante de 93/39/CEE
artículo 3 punto 1)
(adaptado)

2. Para que se pueda aceptar en uno o varios Estados miembros una autorización de comercialización expedida por un Estado miembro de conformidad con lo dispuesto en el presente Capítulo, el titular de dicha autorización presentará una solicitud ante las autoridades competentes del Estado miembro o Estados miembros interesados acompañando la información y datos a que se refieren el artículo 8, el apartado 1 del artículo 10 y el artículo 11. El titular deberá acreditar que el expediente es idéntico al aceptado por el Estado miembro de referencia que le concedió la autorización, o señalar las adiciones o modificaciones que pueda contener. En ese caso, deberá certificar que el resumen de las características del producto que él mismo propone, de conformidad con el artículo 11, es idéntico al aceptado por el Estado miembro de referencia que le concedió la autorización de conformidad con el artículo 21. También deberá certificar que todos los expedientes presentados dentro de este procedimiento son idénticos.

75/319/CEE
artículo 9 apart. 1
(modificación resultante de 93/39/CEE
artículo 3 punto 1)
(adaptado)

3.	El titular de la autorización de comercialización comunicará a la Agencia la solicitud, le informará de los Estados miembros interesados, así como de las fechas de presentación de las solicitudes, y le enviará una copia de la autorización concedida por el Estado miembro de referencia. Deberá enviar también a la Agencia copias de cualquier otra autorización de comercialización concedida por los demás Estados miembros para ese mismo medicamento, y tendrá que indicar si una solicitud de autorización es ya objeto de examen en un Estado miembro.	75/319/CEE artículo 9 apart. 2 (modificación resultante de 93/39/CEE artículo 3 punto 1) (adaptado)
4.	Excepto en el supuesto excepcional previsto en el apartado 1 del artículo 29, cada Estado miembro aceptará la primera autorización de comercialización concedida por el Estado miembro de referencia dentro de los 90 días siguientes a la recepción de la solicitud. Informará de ello al Estado miembro de referencia que concedió la primera autorización, a los demás Estados miembros a los que concierna la solicitud, a la Agencia y al titular de la autorización de comercialización.	75/319/CEE artículo 9 apart. 4 (modificación resultante de 93/39/CEE artículo 3 punto 1) (adaptado)
	Artículo 29	
1.	Si un Estado miembro considera que existen motivos para pensar que la autorización de comercialización del medicamento puede presentar un riesgo para la salud pública, informará de ello sin demora al solicitante, al Estado miembro de referencia, a los demás Estados miembros implicados en la solicitud y a la Agencia. El Estado miembro expondrá minuciosamente sus motivos e indicará las medidas que pueden resultar necesarias para corregir las insuficiencias de la solicitud.	75/319/CEE artículo 10 (modificación resultante de 93/39/CEE artículo 3 punto 1) (adaptado)
2.	Todos los Estados miembros interesados procurarán llegar a un acuerdo sobre las medidas que deben adoptarse con respecto a la solicitud. Ofrecerán al solicitante la posibilidad de exponer su punto de vista oralmente o por escrito. No obstante, si, en el plazo mencionado en el apartado 4 del artículo 28, los Estados miembros no hubieren llegado a un acuerdo, someterán sin demora el asunto a la Agencia para que se aplique el procedimiento establecido en el artículo 32.	
3.	Dentro del plazo previsto en el apartado 4 del artículo 28, los Estados miembros interesados proporcionarán al Comité una declaración pormenorizada de las cuestiones sobre las que no pudieron alcanzar un acuerdo y los motivos de su desacuerdo. Se facilitará al solicitante una copia de esta información.	
4.	En cuanto el solicitante haya sido informado de que se ha recurrido al Comité, le enviará sin demora una copia de la información y documentos mencionados en el apartado 2 del artículo 28.	

Artículo 30

Cuando un medicamento haya sido objeto de varias solicitudes de comercialización presentadas de conformidad con el artículo 8, el apartado 1 del artículo 10 y el artículo 11, y los Estados miembros hayan adoptado decisiones discrepantes en relación con la autorización, o con la suspensión de ésta o su retirada, cualquier Estado miembro, la Comisión o el titular de la autorización de comercialización podrán recurrir al Comité para que se aplique el procedimiento establecido en el artículo 32.	75/319/CEE artículo 11 (modificación resultante de 93/39/CEE artículo 3 punto 1) (adaptado)
El Estado miembro interesado, el titular de la autorización de comercialización o la Comisión deberán identificar con claridad el asunto que se somete a la consideración del Comité y, si fuere necesario, informarán de ello al titular.	
Los Estados miembros y el titular de la autorización de comercialización enviarán al Comité toda la información disponible sobre el asunto.	

Artículo 31

En casos específicos en los que estén en juego los intereses de la Comunidad, los Estados miembros, la Comisión, el solicitante o el titular de la autorización podrán recurrir al Comité para que se aplique el procedimiento establecido en el artículo 32 antes de que se adopte una decisión acerca de una solicitud de autorización de comercialización, o acerca de la suspensión o revocación de una autorización, o de cualquier otra modificación necesaria de los términos en que esté formulada una autorización de comercialización, especialmente para tener en cuenta la información recogida de acuerdo con lo dispuesto en el Título IX.	75/319/CEE artículo 12 (modificación resultante de 93/39/CEE artículo 3 punto 1) (adaptado)
El Estado miembro interesado o la Comisión deberán identificar con claridad la cuestión que se somete a la consideración del Comité e informarán de ello al titular de la autorización de comercialización.	
Los Estados miembros y el titular de la autorización de comercialización del medicamento enviarán al Comité toda la información disponible sobre la cuestión.	

Artículo 32

1. Cuando se recurra al procedimiento descrito en este artículo, el Comité deliberará y emitirá un dictamen motivado en un plazo de noventa días a partir de la fecha en que le fue sometida la cuestión.

   No obstante, en los casos presentados al Comité con arreglo a los artículos 30 y 31, este plazo podrá prorrogarse 90 días.

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

2. Para examinar la cuestión, el Comité podrá designar como ponente a uno de sus miembros. Podrá también nombrar expertos independientes para que le asesoren en temas específicos. Al nombrar a los expertos, el Comité definirá sus funciones y fijará una fecha límite para la realización de estas funciones.

3. En los casos a que se refieren los artículos 29 y 30, el Comité, antes de emitir su dictamen, ofrecerá al titular de la autorización de comercialización la posibilidad de presentar alegaciones orales o escritas.

   En el caso a que se refiere el artículo 31, se podrá solicitar al titular de la autorización de comercialización que presente alegaciones orales o escritas.

   Si lo considera conveniente, el Comité podrá invitar a cualquier otra persona a que le proporcione información sobre la materia.

   El Comité podrá dejar en suspenso la fecha límite mencionada en el apartado 1 para que el titular de la autorización de la comercialización pueda preparar sus alegaciones.

75/319/CEE
artículo 13
(modificación resultante de 93/39/CEE
artículo 3 punto 1)
(adaptado)

4. La Agencia informará sin demora al titular de la autorización de comercialización cuando del dictamen del Comité resulte que:

— la solicitud no cumple los criterios de autorización, o

— debe modificarse el resumen de las características del producto propuesto por el solicitante con arreglo al artículo 11, o

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

— debe suspenderse, modificarse o retirarse una autorización de comercialización,

En un plazo de quince días a partir de la recepción del dictamen, el titular podrá notificar por escrito a la Agencia su intención de recurrir. En tal caso, transmitirá a ésta detalladamente, en un plazo de sesenta días a partir de la recepción del dictamen, los motivos de su recurso. En un plazo de sesenta días a partir de la recepción de los motivos del recurso, el Comité decidirá si debe revisar su dictamen y adjuntará al informe de evaluación mencionado en el apartado 5 las conclusiones sobre el recurso.

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

En caso de que el dictamen sea favorable a la concesión de una autorización de comercialización, se adjuntarán al dictamen los siguientes documentos:

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

b) en su caso, las condiciones en las que la autorización debe concederse con arreglo al apartado 4.

75/319/CEE
artículo 13
(modificación resultante de 93/39/CEE
artículo 3 punto 1)
(adaptado)

Artículo 33

En un plazo de 30 días a partir de la recepción del dictamen, la Comisión preparará un proyecto de decisión respecto de la solicitud, teniendo en cuenta el Derecho comunitario.

En el caso de un proyecto de decisión que prevea la concesión de una autorización de comercialización, se adjuntarán los documentos mencionados en las letras a) y b) del apartado 5 del artículo 32.

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

El proyecto de decisión se enviará a los Estados miembros y al solicitante.

75/319/CEE artículo 14 apart. 1 (modificación resultante de 93/39/CEE artículo 3 punto 1)

Artículo 34

1. La decisión definitiva sobre la solicitud se adoptará con arreglo al procedimiento establecido en el artículo 124.

75/319/CEE artículo 14 apart. 2 (modificación resultante de 93/39/CEE artículo 3 punto 1)

2. Las normas de procedimiento del Comité permanente creado en el artículo 120 se modificarán para tener en cuenta las tareas que le corresponden de conformidad con el presente Capítulo.

   En dichas modificaciones se incluirá lo siguiente:

   — salvo en los casos contemplados en el párrafo tercero del artículo 33, el dictamen del Comité permanente se facilitará por escrito;

   — cada Estado miembro contará con 28 días como mínimo para enviar a la Comisión observaciones por escrito sobre el proyecto de decisión;

   — cada Estado miembro podrá solicitar por escrito que el proyecto de decisión sea debatido por el Comité permanente, pormenorizando sus motivos.

   En el caso de que, a juicio de la Comisión, las observaciones por escrito de un Estado miembro planteen nuevas cuestiones importantes de índole científica o técnica que no se hayan abordado en el dictamen de la Agencia, el presidente interrumpirá el procedimiento y devolverá la solicitud a la Agencia para un nuevo examen.

   La Comisión adoptará las medidas necesarias para la aplicación de este apartado, de conformidad con el procedimiento previsto en el artículo 122.

75/319/CEE artículo 14 apart. 3 (modificación resultante de 93/39/CEE artículo 3 punto 1)

3. Toda decisión adoptada de conformidad con el apartado 1 deberá enviarse a los Estados miembros a quienes concierna el asunto y ser comunicada al titular de la autorización de comercialización. Los Estados miembros autorizarán o retirarán la autorización de comercialización o introducirán en la autorización las modificaciones que sean necesarias para ajustarse a la decisión dentro de los 30 días siguientes a la notificación de ésta. Informarán de ello a la Comisión y a la Agencia.

75/319/CEE artículo 14 apart. 4 (modificación resultante de 93/39/CEE artículo 3 punto 1) (adaptado)

Artículo 35

1.	Toda solicitud presentada por el titular de la autorización de comercialización para modificar una autorización de comercialización concedida según lo dispuesto en el presente capítulo deberá presentarse a todos los Estados miembros que hubieren autorizado previamente el medicamento de que se trate. La Comisión, previa consulta a la Agencia, adoptará las disposiciones adecuadas para el examen de las modificaciones introducidas en los términos de una autorización de comercialización. Estas disposiciones comprenderán un sistema de notificación o procedimientos administrativos relativos a las modificaciones de importancia menor y definirán con precisión el concepto de "modificación de importancia menor". La Comisión adoptará dichas disposiciones por medio de un reglamento de aplicación, con arreglo al procedimiento contemplado en el artículo 122.	75/319/CEE artículo 15 (modificación resultante de 93/39/CEE artículo 3 punto 1) (adaptado)
2.	Los procedimientos establecidos en los artículos 32, 33 y 34 se aplicarán mutatis mutandis a las modificaciones de las autorizaciones de comercialización.	

Artículo 36

1.	Cuando un Estado miembro considere que la modificación de los términos de una autorización de comercialización concedida según lo dispuesto en el presente capítulo, o su suspensión o retirada, son necesarias para proteger la salud pública, someterá sin demora el asunto a la Agencia para que se apliquen los procedimientos establecidos en los artículos 32, 33 y 34.	75/319/CEE artículo 15 bis (modificación resultante de 93/39/CEE artículo 3 punto 1) (adaptado)
2.	Sin perjuicio de las disposiciones del artículo 31, en casos excepcionales, cuando sea indispensable una acción urgente para proteger la salud pública, y hasta que se tome una decisión definitiva, el Estado miembro podrá suspender la comercialización y la utilización en su territorio del medicamento de que se trate. A más tardar el día hábil siguiente, dicho Estado informará a la Comisión y a los demás Estados miembros de los motivos de dicha medida.	

Artículo 37

Los artículos 35 y 36 se aplicarán por analogía a los medicamentos autorizados por los Estados miembros previo dictamen del Comité emitido según lo dispuesto en el artículo 4 de la Directiva 87/22/CEE antes del 1 de enero de 1995.	75/319/CEE artículo 15 ter (modificación resultante de 93/39/CEE artículo 3 punto 1)

Artículo 38

1. La Agencia publicará un informe anual sobre el funcionamiento de los procedimientos descritos en el presente capítulo que remitirá para información al Parlamento Europeo y al Consejo. 2. Antes del 1 de enero de 2001, la Comisión publicará un informe detallado sobre la aplicación de los procedimientos establecidos en el presente capítulo y propondrá las modificaciones que sean necesarias para mejorar dichos procedimientos. El Consejo, en las condiciones previstas en el Tratado, decidirá sobre la propuesta de la Comisión en un plazo de un año a partir de su presentación	75/319/CEE artículo 15 quater (modificación resultante de 93/39/CEE artículo 3 punto 1)

Artículo 39

Las disposiciones de los artículos 27 al 34 no se aplicarán a los medicamentos homeopáticos mencionados en al apartado 2 del artículo 16.	75/319/CEE artículo 14 apart. 5 (modificación resultante de 93/39/CEE artículo 3 punto 1) (adaptado)

TÍTULO IV
FABRICACIÓN E IMPORTACIÓN

Artículo 40

1.	Los Estados miembros tomarán todas las disposiciones útiles para que la fabricación de medicamentos en su territorio se supedite a la posesión de una autorización. Esta autorización de fabricación será necesaria incluso si el medicamento se fabricare para su exportación.	75/319/CEE artículo 16 apart. 1 (modificación resultante de 89/341/CEE artículo 3 punto 3) (adaptado)
2.	La autorización mencionada en el apartado 1 se exigirá tanto para la fabricación total o parcial como para las operaciones de división, de acondicionamiento o de presentación. No obstante, esta autorización no se exigirá en el caso de las preparaciones, divisiones y cambios de acondicionamiento o de presentación, en la medida en que estas operaciones fueran realizadas, únicamente con vistas a su despacho al por menor, por farmacéuticos en un laboratorio o por otras personas legalmente autorizadas en los Estados miembros para efectuar dichas operaciones.	75/319/CEE artículo 16 aparts. 2 y 3 (adaptado)
3.	La autorización mencionada en el apartado 1 se exigirá igualmente para las importaciones de medicamentos procedentes de terceros países en un Estado miembro; con este fin, el presente título y el apartado 1 del artículo 118 se aplicarán a tales importaciones de la misma manera en que se aplican a la fabricación.	

Artículo 41

Para obtener la autorización de fabricación, el solicitante deberá satisfacer, al menos, las exigencias siguientes:		75/319/CEE artículo 17 (adaptado)
a)	especificar los medicamentos y las formas farmacéuticas que se vayan a fabricar o importar, así como el lugar de su fabricación y/o de su control;	
b)	disponer, para su fabricación o importación, de locales, equipo técnico y posibilidades de control apropiadas y suficientes, que respondan a las exigencias legales que el Estado miembro interesado prevea, tanto desde el punto de vista de la fabricación y del control, como de la conservación de los medicamentos, en la observancia de las disposiciones del artículo 20;	
c)	disponer al menos de una persona cualificada en el sentido del artículo 48.	
El solicitante, deberá facilitar en su solicitud los datos justificativos.		

Artículo 42

1. La autoridad competente del Estado miembro sólo concederá la autorización de fabricación después de asegurarse, mediante una investigación realizada por sus agentes, de que la información facilitada en virtud del artículo 41 es exacta.	75/319/CEE artículo 18 (adaptado)
2. La autorización podrá ir acompañada, para garantizar la observancia de las condiciones previstas en el artículo 41, por determinadas obligaciones impuestas, bien en el momento de su otorgamiento, bien, posteriormente, en el de su concesión.	
3. La autorización no se aplicará más que a los locales indicados en la solicitud, así como a los medicamentos y a las formas farmacéuticas indicadas en dicha solicitud.	

Artículo 43

Los Estados miembros adoptarán todas las disposiciones adecuadas para que la duración del procedimiento para el otorgamiento de la autorización de fabricación no exceda un plazo de 90 días, a partir de la fecha de recepción de la solicitud por la autoridad competente.	75/319/CEE artículo 20 apart. 1

Artículo 44

En caso de solicitud de modificación por parte del titular de la autorización de fabricación de uno de los elementos contemplados en el primer párrafo del artículo 41, la duración del procedimiento relativo a esta demanda no rebasará los 30 días. En casos excepcionales, este plazo podrá ser prorrogado hasta 90 días.	75/319/CEE artículo 20 apart. 2

Artículo 45

La autoridad competente del Estado miembro podrá exigir del solicitante información complementaria en lo referente a la información facilitada en aplicación del artículo 41, así como en lo relativo a la persona cualificada contemplada en el artículo 48; cuando la autoridad competente alegara esta facultad, los plazos previstos en los artículos 43 y 44 quedarán interrumpidos hasta que los datos complementarios requeridos hubieran sido facilitados.	75/319/CEE artículo 20 apart. 3 (adaptado)

Artículo 46

El titular de la autorización de fabricación estará obligado, al menos:	75/319/CEE artículo 19 letras a) a e) (adaptado)
a) a disponer del personal que responda a las exigencias legales previstas por el Estado miembro interesado, tanto desde el punto de vista de la fabricación como de los controles;	
b) a no vender los medicamentos autorizados más que de acuerdo con la legislación de los Estados miembros interesados;	
c) a informar previamente a la autoridad competente de toda modificación que deseara aportar a cualquiera de los informes suministrados en aplicación del artículo 41; sin embargo, la autoridad competente será informada sin demora en caso de sustitución imprevista de la persona cualificada mencionada en el artículo 48;	
d) a permitir, en todo momento, el acceso a sus locales a los agentes de la autoridad competente del Estado miembro interesado;	
e) a permitir que la persona cualificada mencionada en el artículo 48 pueda cumplir su misión, en particular poniendo a su disposición todos los medios necesarios;	
f) a respetar los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de los productos farmacéuticos previstos en el Derecho comunitario.	75/319/CEE artículo 19 letra f) (modificación resultante de 89/341/CEE artículo 3 punto 4)

Artículo 47

Los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación para los medicamentos que se contemplan en la letra f) del artículo 46 se adoptarán en forma de Directiva, de conformidad con el artículo 122.	75/319/CEE artículo 19 bis (modificación resultante de 89/341/CEE artículo 3 punto 5) (adaptado)
La Comisión publicará detalladamente las líneas directrices con arreglo a dichos principios y los revisará cuando sea necesario para tener en cuenta los progresos técnicos y científicos.	

Artículo 48

1. Los Estados miembros adoptarán todas las disposiciones adecuadas, para que el titular de la autorización de fabricación disponga de forma permanente y continua, al menos de una persona cualificada que responda a las condiciones previstas en el artículo 49, responsable en particular de la ejecución de las obligaciones especificadas en el artículo 51. — 75/319/CEE artículo 21

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

Artículo 49

1. Los Estados miembros velarán para que la persona cualificada mencionada en el artículo 48 responda a las condiciones mínimas de cualificación previstas en los apartados 2 y 3. — 75/319/CEE artículo 21 (adaptado)

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

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

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

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

75/319/CEE artículo 23 (adaptado)

— física experimental,
— química general e inorgánica,
— química orgánica,
— química analítica,
— química farmacéutica, incluyendo el análisis de medicamentos,
— bioquímica general y aplicada (médica),
— fisiología,
— microbiología,
— farmacología,
— tecnología farmacéutica,
— toxicología,
— farmacognosia (asignatura médica) (estudio de la composición y efectos de las sustancias activas naturales de origen vegetal o animal.)

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

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

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

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

Artículo 50

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

75/319/CEE artículo 24 (adaptado)

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

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

Artículo 51

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

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

   b) en el caso de los medicamentos procedentes de terceros países, cada lote de fabricación importado haya sido objeto, en el Estado miembro importador, de un análisis cualitativo completo, un análisis cuantitativo de al menos todos las sustancias activas y de todas las demás pruebas o verificaciones necesarias para asegurar la calidad de medicamentos en la observancia de las exigencias requeridas para la autorización de comercialización.

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

   75/319/CEE artículo 22 apart. 1 párrafos 1 y 2 (adaptado)

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

   75/319/CEE artículo 22 apart. 1 párrafo 3 (modificación resultante de 93/39/CEE artículo 3 punto 2)

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

   75/319/CEE artículo 22 apart. 2 (adaptado)

Artículo 52

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

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

75/319/CEE artículo 25

Artículo 53

Las disposiciones del presente título se aplicarán a los medicamentos homeopáticos

92/73/CEE artículo 3 (adaptado)

TÍTULO V
ETIQUETADO Y PROSPECTO

Artículo 54

92/27/CEE artículo 2 apart. 1 puntos a) a n) (adaptado)

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

a) la denominación del medicamento, seguida de la denominación común cuando el medicamento no contenga más que una única sustancia activa y su denominación sea un nombre arbitrario; en caso de existir varias presentaciones y/o varias dosificaciones del mismo medicamento, en la denominación del medicamento deberá figurar la forma farmacéutica y/o la dosificación (en caso necesario, lactantes, niños, adultos);

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 contenido en peso, volumen o unidades de toma;

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

e) la forma de administración y, si fuere necesario, la vía de administración;

f) una advertencia especial que indique que el medicamento debe mantenerse fuera del alcance 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 conservación, 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;

k) el nombre y dirección del titular de la autorización de comercialización;

l) el número de autorización de comercialización;

m) el número del lote de fabricación;

n) para los medicamentos de automedicación, la indicación de uso.

Artículo 55

1. Los acondicionamientos primarios distintos de los que se mencionan en los apartados 2 y 3 deberán llevar las indicaciones previstas en los artículos 54 y 62. | 92/27/CEE artículo 3 (adaptado)

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

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

   — nombre del titular de la autorización de comercialización,

   — fecha de caducidad,

   — número del lote de fabricación.

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

   — denominación del medicamento y, si fuere necesario, dosis, vía de administración,

   — forma de administración,

   — fecha de caducidad,

   — número del lote de fabricación,

   — contenido en peso, en volumen o en unidades.

Artículo 56

Las indicaciones previstas en los artículos 54, 55 y 62 deberán ser fácilmente legibles, claramente comprensibles e indelebles. | 92/27/CEE artículo 3 apart. 1

Artículo 57

No obstante lo dispuesto en el artículo 60, los Estados miembros podrán exigir la utilización de determinadas modalidades de etiquetado del medicamento que permitan indicar: | 92/27/CEE artículo 5 apart. 2 (adaptado)

— la identificación del precio del medicamento,

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

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

— la identificación y autenticidad.

Artículo 58

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

92/27/CEE artículo 6 (adaptado)

Artículo 59

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

92/27/CEE artículo 7 apart. 1 (adaptado)

a) para la identificación del medicamento:

— la denominación del medicamento, seguida de la denominación común cuando el medicamento no contenga más que una sola sustancia activa y su denominación sea un nombre arbitrario; cuando para un medicamento existan varias presentaciones farmacéuticas y/o dosificaciones, la presentación farmacéutica y/o la dosificación (en caso necesario, lactantes, niños, adultos) deberán figurar en la denominación del medicamento;

— 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;

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

— la categoría farmacoterapéutica, o el tipo de actividad, en términos fácilmente comprensibles para el usuario;

— nombre y dirección del titular de la autorización de comercialización y del fabricante;

b) indicaciones terapéuticas;

c) enumeración de las informaciones necesarias previas a la toma del medicamento: | 92/27/CEE artículo 7 apart. 1 (adaptado)

— contraindicaciones;

— precauciones de empleo adecuadas;

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

— advertencias especiales.

Esta enumeración deberá:

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

— mencionar, en su caso, los posibles efectos del tratamiento sobre la capacidad para conducir un vehículo o manipular determinadas máquinas;

— incluir una lista de excipientes cuyo conocimiento sea importante para una utilización eficaz y sin riesgos del medicamento y que esté establecida por las directrices publicadas con arreglo a lo dispuesto en el artículo 65;

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

— posología;

— forma y, si fuere necesario, vía de administración;

— frecuencia de administración, precisando, si fuere necesario, el momento en que deba o pueda administrarse el medicamento;

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

— duración del tratamiento, cuando tenga que ser limitada;

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

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

— indicación, si es necesario, del riesgo de síndrome de abstinencia;

e) descripción de reacciones adversas que puedan observarse durante el uso normal del medicamento, y, en su caso, medidas que deban adoptarse; el usuario será invitado expresamente a comunicar a su médico o a su farmacéutico cualquier reacción no querida que no estuviere descrita en el prospecto;

92/27/CEE artículo 7 apart. 1 (adaptado)

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

— una advertencia para no sobrepasar esta fecha;

— si procediere, las precauciones especiales de conservación;

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

g) la fecha de la última revisión del prospecto.

2. No obstante lo dispuesto en la letra b) del apartado 1, la autoridad competente podrá decidir que ciertas indicaciones terapéuticas no figuren en el prospecto, cuando la difusión de esta información pueda implicar graves inconvenientes para el paciente.

92/27/CEE artículo 7 apart. 2 (adaptado)

Artículo 60

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

92/27/CEE artículo 7 apart. 1 y artículo 9 (adaptado)

Artículo 61

1. Al solicitar la autorización para la comercialización, se presentará a las autoridades competentes en materia de autorización de puesta en circulación, una o varias muestras o maquetas del embalaje exterior y del acondicionamiento primario, así como el proyecto de prospecto.

92/27/CEE artículo 10 aparts. 1 a 4 (adaptado)

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

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

4. La circunstancia de que las autoridades competentes no se hayan opuesto a la comercialización del medicamento en aplicación del apartado 2 o a una modificación del etiquetado o del prospecto en aplicación del apartado 3, no afectará a la responsabilidad de Derecho común del fabricante ni, en su caso, del titular de la autorización de comercialización.

Artículo 62

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

92/27/CEE artículo 2 apart. 2 y artículo 7 apart. 3 (adaptado)

Artículo 63

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

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

   92/27/CEE artículo 4 apart. 2 (adaptado)

2. El prospecto deberá estar redactado en términos claros y comprensibles para los usuarios, en la lengua o lenguas oficiales del Estado miembro de comercialización y de manera que resulte fácilmente legible.

   La disposición del párrafo primero no será obstáculo para que el prospecto esté redactado en varias lenguas, siempre que en todas las lenguas utilizadas figure la misma información.

   92/27/CEE artículo 8 (adaptado)

3. Cuando el destino del medicamento no sea el suministro al paciente con fines de automedicación, las autoridades competentes podrán dispensar de la obligación de hacer figurar determinadas indicaciones en las etiquetas y en los prospectos de medicamentos específicos y de redactar el prospecto en la lengua o lenguas oficiales del Estado miembro de comercialización.

   92/27/CEE artículo 10 apart. 5 (adaptado)

Artículo 64

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

92/27/CEE artículo 11 apart. 1 (adaptado)

Artículo 65

De ser necesario, la Comisión publicará directrices especialmente sobre:

92/27/CEE artículo 12 (adaptado)

— la formulación de ciertas advertencias especiales para determinadas categorías de medicamentos;

— las necesidades particulares de información relativas a la automedicación;

— la legibilidad de las indicaciones que figuren en el etiquetado y en el prospecto;

— los métodos de identificación y de autentificación de los medicamentos;

— la lista de los excipientes que deberán figurar en el etiquetado de los medicamentos, así como la forma en que deben indicarse dichos excipientes.

Dichas directrices adoptarán la forma de una Directiva, con arreglo al procedimiento previsto en el artículo 122.

Artículo 66

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

89/343/CEE artículo 5 (adaptado)

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

3. El vial irá etiquetado con la siguiente información:

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

— indicación del lote y fecha de caducidad,

— el símbolo internacional de radiactividad,

— el nombre del fabricante,

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

Artículo 67

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

89/343/CEE artículo 6 apart. 1 (adaptado)

Artículo 68

Los medicamentos homeopáticos deberán identificarse haciendo figurar en su etiquetado la mención de su naturaleza homeopática, en caracteres claros y legibles.	92/73/CEE artículo 2 apart. 2 (adaptado)

Artículo 69

1. En el etiquetado y, en su caso, en el prospecto de los medicamentos contemplados en el apartado 1 del artículo 14, además de la indicación «medicamento homeopático» bien visible, constarán única y obligatoriamente los siguientes datos:	92/73/CEE artículo 7 aparts. 2 y 3 (adaptado)
— la denominación científica de la cepa o cepas, seguida del grado de dilución, empleando los símbolos de la farmacopea utilizada de conformidad con el punto 5 del artículo 1;	
— el nombre y dirección del titular del registro y, en su caso, del fabricante;	
— el modo de administración y, si fuere necesario, la vía de administración;	
— la fecha de caducidad en forma clara (mes y año);	
— la fórmula galénica;	
— el contenido del modelo de venta;	
— las precauciones específicas de conservación, cuando proceda;	
— advertencias especiales si el medicamento así lo exige;	
— el número de lote de fabricación;	
— el número de registro;	
— medicamento homeopático «sin indicaciones terapéuticas aprobadas»;	
— una advertencia que aconseje al utilizador que consulte a un médico si los síntomas persisten durante la utilización del medicamento.	
2. No obstante lo dispuesto en el apartado 1, los Estados miembros podrán exigir la utilización de determinadas modalidades de etiquetado que permitan la indicación:	
— del precio del medicamento;	
— de las condiciones de reembolso por los organismos de la seguridad social.	

TÍTULO VI
CLASIFICACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS

Artículo 70

1. Al autorizar la comercialización de un medicamento, las autoridades competentes especificarán la calsificación del mismo como: — 92/26/CEE artículo 2

   — medicamento sujeto a receta médica,

   — medicamento no sujeto a receta médica.

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

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

   a) medicamentos con receta médica renovable o no renovable,

   b) medicamentos sujetos a receta médica especial,

   c) medicamentos con receta médica restringida, reservados a determinados medios especializados.

Artículo 71

1. Los medicamentos estarán sujetos a receta médica cuando: — 92/26/CEE artículo 3 (adaptado)

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

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

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

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

92/26/CEE artículo 3 (adaptado)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Artículo 72

Los medicamentos no sujetos a receta médica serán los que no respondan a los criterios expuestos en el artículo 71.	92/26/CEE artículo 4

Artículo 73

Las autoridades competentes establecerán la lista de los medicamentos que en su territorio sólo puedan dispensarse con receta médica, con indicación, si fuere necesario, de la categoría de clasificación. Actualizarán dicha lista cada año.	92/26/CEE artículo 5 apart. 1

Artículo 74

Con ocasión de la renovación quinquenal de la autorización de comercialización, o cuando se pongan en conocimiento de las autoridades competentes nuevos elementos científicos, dichas autoridades reexaminarán y, en su caso, modificarán la clasificación de un medicamento, aplicando los criterios establecidos en el artículo 71.	92/26/CEE artículo 5 apart. 2 (adaptado)

Artículo 75

Cada año, los Estados miembros comunicarán a la Comisión y a los demás Estados miembros las modificaciones que hayan introducido en la lista citada en el artículo 73.	92/26/CEE artículo 6 apart. 2

TÍTULO VII
DISTRIBUCIÓN AL POR MAYOR DE MEDICAMENTOS

Artículo 76

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

92/25/CEE artículo 2

Artículo 77

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

92/25/CEE artículo 3

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

(adaptado)

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

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

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

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

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

Artículo 78

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

92/25/CEE artículo 4 apart. 1 (adaptado)

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

Artículo 79

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

92/25/CEE artículo 5

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

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

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

Artículo 80

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

92/25/CEE artículo 6 (adaptado)

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

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

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

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

e) conservar una documentación, en forma de facturas de compras y ventas, en forma informatizada o de cualquier otra forma, que incluya al menos los datos siguientes de toda transacción de entrada y de salida: — 92/25/CEE artículo 6 (adaptado)

— fecha,

— denominación del medicamento,

— cantidad recibida o suministrada,

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

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

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

Artículo 81

En lo que respecta al suministro de medicamentos a los farmacéuticos y personas autorizadas o facultadas para dispensar medicamentos al público, los Estados miembros no impondrán al titular de una autorización de distribución, concedida por otro Estado miembro, ninguna obligación, en especial de servicio público, más estricta que las que impongan a las personas a las que ellos mismos hayan autorizado para ejercer una actividad equivalente. — 92/25/CEE artículo 7 (adaptado)

Además, es conveniente que estas obligaciones estén justificadas, de conformidad con el Tratado, por razones de protección de la salud pública y proporcionada al objetivo relativo a dicha protección.

Artículo 82

Para cualquier suministro de medicamentos a una persona autorizada o facultada para dispensar medicamentos al público en el Estado miembro de que se trate, el mayorista autorizado deberá adjuntar todo documento que permita conocer: — 92/25/CEE artículo 8

— la fecha,

— la denominación y la forma farmacéutica del medicamento,

— la cantidad suministrada,

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

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

Artículo 83

Las disposiciones del presente título se entienden sin perjuicio de los requisitos más estrictos que los Estados miembros exijan para la distribución al por mayor de:	92/25/CEE artículo 9 (adaptado)
— las sustancias narcóticas o psicotrópicas en su territorio;	
— los medicamentos derivados de la sangre;	
— los medicamentos inmunológicos;	
— los medicamentos radiofármacos.	

Artículo 84

La Comisión publicará líneas directrices sobre las prácticas correctas de distribución. Consultará a este respecto al Comité de especialidades farmacéuticas y al Comité farmacéutico establecido por la Decisión 75/320/CEE del Consejo[1].	92/25/CEE artículo 10 (adaptado)

Artículo 85

En casos excepcionales, los Estados miembros podrán autorizar la distribución directa de medicamentos por parte de la industria al público con otros fines distintos a los de promoción.	92/28/CEE artículo 3 apart.6 segunda frase (adaptado)

1 DO L 187, de 9.6.1975, p. 23.

TÍTULO VIII
PUBLICIDAD

Artículo 86

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

92/28/CEE
artículo 1 aparts. 3 y 4

— la publicidad de medicamentos destinada al público;

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

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

— el suministro de muestras;

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

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

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

2. El presente título no contempla:

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

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

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

— la información relativa a la salud humana o a enfermedades de las personas, siempre que no se haga referencia alguna, ni siquiera indirecta, a un medicamento.

Artículo 87

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

92/28/CEE artículo 2 (adaptado)

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

3. La publicidad referente a un medicamento:

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

— no podrá ser engañosa.

Artículo 88

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

92/28/CEE artículo 3 aparts. 1 a 6 primera frase (adaptado)

— que sólo pueden dispensarse por prescripción facultativa, con arreglo al Título VI;

— que contengan sustancias psicotrópicas o estupefacientes, con arreglo a lo definido en los convenios internacionales, como los convenios de las Naciones Unidas de 1961 a 1971;

— que no puedan ser objeto de publicidad destinada al público de acuerdo con lo dispuesto en el párrafo segundo del apartado 2.

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

Los Estados miembros prohibirán la mención, en la publicidad destinada al público, de indicaciones terapéuticas tales como:

— la tuberculosis,

— las enfermedades de transmisión sexual,

— otras enfermedades infecciosas graves,

— el cáncer y otras enfermedades tumorales,

— el insomnio crónico,

— la diabetes y otras enfermedades del metabolismo.

3.	Los Estados miembros podrán prohibir en su territorio la publicidad destinada al público de los medicamentos reembolsables.	92/28/CEE artículo 3 aparts. 1 a 6 primera frase (adaptado)
4.	La prohibición establecida en el apartado 1 no será aplicable a las campañas de vacunación realizadas por la industria y aprobadas por las autoridades competentes de los Estados miembros.	
5.	La prohibición establecida en el apartado 1 se aplicará sin perjuicio de lo dispuesto en el artículo 14 de la Directiva 89/552/CEE.	
6.	Los Estados miembros prohibirán la distribución directa de medicamentos al público cuando ésta se realice con fines de promoción por parte de la industria.	

Artículo 89

1.	Sin perjuicio de lo dispuesto en el artículo 88, cualquier tipo de publicidad de un medicamento que vaya destinada al público deberá:	92/28/CEE artículo 4 (adaptado)
	a) realizarse de manera tal que resulte evidente el carácter publicitario del mensaje y quede claramente especificado que el producto es un medicamento;	
	b) incluir como mínimo:	
	— la denominación del medicamento, así como la denominación común cuando el medicamento contenga una única sustancia activa,	
	— las informaciones indispensables para la utilización correcta del medicamento,	
	— una invitación expresa y claramente visible a leer detenidamente las instrucciones que figurarán en el prospecto o en el embalaje externo, según el caso.	
2.	No obstante lo dispuesto en el apartado 1, los Estados miembros podrán disponer que la publicidad de un medicamento destinada al público incluya solamente la denominación del mismo, cuando su único objetivo sea el de recordar dicha denominación.	

Artículo 90

La publicidad de un medicamento destinada al público no podrá incluir ningún elemento que:	92/28/CEE artículo 5 (adaptado)
a) atribuya a la consulta médica o a la intervención quirúrgica un carácter superfluo, especialmente ofreciendo un diagnóstico o aconsejando un tratamiento por correspondencia;	
b) sugiera que el efecto del medicamento está asegurado, que carece de reacciones adversas o que es superior o igual al de otro tratamiento u otro medicamento;	
c) sugiera que el usuario puede mejorar su salud mediante la utilización del medicamento;	
d) sugiera que la salud del usuario puede verse afectada en caso de no utilización del medicamento; esta prohibición no se aplicará a las campañas de vacunación contempladas en el apartado 4 del artículo 88;	
e) se dirija, exclusiva o principalmente, a niños;	
f) se refiera a una recomendación que hayan formulado científicos, profesionales de la salud o personas que, aunque no sean científicos ni profesionales de la salud, puedan, debido a su notoriedad, incitar al consumo de medicamentos;	
g) equipare el medicamento a un producto alimenticio, a un producto cosmético o a cualquier otro producto de consumo;	
h) sugiera que la seguridad o la eficacia del medicamento se debe a que se trata de una sustancia natural;	
i) pueda inducir, mediante una descripción o representación detallada de la anamnesis, a un falso autodiagnóstico;	
j) se refiera de forma abusiva, alarmante o engañosa a testimonios de curación;	
k) utilice de forma abusiva, alarmante o engañosa, representaciones visuales de las alteraciones del cuerpo humano producidas por enfermedades o lesiones, o de la acción de un medicamento en el cuerpo humano o en partes del mismo;	
l) mencione que el medicamento ha recibido una autorización de comercialización.	

Artículo 91

1. Toda publicidad de un medicamento destinada a personas facultadas para prescribirlo o dispensarlo deberá incluir: — 92/28/CEE artículo 6

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

   — la clasificación del medicamento en materia de dispensación.

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

2. Los Estados miembros podrán establecer que la publicidad de un medicamento destinada a personas facultadas para prescribirlo o dispensarlo pueda, sin perjuicio de lo dispuesto en el apartado 1, incluir solamente la denominación del medicamento, cuando su único objetivo sea el de recordar dicha denominación.

Artículo 92

1. Toda documentación relativa a un medicamento que se comunique en el marco de su promoción ante las personas facultadas para prescribirlo o dispensarlo, deberá incluir al menos las informaciones contempladas en el apartado 1 del artículo 91 y precisar la fecha en la que dicha documentación se haya elaborado o revisado por última vez. — 92/28/CEE artículo 7

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

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

Artículo 93

1. Los visitadores médicos deberán ser formados de manera adecuada por la empresa que les emplee y poseer conocimientos científicos suficientes para dar indicaciones precisas y lo más completas posible sobre los medicamentos que presenten. — 92/28/CEE artículo 8

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

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

Artículo 94

1. Queda prohibido otorgar, ofrecer o prometer a las personas facultadas para prescribir o dispensar medicamentos y en el marco de la promoción de los mismos frente a dichas personas, primas, ventajas pecuniarias o ventajas en especie, con excepción de aquellas que tengan un valor insignificante y que sean irrelevantes para la práctica de la medicina o la farmacia. — 92/28/CEE artículo 9 (adaptado)

2. La hospitalidad ofrecida en el marco de manifestaciones de promoción de los medicamentos deberá ser siempre moderada en su nivel y subordinada al objetivo principal de la reunión; no podrá ser extensible a personas que no sean profesionales de la salud.

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

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

Artículo 95

Las disposiciones del apartado 1 del artículo 94 no supondrán un obstáculo para la hospitalidad ofrecida, directa o indirectamente, en el marco de manifestaciones de carácter exclusivamente profesional y científico; dicha hospitalidad deberá ser siempre moderada en su nivel y subordinada al objetivo principal de la reunión; no podrá ser extensible a personas que no sean profesionales de la salud. — 92/28/CEE artículo 10

Artículo 96

1. En casos excepcionales podrán ofrecerse muestras gratuitas exclusivamente a las personas facultadas para prescribir, y se hará en las condiciones siguientes: — 92/28/CEE artículo 11 (adaptado)

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

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

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

   d) las muestras deberán ser idénticas a la presentación más pequeña del medicamento comercializado;

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

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

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

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

Artículo 97

1. Los Estados miembros velarán por la existencia de medios adecuados y eficaces que permitan controlar la publicidad de los medicamentos. Estos medios, que podrán basarse en un sistema de control previo, deberán incluir en cualquier caso disposiciones con arreglo a las cuales las personas u organizaciones que tengan, según la legislación nacional, un interés legítimo en la prohibición de una publicidad incompatible con el presente título puedan interponer una acción judicial contra esta publicidad, o plantear el caso de dicha publicidad ante un órgano administrativo competente para decidir sobre las reclamaciones o para iniciar las correspondientes diligencias judiciales. — 92/28/CEE artículo 12 aparts. 1 y 2

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

92/28/CEE artículo 12 aparts. 1 y 2 (adaptado)

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

o

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

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

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

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

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

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

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

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

92/28/CEE artículo 12 apart. 4 (adaptado)

Artículo 98

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

92/28/CEE artículo 13 (adaptado)

2. El responsable de la comercialización:

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

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

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

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

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

Artículo 99

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

92/28/CEE artículo 14 (adaptado)

Artículo 100

La publicidad de los medicamentos homeopáticos contemplados en el apartado 2 del artículo 13 y en el apartado 1 del artículo 14 se atendrá a las disposiciones del presente título, salvo el apartado 1 del artículo 87.

92/28/CEE artículo 6 apart. 3

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

Además, cada Estado miembro podrá prohibir en su territorio toda publicidad de los medicamentos homeopáticos contemplados en el apartado 2 del artículo 13 y en el apartado 1 del artículo 14.

TÍTULO IX
FARMACOVIGILANCIA

Artículo 101

Los Estados miembros adoptarán todas las medidas adecuadas para inducir a los médicos y demás profesionales de los servicios sanitarios a informar a la autoridad competente sobre cualquier presunta reacción adversa.

Los Estados miembros podrán obligar a los médicos a cumplir requisitos específicos por lo que respecta a la comunicación de presuntas reacciones adversas graves o inesperadas, especialmente cuando tal comunicación sea exigible para la concesión de una autorización de comercialización.

75/319/CEE
artículo 29 sexto
(modificación resultante de 93/39/CEE
artículo 3 punto 3)

Artículo 102

Para asegurar la adopción de decisiones normativas adecuadas con respecto a los medicamentos autorizados en la Comunidad, teniendo en cuenta la información obtenida sobre reacciones adversas a los medicamentos en condiciones normales de empleo, los Estados miembros establecerán un sistema de farmacovigilancia para reunir información útil para la supervisión de medicamentos, y en particular acerca de las reacciones adversas a los medicamentos en los seres humanos, y para efectuar la evaluación científica de esa información.

Dicha información deberá estar relacionada con los datos relativos al consumo de los medicamentos.

Este sistema tendrá también en cuenta la información relativa al uso incorrecto y al abuso grave del medicamento que se hubieren observado frecuentemente.

75/319/CEE
artículo 29 bis
(modificación resultante de 93/39/CEE
artículo 3 punto 3)

Artículo 103

El titular de la autorización de comercialización de un medicamento tendrá a su disposición, de manera permanente y continua, a una persona adecuadamente cualificada responsable en materia de farmacovigilancia.

Esta persona cualificada será responsable de:

a) crear y mantener un sistema para recopilar y tratar en un único lugar la información sobre todas las presuntas reacciones adversas señaladas al personal de la empresa y a los representantes médicos;

b) preparar y presentar a las autoridades competentes los informes a que se refiere el artículo 104, tal y como estas autoridades lo hayan dispuesto, de conformidad con las orientaciones comunitarias o nacionales pertinentes;

c) asegurar que se dé una respuesta rápida y completa a cualquier solicitud de información adicional de las autoridades competentes necesaria para poder evaluar las ventajas y riesgos de un medicamento, incluida la información relativa al volumen de ventas o de prescripciones del medicamento de que se trate

75/319/CEE
artículo 29 quater
(modificación resultante de 93/39/CEE
artículo 3 punto 3)
(adaptado)

Artículo 104

1. El titular de la autorización de comercialización de un medicamento estará obligado a registrar y a comunicar a la autoridad competente, dentro de los quince días siguientes a su recepción, todas las presuntas reacciones adversas graves que le hayan sido señaladas por profesionales de los servicios sanitarios.

2. El titular de la autorización de comercialización de un medicamento deberá llevar un registro detallado de todas las demás presuntas reacciones adversas que le sean comunicadas por profesionales de los servicios sanitarios.

   A menos que se hayan establecido otros requisitos para la concesión de una autorización, este registro se presentará a la autoridad competente inmediatamente cuando ésta lo solicite o, al menos, cada seis meses durante los dos primeros años siguientes a la autorización y una vez al año durante los tres años siguientes. A partir de ese momento, el registro se presentará a intervalos de cinco años, junto con la solicitud de renovación de la autorización, o bien inmediatamente si así se solicita. El registro deberá acompañarse con una evaluación científica.

75/319/CEE
artículo 29 quinto
(modificación resultante de 93/39/CEE
artículo 3 punto 3)
(adaptado)

Artículo 105

Los Estados miembros velarán por que se comuniquen inmediatamente a la Agencia y al titular de la autorización de comercialización los informes sobre las presuntas reacciones adversas graves, y, en cualquier caso, a más tardar dentro de los quince días siguientes a su notificación.	75/319/CEE artículo 29 séptimo (modificación resultante de 93/39/CEE artículo 3 punto 3) (adaptado)

Artículo 106

Para facilitar el intercambio de información acerca de la farmacovigilancia en la Comunidad, la Comisión elaborará, previa consulta a la Agencia, a los Estados miembros y a las partes interesadas, orientaciones sobre recopilación, comprobación y presentación de informes sobre reacciones adversas. Dichas orientaciones tendrán en cuenta los trabajos de armonización internacional, llevados a cabo en materia de terminología y de clasificación en el ámbito de la farmacovigilancia.	75/319/CEE artículo 29 octavo (modificación resultante de 93/39/CEE artículo 3 punto 3)

Artículo 107

1. Si, como resultado de la evaluación de un informe sobre reacciones adversas, la autoridad competente estuviere considerando la posibilidad de modificar los términos en que esté formulada una autorización de comercialización, o de suspenderla o retirarla, informará inmediatamente de ello a la Agencia y al responsable de la comercialización. 2. En casos de urgencia, la autoridad competente de que se trate podrá suspender la comercialización, siempre que informe de ello a la Agencia, a más tardar, el primer día hábil siguiente.	75/319/CEE artículo 29 noveno (modificación resultante de 93/39/CEE artículo 3 punto 3) (adaptado)

Artículo 108

Cualquier modificación que resulte necesaria para actualizar las disposiciones de los artículos 101 a 107 para tomar en consideración el progreso científico y técnico se adoptará de conformidad con el procedimiento establecido en el artículo 122.	75/319/CEE artículo 29 décimo (modificación resultante de 93/39/CEE artículo 3 punto 3) (adaptado)

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

Artículo 109

1. En lo que concierne a la utilización de sangre o plasma humanos en tanto que materias primas para la fabricación de medicamentos, los Estados miembros adoptarán las medidas necesarias para evitar la transmisión de enfermedades infecciosas. En la medida en que esto esté cubierto por las modificaciones previstas en el artículo 121, además de la aplicación de las monografías de la Farmacopea europea concerniente a la sangre y plasma, estas medidas comprenderán las recomendadas por el Consejo de Europa y la Organización Mundial de la Salud en lo que respecta particularmente a la selección y comprobación de los donantes de sangre y plasma.

2. Los Estados miembros tomarán todas las medidas útiles para que los donantes y los centros de extracción sean siempre claramente identificables.

3. Además deberán asegurarse todas las garantías de seguridad y pureza mencionadas en los apartados 1 y 2 para la importación de sangre o plasma humano proveniente de países exteriores a la CE.

89/381/CEE
artículo 3, apart. 1, 2 y 3
(adaptado)

Artículo 110

Los Estados miembros adoptarán todas las medidas necesarias para promover el autoabastecimiento de la Comunidad en sangre o plasma humanos. A este respecto, deben estimularse las donaciones de sangre o de plasma voluntarias y no remuneradas y adoptarán todas las medidas necesarias para el desarrollo de la producción y de la utilización de medicamentos derivados de sangre o plasma humanos procedentes de donaciones voluntarias y no remuneradas. Comunicarán las medidas adoptadas a la Comisión.

89/381/CEE
artículo 3, apart. 4
(adaptado)

TÍTULO XI
VIGILANCIA Y SANCIONES

Artículo 111

1.	La autoridad competente del Estado miembro en cuestión se cerciorará, mediante inspecciones reiteradas, de que se cumplen las prescripciones legales relativas a los medicamentos.	75/319/CEE artículo 26 párrafo 1 (modificación resultante de 89/341/CEE artículo 3 punto 6)
Estas inspecciones serán efectuadas por agentes de la autoridad competente que deberán estar facultados para:		75/319/CEE artículo 26 párrafo 2 (adaptado)
a)	proceder a inspeccionar los establecimientos fabriles y comerciales, así como los laboratorios encargados, por el titular de la autorización de fabricación, de efectuar controles en virtud del artículo 20;	
b)	tomar muestras;	
c)	informarse de todos los documentos relacionados con el objeto de las inspecciones, sin perjuicio de las disposiciones en vigor en los Estados miembros a 21 de mayo de 1975, que limitan esta facultad en lo relativo a la descripción del modo de preparación.	
2.	Los Estados miembros se encargarán de que los procedimientos de fabricación seguidos para fabricar productos farmacéuticos inmunológicos estén validados adecuadamente y garanticen de forma continuada la conformidad de los lotes.	89/342/CEE artículo 4 apart. 1
3.	Al término de cada una de las inspecciones mencionadas en el apartado 1, los agentes de las autoridades competentes harán un informe sobre el cumplimiento, por parte del fabricante, de los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación que establece el artículo 47. El contenido de dicho informe será comunicado al fabricante objeto de la inspección.	75/319/CEE artículo 26 párrafo 3 (modificación resultante de 89/341/CEE artículo 3 punto 6) (adaptado)

Artículo 112

Los Estados miembros adoptarán todas las disposiciones adecuadas para que el titular de la autorización de comercialización y, en su caso, el titular de la autorización de fabricación, justifiquen la realización de los controles llevados a cabo sobre el medicamento y/o sobre los componentes y productos intermedios de la fabricación, según los métodos tenidos en cuenta para la autorización de comercialización mencionados en la letra h) del apartado 3 del artículo 8.	65/65/CEE artículo 8 (adaptado) + 75/319/CEE artículo 27

Artículo 113

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

89/342/CEE
artículo 4 apart. 2

+

89/381/CEE
artículo 4 apart. 2

Artículo 114

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

   — de vacunas vivas,

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

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

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

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

89/342/CEE
artículo 4 apart. 3
(adaptado)

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

89/381/CEE
artículo 4 apart. 3
(adaptado)

Artículo 115

Los Estados miembros se encargarán de que los procedimientos de fabricación seguidos para elaborar un medicamento derivado de sangre o plasma humanos estén validados adecuadamente, proporcionen homogeneidad entre lotes y garanticen, en la medida en que lo permita el estado de la técnica, la ausencia de contaminación vírica específica. Para ello, el fabricante deberá comunicar a las autoridades competentes el método que utiliza para reducir o eliminar los virus patógenos que puedan transmitirse por los medicamentos derivados de sangre o plasma humanos. Las autoridades competentes podrán enviar muestras del producto a granel y/o medicamento para su estudio en un laboratorio estatal o en un laboratorio designado a este efecto, bien durante el examen de la solicitud con arreglo al artículo 21 o bien después de haber concedido la autorización de comercialización.

89/381/CEE
artículo 4 apart. 1
(adaptado)

Artículo 116

Las autoridades competentes de los Estados miembros suspenderán o retirarán la autorización de comercialización cuando el medicamento resulte ser nocivo en las condiciones normales de empleo, cuando carezca de efectos terapéuticos o finalmente cuando no posea la composición cualitativa y cuantitativa declarada. El medicamento carece de efectos terapéuticos cuando se pruebe que mediante él no se pueden obtener resultados terapéuticos.

65/65/CEE
artículo 11 párrafo 1
(modificación resultante de 89/341/CEE
artículo 1 punto 1)
(adaptado)

La autorización será igualmente suspendida o retirada cuando se reconociera que las informaciones que figuren en el expediente en virtud del artículo 8, el apartado 1 del artículo 10 y el artículo 11 sean erróneas o no hayan sido modificadas de conformidad con el artículo 23.

65/65/CEE
artículo 11 párrafo 2
(modificación resultante de 89/341/CEE
artículo 1 punto 1)

Artículo 117

1. Sin perjuicio de las medidas previstas en el artículo 116, los Estados miembros adoptarán todas las disposiciones adecuadas para que la dispensación del medicamento sea prohibida y dicho medicamento sea retirado del mercado cuando:

   a) resulte que el medicamento sea nocivo en las condiciones normales de empleo

   o,

   b) falte el efecto terapéutico del medicamento

   o,

   c) el medicamento no tenga la composición cualitativa y cuantitativa declarada

   o,

   d) no hayan sido efectuados los controles sobre el medicamento producto acabado y/o sobre los componentes y productos intermedios de la fabricación, o cuando cualquier otra exigencia u obligación relativa al otorgamiento de la autorización de fabricación no fuera observada.

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

75/319/CEE artículo 28 (adaptado)

Artículo 118

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

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

75/319/CEE artículo 29 (adaptado)

Artículo 119

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

92/73/CEE artículo 4 apart. 1 (adaptado)

TÍTULO XII
COMITÉ PERMANENTE

Artículo 120

1.	Se creará un Comité permanente de medicamentos de uso humano para la adaptación al progreso técnico de las directivas dirigidas a la supresión de los obstáculos técnicos a los intercambios en el sector de los medicamentos, denominado en lo sucesivo "Comité permanente", que estará compuesto por representantes de los Estados miembros y presidido por un representante de la Comisión.	75/318/CEE artículo 2 ter (adaptado)
2.	El Comité permanente establecerá su reglamento interno.	

Artículo 121

Las modificaciones que sean necesarias para adaptar el Anexo I al progreso científico y técnico se adoptarán con arreglo al procedimiento establecido en el artículo 122.	75/318/CEE artículo 2 bis párrafo 1 (modificación resultante de 87/19/CEE artículo 1 punto 1) (adaptado)

Artículo 122

Cuando deba aplicarse el procedimiento establecido en el presente artículo, la Comisión estará asistida por el Comité permanente de medicamentos de uso humano.

El representante de la Comisión presentará al Comité permanente un proyecto de las medidas que deban tomarse. El Comité emitirá su dictamen sobre dicho proyecto en un plazo que el presidente podrá determinar en función de la urgencia de la cuestión de que se trate. El dictamen se emitirá según la mayoría prevista en el apartado 2 del artículo 205 del Tratado para adoptar aquellas decisiones que el Consejo deba tomar a propuesta de la Comisión. Con motivo de la votación en el Comité permanente, los votos de los representantes de los Estados miembros se ponderarán de la manera definida en el artículo anteriormente citado. El presidente no tomará parte en la votación.

La Comisión adoptará las medidas previstas cuando sean conformes al dictamen del Comité.

Cuando las medidas previstas no sean conformes al dictamen del Comité permanente, o a falta de dictamen, la Comisión someterá sin demora al Consejo una propuesta relativa a las medidas que deban tomarse. El Consejo se pronunciará por mayoría cualificada.

Si tras un período de tres meses a partir de la fecha en que la propuesta se haya sometido al Consejo, éste no se hubiere pronunciado, la Comisión adoptará las medidas propuestas.

75/319/CEE
artículo 37 bis
(modificación resultante de 93/39/CEE
artículo 3 punto 4)
(adaptado)

Artículo 123

Cuando deba aplicarse el procedimiento establecido en el presente artículo la Comisión estará asistida por el Comité permanente de medicamentos de uso humano.

El representante de la Comisión presentará al Comité permanente un proyecto de las medidas que deban tomarse. El Comité permanente emitirá su dictamen sobre dicho proyecto en un plazo que el presidente podrá determinar en función de la urgencia de la cuestión de que se trate. El dictamen se emitirá según la mayoría prevista en el apartado 2 del artículo 205 del Tratado para adoptar aquellas decisiones que el Consejo deba tomar a propuesta de la Comisión. Con motivo de la votación en el Comité permanente, los votos de los representantes de los Estados miembros se ponderarán de la manera definida en el artículo anteriormente citado. El presidente no tomará parte en la votación.

La Comisión adoptará las medidas previstas cuando sean conformes al dictamen del Comité.

Cuando las medidas previstas no sean conformes al dictamen del Comité permanente, o a falta de dictamen, la Comisión someterá sin demora al Consejo una propuesta relativa a las medidas que deban tomarse. El Consejo se pronunciará por mayoría cualificada.

Si tras un período de tres meses a partir de la fecha en que la propuesta se haya sometido al Consejo, éste no se hubiere pronunciado, la Comisión adoptará las medidas propuestas, excepto en el caso en que el Consejo se haya pronunciado por mayoría simple contra dichas medidas.

75/319/CEE
artículo 37 ter
(modificación resultante de 93/39/CEE
artículo 3 punto 4)
(adaptado)

TÍTULO XIII
DISPOSICIONES GENERALES

Artículo 124

Los Estados miembros adoptarán todas las disposiciones adecuadas para que las autoridades competentes interesadas se comuniquen mutuamente las informaciones que procedan para garantizar la observancia de las exigencias requeridas para la autorización de fabricación o para la autorización de comercialización.	75/319/CEE artículo 30 párrafo 1
Tras una solicitud razonada, los Estados miembros comunicarán inmediatamente a las autoridades competentes de otro Estado miembro los informes contemplados en el apartado 3 del artículo 111. Si a la vista de los informes, el Estado miembro destinatario de los informes considera que no puede aceptar las conclusiones adoptadas por las autoridades competentes del Estado miembro en el que se ha elaborado el informe, lo comunicará a las autoridades competentes correspondientes exponiendo sus motivos y podrá solicitar información suplementaria. Los Estados miembros en cuestión se esforzarán por llegar a un acuerdo. Si fuese necesario, en caso de divergencias graves, la Comisión será informada por uno de los Estados miembros implicados.	75/319/CEE artículo 30 (modificación resultante de 89/341/CEE artículo 3 punto 8)

Artículo 125

1.	Cada Estado miembro adoptará todas las disposiciones adecuadas para que sean inmediatamente puestas en conocimiento de la Agencia las decisiones de autorización, de comercialización, de denegación o retirada de autorización de comercialización, de anulación de la decisión de denegación o retirada de autorización de comercialización, de prohibición de venta, de retirada del mercado, así como los motivos que las justifiquen	75/319/CEE artículo 33 apart. 1 (adaptado)
2.	El titular de la autorización de comercialización deberá notificar inmediatamente a los Estados miembros afectados cualquier acción que emprendiere para suspender la comercialización o retirar el medicamento del mercado, indicando las razones de esta acción, cuando ésta se refiera a la eficacia del medicamento o a la protección de la salud pública. Los Estados miembros velarán por que esta información se ponga en conocimiento de la Agencia.	75/319/CEE artículo 33 aparts. 2 a 4 (modificación resultante de 89/341/CEE artículo 3 punto 9) (adaptado)
3.	Los Estados miembros tomarán las medidas necesarias para que se comunique sin demora a la Organización Mundial de la Salud una adecuada información relativa a las acciones emprendidas de conformidad con los apartados 1 y 2 que pudieren afectar a la protección de la salud pública en países terceros, remitiendo una copia de ello a la Agencia.	
4.	La Comisión publicará cada año una lista de los medicamentos prohibidos en la Comunidad.	

Artículo 126

Los Estados miembros se comunicarán mutuamente toda la información necesaria para garantizar la calidad e inocuidad de los medicamentos homeopáticos fabricados y comercializados en la Comunidad y, en especial, la información mencionada en los artículos 124 y 125.	92/73/CEE artículo 5

Artículo 127

Toda decisión de las autoridades competentes de los Estados miembros contemplada en la presente Directiva deberá justificarse de forma precisa. Se notificará al interesado indicándole los recursos establecidos por la legislación vigente, así como el plazo en el que el recurso pueda presentarse. Los Estados miembros publicarán en sus respectivos Diarios Oficiales las autorizaciones de comercialización y las decisiones de revocación.	65/65/CEE artículo 12 (adaptado) + 75/319/CEE artículo 31 (adaptado) + 92/25/CEE artículo 4 apart. 2 (adaptado) + 92/27/CEE artículo 11 apart.2 (adaptado) + 92/28/CEE artículo 12 aparts. 3

Artículo 128

La autorización de comercialización sólo podrá denegarse, suspenderse o retirarse por alguna de las causas que se enumeran en la presente Directiva.	65/65/CEE artículo 21
Toda decisión de suspensión de fabricación o de importación de medicamentos procedentes de terceros países, así como de prohibición de venta y de retirada de un medicamento del mercado, sólo podrá tomarse por las razones enumeradas en los artículos 117 y 118.	75/319/CEE artículo 32 (adaptado)

Artículo 129

1. A solicitud de un fabricante, de un exportador o de las autoridades de un país tercero importador, los Estados miembros certificarán que un fabricante de medicamentos está en posesión de la autorización de fabricación. Al expedir estos certificados los Estados miembros respetarán las condiciones siguientes: a) Tendrán en cuenta las disposiciones administrativas vigentes de la Organización Mundial de la Salud. b) Ajuntarán a los medicamentos destinados a la exportación, ya autorizados en su territorio, el resumen de las características del producto, en la forma aprobada de conformidad con el artículo 21.	75/319/CEE artículo 28 bis (modificación resultante de 89/341/CEE artículo 3 punto 7) (adaptado)
2. Cuando el fabricante no esté en posesión de una autorización de comercialización en el país de origen, presentará a las autoridades competentes para establecer el certificado contemplado en el apartado 1 una declaración en la que se expliquen las razones por las que no dispone de dicha autorización.	

TÍTULO XIV
DISPOSICIONES FINALES

Artículo 130

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

Las referencias hechas a las directivas derogadas, se entenderán como hechas a la presente Directiva, y se leerán según el cuadro de correspondencias que figura en el Anexo III.

Artículo 131

La presente Directiva entrará en vigor el 1 de enero de 2000.

Artículo 132

Los destinatarios de la presente Directiva serán los Estados miembros.

Hecho en Bruselas, el

Por el Parlamento europeo

El Presidente

Por el Consejo

El Presidente

ANEXO I
NORMAS Y PROTOCOLOS ANALÍTICOS, TÓXICO-FARMACOLÓGICOS Y CLÍNICOS EN MATERIA DE ENSAYOS DE MEDICAMENTOS

INTRODUCCIÓN

75/318/CEE
ANEXO
(modificación resultante de 91/507/CEE artículo 1)
(adaptado)

Los datos y documentos que acompañen a las solicitudes de autorización de comercialización de conformidad con el artículo 8 y el apartado 1 del artículo 10 se presentarán en cuatro partes, respetando los requisitos que se exponen en el presente Anexo y teniendo en cuenta las directrices publicadas por la Comisión en el volumen 2 *Nota explicativa para los solicitantes de autorizaciones de comercialización de medicamentos de uso humano en los Estados miembros de la Comunidad Europea de las Normas sobre medicamentos de uso humano de la Comunidad Europea.*

Al confeccionar el expediente para la solicitud de autorización de comercialización, los solicitantes deberán tener en cuenta las directrices comunitarias sobre la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos, publicadas por la Comisión en el volumen 3 *de las Normas sobre medicamentos de uso humano de la Comunidad Europea y en sus suplementos, Directrices sobre la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos de uso humano.*

En la solicitud deberá incluirse toda la información útil para la evaluación del medicamento, tanto si resulta favorable al producto como si no. En particular, se proporcionarán todos los datos pertinentes sobre toda prueba o ensayo, farmaco-toxicológico o clínico, incompleto o abandonado en relación con el medicamento. Por otra parte, a fin de hacer un seguimiento de la evaluación de riesgos y beneficios después de haberse concedido la autorización de comercialización, deberán enviarse a las autoridades competentes todas las modificaciones que se hayan producido en los datos del expediente, toda nueva información que no figure en la solicitud original y todos los informes de farmacovigilancia.

En los apartados generales del presente Anexo aparecen los requisitos para todas las categorías de medicamentos. Además, hay apartados que definen disposiciones especiales adicionales aplicables a los radiofármacos y a los medicamentos biológicos, como los medicamentos inmunológicos y los medicamentos derivados de la sangre y el plasma humanos. Los requisitos específicos adicionales para medicamentos biológicos se aplicarán también a los medicamentos obtenidos mediante los procedimientos mencionados en el primer guión de la parte A y en el primer guión de la parte B del Anexo del Reglamento (CEE) n° 2309/93 del Consejo.

Los Estados miembros velarán también por que todas las experiencias sobre animales se lleven a cabo de conformidad con la Directiva 86/609/CEE del Consejo 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[1].

[1] DO L 358, de 18.12.1986, p. 1.

PRIMERA PARTE

RESUMEN DEL EXPEDIENTE

A. Datos administrativos

El medicamento objeto de la solicitud deberá identificarse por su nombre y el nombre de la sustancia o sustancias activas junto con la forma farmacéutica, el modo de administración, la dosificación y la presentación final, incluido el envase.

Se hará constar el nombre y domicilio del solicitante, junto con el nombre y domicilio de los fabricantes y los locales implicados en las distintas fases de la producción (incluido el fabricante del producto terminado y el fabricante o los fabricantes de la sustancia o sustancias activas) así como, cuando proceda, el nombre y domicilio del importador.

El solicitante comunicará el número de volúmenes de documentación que envía en apoyo de la solicitud e indicará, en su caso, las muestras que adjunta.

Se adjuntarán a los datos administrativos copias de la autorización de producción como se exige en el artículo 40 de la presente Directiva, la lista de los países en los que se haya concedido la autorización, copias de todos los resúmenes de las características del producto de acuerdo con el artículo 11 de la presente Directiva, aprobados por los Estados miembros, y la lista de los países donde se haya presentado la solicitud.

B. Resumen de las características del producto

El solicitante propondrá un resumen de las características del producto de conformidad con el artículo 11 de la presente Directiva.

Además, el solicitante deberá proporcionar muestras o maquetas del envase, las etiquetas y los prospectos del medicamento de que se trate.

75/318/CEE
ANEXO
(modificación resultante de 91/507/CEE artículo 1)
(adaptado)

C. Informes de expertos

75/318/CEE
ANEXO
(modificación resultante de 91/507/CEE artículo 1)
(adaptado)

De conformidad con el apartado 2 del artículo 12 de la presente Directiva, las partes farmacológicas, farmacotoxicológica y clínica del expediente completo deberán contener cada una un informe del experto.

El informe del experto consistirá en una evaluación crítica de la calidad del producto y de los estudios realizados en animales y seres humanos, y deberá poner de manifiesto todos los datos pertinentes para la evaluación. Deberá estar redactado de modo que el lector pueda comprender las propiedades, calidad, especificaciones propuestas y métodos de control, seguridad, eficacia, ventajas e inconvenientes del producto.

Todos los datos importantes se resumirán en un apéndice al informe del experto, incluyendo, siempre que sea posible, tablas y gráficos. El informe del experto y los resúmenes contendrán referencias cruzadas precisas a la información que figura en la documentación principal.

Cada informe de experto será elaborado por una persona con la debida formación y experiencia. El experto lo firmará y fechará; se adjuntará al informe una breve reseña sobre la titulación, formación y experiencia profesional del experto. Se hará constar la relación profesional que guarda el experto con el solicitante.

SEGUNDA PARTE

75/318/CEE
ANEXO
(modificación resultante de 91/507/CEE artículo 1)
(adaptado)

PRUEBAS QUÍMICAS, FARMACÉUTICAS Y BIOLÓGICAS DE LOS MEDICAMENTOS

Todos los procedimientos analíticos estarán en consonancia con los avances científicos más recientes, y se tratará de procedimientos validados; se proporcionarán los resultados de los estudios de validación.

Todos los procedimientos analíticos deberán describirse de forma detallada, con objeto de que puedan reproducirse en las pruebas de control que se efectúen a solicitud de las autoridades competentes; deberá asimismo describirse con el necesario detalle todo aparato o equipo especial que pueda utilizarse, acompañando la descripción, cuando sea posible, con esquemas. La fórmula de los reactivos deberá completarse, en su caso, con el método de preparación. En el caso de procedimientos analíticos incluidos en la Farmacopea europea o en la farmacopea de un Estado miembro, esta descripción podrá sustituirse por una referencia precisa a la farmacopea en cuestión.

A. Composición cualitativa y cuantitativa de los componentes

Los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización según lo dispuesto en la letra c) del apartado 3 del artículo 8 de la presente Directiva se presentarán con arreglo a las siguientes disposiciones.

1. Composición cualitativa

1.1. Se entenderá por "composición cualitativa" de todos los componentes del medicamento, la designación o descripción:

— de la sustancia o sustancias activas,

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

— de los componentes de puesta en forma farmaceútica que vayan a ser ingeridos o administrados al paciente de otra forma.

Estas indicaciones deberán complementarse con toda información útil sobre el envase y, en su caso, la manera de abrirlo o cerrarlo, y deberán también describirse detalladamente los dispositivos que se emplearán para utilizar o administrar el medicamento y que se suministrarán junto con él.

1.2. Cuando se trate de equipos reactivos que deban ser marcados radiactivamente tras el suministro por el fabricante, se considerará que la sustancia activa es aquella parte de la formulación cuyo propósito es transportar o unirse al radionúclido. Se harán constar los pormenores de la fuente de radionúclidos. Además, se indicará cualquier compuesto esencial para el marcaje radiactivo.

En un generador, tanto los radionúclidos padre como hijo se considerarán sustancias activas.

75/318/CEE
ANEXO
(modificación resultante de 91/507/CEE artículo 1)
(adaptado)

2. Sin perjuicio de lo dispuesto en la letra c) del apartado 3 del artículo 8, se entenderá por "terminología usual" que debe ser empleada para la designación de los componentes del medicamento:

— cuando se trate de productos que figuren en la Farmacopea europea o, en su defecto, en la farmacopea nacional de cada 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, que podrá ir acompañada de otra denominación común o, en su defecto, de la denominación científica exacta; los productos que carezcan de denominación común internacional o de denominación científica exacta se designarán mediante referencia a su origen y al modo de obtención, completándose estos datos con cualquier otra observación de utilidad, si ello fuere necesario;

— para las materias colorantes, la designación por el indicativo "E" atribuido mediante 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 las materias que pueden añadirse a los medicamentos para su coloración[1].

3. Composición cuantitativa

3.1. Para proporcionar la "composición cuantitativa" todas las sustancias activas 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.

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

Siempre que sea posible, se indicará la actividad biológica por unidad de masa.

[1] DO L 11, de 14.1.1978, p. 18, cuya última modificación la constituye el Acta de adhesión de España y de Portugal.

Se expresará también, como información adicional:

75/318/CEE
ANEXO
(modificación resultante de 91/507/CEE artículo 1)
(adaptado)

— en el caso de inyectables, la masa o las unidades de actividad biológica de cada sustancia activa contenida en el recipiente unitario, teniendo en cuenta, si es necesario, el volumen utilizable del producto tras la reconstitución;

— en los medicamentos que se administren en forma de gotas, la masa o las unidades de actividad biológica de cada sustancia activa contenida en el número de gotas correspondientes a un miligramo o a un gramo de preparación;

— cuando se trate de jarabes, emulsiones, granulados o cualquier otra presentación farmacéutica que se administre en dosis, la masa o las unidades de actividad biológica de cada sustancia activa por dosis.

3.2. Las sustancias activas presentes en forma de compuestos o derivados se designarán cuantitativamente por su masa total y, si fuera necesario o procedente, por la masa de la fracción o fracciones activas de la molécula.

3.3. Si se trata de medicamentos que contienen una sustancia activa en relación con la cual se curse por primera vez, en cualquier Estado miembro, una solicitud de autorización de comercialización, la composición cuantitativa de una sustancia activa que sea una sal o un hidrato se expresará sistemáticamente en términos de masa de la fracción o fracciones activas en la molécula. En todos los medicamentos autorizados subsiguientemente en los Estados miembros se indicará la composición cuantitativa del mismo modo para la misma sustancia activa.

3.4. La composición cuantitativa de los medicamentos inmunológicos se expresarán en unidades de actividad biológica, salvo cuando se trate de medicamentos inmunológicos bien definidos, en cuyo caso la concentración podrá expresarse en masa/unidad de volumen.

3.5. El requisito de expresar el contenido en sustancias activas en términos de masa de las fracciones activas, como se ha indicado en el punto 3.3, no es obligatorio para los radiofármacos. Cuando se trate de radionúclidos, 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.

4. Desarrollo farmacéutico

4.1. Se explicará la elección de la composición, los componentes y el recipiente, así como la función prevista de los excipientes en el producto acabado. Esta explicación se justificará con datos científicos relativos al desarrollo galénico. Deberá indicarse la sobredosificación en la fabricación y se dará una justificación de ello.

4.2. En el caso de radiofármacos, deberá incluirse una reseña sobre la pureza química o radioquímica y su relación con la biodistribución.

B. Descripción del método de preparación

75/318/CEE
ANEXO
(modificación resultante de 91/507/CEE artículo 1)
(adaptado)

1. La descripción del método de fabricación que, conforme a lo establecido en la letra d) del párrafo tercero 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:

   — una referencia a las diferentes fases del proceso de fabricación, que permita apreciar si los procedimientos utilizados para producir la presentación farmacéutica han podido provocar una alteración de los componentes;

   — en caso de fabricación en serie, información completa sobre las garantías de homogeneidad del producto acabado;

   — la fórmula real de fabricación, con indicación cuantitativa de todas las sustancias que se hayan utilizado, pudiéndose no obstante indicar las cantidades del excipiente de forma aproximada, en la medida en que la presentación farmacéutica lo exija; se hará mención de los productos que desaparezcan en el transcurso del proceso de fabricación; deberá indicarse y justificarse toda sobredosificación en la fabricación;

   — la indicación de aquellas fases del proceso de fabricación en las que se hayan efectuado tomas de muestras con objeto de llevar a cabo análisis de control, cuando de otros datos que aparezcan en los documentos adjuntos a la solicitud de autorización se desprenda que dichos análisis son necesarios para el control de calidad del producto acabado;

   — estudios experimentales de validación del procedimiento de fabricación cuando éste sea poco habitual o sea de importancia decisiva para el producto;

   — en el caso de medicamentos estériles, los pormenores de los procedimientos asépticos o los procesos de esterilización que se empleen.

2. En el caso de los equipos reactivos radiofarmacéuticos (kits), en la descripción del método de fabricación deberán figurar también datos sobre la fabricación del equipo y sobre el tratamiento final recomendado para producir el medicamento radiactivo.

   En el caso de los radionúclidos, se comentarán las reacciones nucleares que intervengan.

C. Control de los materiales de partida

1. A los efectos de la presente sección, se entenderá por "materiales de partida" todos los componentes del medicamento y, si fuera necesario, del envase, tal y como se establece en el punto 1 de la sección A.

75/318/CEE
ANEXO
(modificación resultante de 91/507/CEE artículo 1)
(adaptado)

En el caso de:

— una sustancia activa que no esté descrito en la Farmacopea europea ni en la farmacopea de un Estado miembro, o de

— una sustancia activa descrita en la Farmacopea europea o en la farmacopea de un Estado miembro, si se prepara siguiendo un método que pueda dejar impurezas no mencionadas en la monografía de la farmacopea, y cuya calidad no pueda ser controlada convenientemente por esta monografía,que haya sido fabricado por una persona distinta del solicitante, este último podrá disponer que el fabricante de dicha sustancia proporcione directamente a las autoridades competentes la descripción detallada del método de fabricación, del control de calidad durante la fabricación y de la validación del proceso. En este caso, sin embargo, el fabricante deberá proporcionar al solicitante todos los datos que puedan resultar necesarios para que este último pueda asumir 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 informado. Se deberán presentar a las autoridades competentes los datos y documentos en apoyo de esta solicitud de modificación.

En los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización en aplicación de las letras h) e i) del apartado 3 del artículo 8 y el apartado 1 del artículo 10 deberán figurar principalmente los resultados de las pruebas, incluidos los análisis de lotes, en particular en el caso de las sustancias activas, relacionados con el control de calidad de todos los componentes utilizados. Los datos y documentos se presentarán con arreglo a las prescripciones siguientes.

1.1. Materiales de partida inscritos en las farmacopeas

Las monografías de la Farmacopea europea serán aplicables a todos los productos que figuren en ella.

Para los restantes productos, los Estados miembros podrán exigir la observancia de su farmacopea nacional en relación con los productos que se fabriquen en su territorio.

A efectos del cumplimiento de lo dispuesto en la letra h) del apartado 3 del artículo 8, será suficiente la conformidad de los componentes respecto a las prescripciones de la Farmacopea europea o de la farmacopea de cada Estado miembro. En estos casos, la descripción de los métodos de análisis podrá sustituirse por una referencia detallada a la farmacopea de que se trate.

Sin embargo, cuando un material de partida incluido en la Farmacopea europea o en la de algún Estado miembro haya sido preparado siguiendo un método que pudiera dejar impurezas que no se controlen en la monografía de la farmacopea de que se trate, deberán señalarse dichas impurezas, con indicación de su límite máximo admisible, y deberá proponerse un método de prueba apropiado.

75/318/CEE
ANEXO
(modificación resultante de 91/507/CEE artículo 1)
(adaptado)

En todos los casos, los colorantes deberán reunir los requisitos que se establecen en la Directiva 78/25/CEE.

Las pruebas sistemáticas que se realicen en cada lote de materiales de partida deberán ser declaradas en la solicitud de autorización de comercialización. Si se utilizan otras pruebas además de las mencionadas en la farmacopea, deberá probarse que las materias primas responden a las exigencias de calidad de dicha farmacopea.

En aquellos casos en que las especificaciones de la monografía de la Farmacopea europea o de la farmacopea nacional de un Estado miembro no sean suficientes para garantizar la calidad del producto, las autoridades competentes podrán exigir especificaciones más apropiadas al titular de la autorización de comercialización del medicamento.

Las autoridades competentes informarán de ello a las autoridades responsables de la farmacopea de que se trate. El titular de la autorización de la comercialización del medicamento suministrará a las autoridades responsables de dicha farmacopea los pormenores acerca de la pretendida insuficiencia y de las especificaciones adicionales que se hayan aportado.

Cuando un material de partida no esté descrito en la Farmacopea europea ni en la farmacopea de un Estado miembro, es admisible que se siga la farmacopea de un tercer país; en estos casos, el solicitante presentará una copia de la monografía, acompañada, cuando sea necesario, de la validación de los procedimientos analíticos contenidos en la monografía y, en su caso, de una traducción.

1.2. Materiales de partida no inscritos en una farmacopea

Los componentes que no figuren en ninguna farmacopea serán objeto de una monografía que haga referencia a cada uno de los puntos siguientes:

a) la denominación de la sustancia, que cumplirá los requisitos del punto 2 de la sección A, se completará con sinónimos comerciales o científicos;

b) la definición de la sustancia, redactada de forma similar a la que se emplea en la Farmacopea europea, se acompañará de todas las explicaciones necesarias, en particular por lo que respecta a la estructura molecular, si ha lugar; estas explicaciones deberán ir acompañadas de una descripción adecuada del método de síntesis. Cuando las substancias no puedan definirse más que por su método de fabricación, éste deberá detallarse lo suficiente como para caracterizar una substancia constante en cuanto a su composición y a sus efectos;

c) los medios de identificación, que podrán ventilarse en forma de técnicas completas que se siguen para la obtención del producto, y en forma de pruebas que deban efectuarse rutinariamente;

d) los controles de pureza se describirán en función del conjunto de impurezas previsibles, especialmente de las que puedan producir efectos nocivos y, de ser necesario, de aquéllas que, teniendo en cuenta la asociación de medicamentos que sean objeto de la solicitud, puedan influir negativamente en la estabilidad del medicamento o perturbar los resultados analíticos;

e) en lo que atañe a los productos complejos de origen vegetal o animal o humano, deberá distinguirse el caso en que acciones farmacológicas múltiples exijan un control químico, físico o biológico de los principales componentes y aquel otro caso de productos que contengan uno o varios grupos de principios de actividad análoga para los que pueda admitirse un método global de dosificación;

f) cuando se utilicen materias de origen animal o humano, se describirán las medidas para asegurar la ausencia de agentes potencialmente patógenos;

g) por lo que respecta a los radionúclidos, se indicará la naturaleza del radionúclido, la identidad del isótopo, las impurezas probables, el portador, el uso y la actividad específica;

h) cualquier precaución especial que deba tomarse para la conservación del material de partida y, de ser necesario, el período máximo de conservación antes de un nuevo análisis.

1.3. Caracteres fisicoquímicos que pueden modificar la biodisponibilidad

Las informaciones que figuran a continuación, referentes a las sustancias activas inscritas o no en las farmacopeas, deberán proporcionarse, en tanto que elementos de la descripción general de las sustancias activas, cuando condicionen la biodisponibilidad del medicamento:

— forma cristalina y coeficientes de solubilidad,

— dimensión de las partículas, en su caso tras pulverización,

— estado de hidratación,

— coeficiente de separación aceite/agua[1].

Los tres primeros guiones no se aplicarán a las sustancias que se utilicen únicamente en solución.

2. Los requisitos del presente punto se aplicarán a los medicamentos biológicos, tales como los medicamentos inmunológicos o medicamentos derivados de la sangre o el plasma humanos.

75/318/CEE
ANEXO
(modificación resultante de 91/507/CEE artículo 1)
(adaptado)

[1] Las autoridades competentes podrán solicitar también los valores pK/pH si estiman que esta información es indispensable.

A efectos del presente punto, se entenderá por material de partida toda sustancia empleada en la fabricación del medicamento, incluidos los componentes del medicamento y, cuando sea necesario, de su envase, como se indica en el punto 1 de la sección A supra, al igual que los materiales básicos tales como microorganismos, tejidos de origen vegetal o animal, células o fluidos (incluida la sangre) de origen humano o animal así como diseños celulares biotecnológicos. Se describirá y documentará el origen y la historia de los materiales de partida.

75/318/CEE
ANEXO
(modificación resultante de 91/507/CEE artículo 1)
(adaptado)

La descripción del material de partida comprenderá la estrategia de producción, los procedimientos de purificación o inactivación, junto con su validación, y todos los procedimientos de control durante el proceso cuya finalidad sea asegurar la calidad, seguridad y homogeneidad de los lotes del producto acabado.

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

2.2. 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 materias básicas de las que se hayan obtenido, deberán someterse a pruebas para comprobar que están libres de agentes adventicios.

Cuando sea inevitable la presencia de agentes adventicios potencialmente patógenicos, solamente se utilizará el material correspondiente si el tratamiento posterior garantiza su eliminación o inactivación, extremo que deberá demostrarse.

2.3. Siempre que sea posible, la producción de vacunas deberá basarse en un sistema de lotes de siembra y de bancos de células establecidos; para los sueros, se emplearán lotes definidos de materiales de partida.

En el caso de vacunas bacterianas y víricas, las características del agente infeccioso deberán demostrarse en los materiales de siembra. Además, para las vacunas vivas, si no es suficiente la prueba de la estabilidad de las características de atenuación del material de siembra, deberán demostrarse, en la fase de producción, las características de atenuación del o de los agentes infecciosos.

2.4. En el caso de medicamentos inmunológicos, se describirán las especificaciones y los métodos de control de las materias básicas de la forma más detallada posible. La descripción deberá incluir datos referentes a la recogida, el tratamiento previo y la conservación.

2.5. Cuando se trate de medicamentos derivados de la sangre y del plasma humano, deberán describirse y documentarse el origen y los criterios de recogida, transporte y conservación de los materiales básicos.

Deberán emplearse mezclas definidas de materiales básicos.

3. En el caso de radiofármacos, las materias irradiadas se incluyen entre los materiales de partida.

D. Pruebas de control efectuadas en una fase intermedia del proceso de fabricación

75/318/CEE
ANEXO
(modificación resultante de 91/507/CEE artículo 1)
(adaptado)

1. Entre los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización en cumplimiento de lo dispuesto en la letra h) e i) párrafo 3 del artículo 8 y el apartado 1 del artículo 10 deberán incluirse aquellos que se refieran a los controles que hayan podido efectuarse sobre productos que se hallen en una fase intermedia del proceso de fabricación con objeto de garantizar la permanencia de las características tecnológicas y la regularidad del proceso de fabricación.

   Tales pruebas serán indispensables para comprobar la adecuación del medicamento a la fórmula en los casos excepcionales en que el solicitante proponga, para probar el producto final, un método analítico que no incluya la determinación de la totalidad de las sustancias activas (o de aquellos componentes del excipiente sometidos a las mismas exigencias que las sustancias activas).

   Lo anterior será igualmente aplicable cuando el control de calidad del producto final dependa de las pruebas que se efectúen durante la fabricación, especialmente en el caso de que el medicamento se defina principalmente por su proceso de preparación.

2. Cuando se trate de medicamentos biológicos tales como los medicamentos inmunológicos y medicamentos derivados de la sangre y el plasma humanos, los procedimientos y los criterios de admisibilidad publicados como recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud *(Normas para los productos biológicos)* servirán de directrices para todos los controles de las fases de producción que no estén especificados en la *Farmacopea europea* o, en su defecto, en la farmacopea nacional de un Estado miembro.

   En el caso de vacunas inactivadas o detoxificadas, la eficacia de la inactivación o de detoxificación se verificará durante cada ciclo de producción, a menos que este control dependa de una prueba para la que se dispone de pocos animales susceptibles. En esta situación, la prueba se llevará a cabo hasta que se hayan establecido la coherencia de la producción y la correlación con controles adecuados efectuados durante el proceso y se hayan compensado posteriormente mediante los controles apropiados durante el proceso.

3. En el caso de medicamentos inmunológicos modificados o absorbidos, estos se caracterizarán cualitativa y cuantitativamente en una fase intermedia, lo más tarde posible dentro del proceso de fabricación.

E. Pruebas de control del producto final

1. A efectos de control del producto acabado, se entenderá por lote de un medicamento acabado el conjunto de 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, el conjunto de unidades fabricadas en un lapso de tiempo determinado.

En la solicitud de autorización de comercialización figurará una lista de las pruebas que se realicen de forma sistemática sobre cada lote de productos acabados. Se hará constar la frecuencia de las pruebas que no se lleven a cabo de forma sistemática. Se indicarán los límites de entrega.

75/318/CEE
ANEXO
(modificación resultante de 91/507/CEE artículo 1)
(adaptado)

Entre los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización en cumplimiento de lo dispuesto en las letras h) e i) párrafo 3 del artículo 8 y el apartado 1 del artículo 10 de la presente, deberán incluirse especialmente aquéllos que se refieren a los controles efectuados en el producto acabado en el momento de la entrega. Dichos controles se presentarán con arreglo a las siguientes prescripciones.

Las disposiciones de las monografías sobre las formas farmacéuticas, los sueros inmunes, las vacunas y los preparados radiofarmacéuticos de la Farmacopea europea o, en su defecto, la farmacopea de un Estado miembro, se aplicarán a todos los productos definidos en ellas. Para todos los controles de medicamentos biológicos, tales como medicamentos inmunológicos o medicamentos derivados de la sangre o el plasma humanos que no estén especificados en la Farmacopea europea o, en su defecto, en la farmacopea de un Estado miembro, servirán como directrices los procedimientos y los criterios de admisibilidad publicados como recomendaciones en los requisitos de la Organización Mundial de la Salud (Requisitos para sustancias biológicas) sobre sustancias biológicas.

Si se emplean métodos de prueba y límites distintos de los mencionados en las monografías de la Farmacopea europea o, en su defecto, la farmacopea nacional de un Estado miembro, deberá aportarse la demostración de que, en caso de someterlo a pruebas conforme a estas monografías, el producto acabado cumpliría los requisitos de dicha farmacopea para la forma farmacéutica de que se trate.

1.1. Caracteres generales del producto acabado

Determinados controles de las características generales de un producto figurarán siempre entre las pruebas del mismo. Estas pruebas de control se referirán, siempre que sea procedente, a la determinación de las masas medias y las desviaciones máximas, las pruebas farmacotécnicas, físicas o microbiológicas, los caracteres organolépticos, las características físicas, como la densidad, el pH, el índice de refracción, etc. El solicitante deberá definir las normas y los límites de tolerancia de cada uno de estos caracteres, haciendo referencia a cada caso particular.

Las condiciones de las pruebas, el aparato o equipo utilizado y las normas se describirán con precisión cuando no figuren en la Farmacopea europea o en la farmacopea nacional de los Estados miembros o cuando los métodos previstos por las citadas farmacopeas no sean aplicables.

Además, las fórmulas farmacéuticas sólidas que deban ser administradas por vía oral serán sometidas a estudios in vitro de la liberación y la velocidad de disolución de la sustancia o sutancias activas; dichos estudios se efectuarán igualmente en caso de administración por otra vía si las autoridades competentes del Estado miembro en cuestión lo estiman necesario.

1.2. Identificación y dosificación de la sustancia o sustancias activas

75/318/CEE
ANEXO
(modificación resultante de 91/507/CEE artículo 1)
(adaptado)

La identificación y la dosificación de la sustancia o sustancias activas se efectuarán bien sobre una muestra media representativa del lote de fabricación, bien sobre un determinado número de unidades analizadas aisladamente.

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

Basándose en las pruebas de estabilidad, el fabricante deberá proponer y justificar límites de tolerancia máximos aceptables del contenido de principio activo en el producto acabado, válidos hasta la fecha de caducidad propuesta para el producto.

En ciertos casos excepcionales de mezclas particularmente complejas, en las que la determinación de las sustancias activas, muy numerosas o presentes sólo en pequeñas proporciones, requiera investigaciones igualmente complejas y difícilmente aplicables a cada lote de fabricación, podrá omitirse la determinación de una o varias sustancias activas en el producto acabado, con la condición expresa de que estas determinaciones se efectúen en fases intermedias del proceso de fabricación. Esta excepción no podrá extenderse a la caracterización de dichas sustancias. Esta técnica simplificada deberá completarse con un método de evaluación cuantitativa que permita a las autoridades competentes comprobar la adecuación a la fórmula del medicamento, después de que éste haya sido comercializado.

Si los métodos fisicoquímicos no bastan para proporcionar suficiente información sobre la calidad del producto, será obligatoria una prueba biológica in vitro o in vivo. Siempre que sea posible, en esta prueba deberán emplearse materiales de referencia y un análisis estadístico que permita calcular los límites de confianza. Cuando estas pruebas no puedan realizarse sobre el producto acabado, será admisible que se lleven a cabo en una fase intermedia, en un momento lo más avanzado posible del proceso de fabricación.

Cuando de los datos suministrados conforme a lo dispuesto en la sección B se desprenda que en la fabricación del medicamento se utiliza una sobredosis importante de una sustancia activa, la descripción de los métodos de control del producto acabado deberá incluir, en su caso, el estudio químico y, si fuera necesario, el estudio toxicofarmacológico de la alteración sufrida por esta sustancia, con caracterización, dosificación o ambas cosas, si ha lugar, de los productos de degradación.

1.3. Identificación y dosificación de los componentes del excipiente

En la medida de lo necesario, el componente o componentes del excipiente serán objeto, como mínimo, de pruebas de identificación.

La técnica presentada para la identificación de los colorantes deberá permitir verificar que figuran en la relación anexa a la Directiva 78/25/CEE.

Serán sometidos obligatoriamente a una prueba límite superior e inferior los agentes conservantes, y a una prueba límite superior cualquier otro componente del excipiente que pueda ejercer una actividad desfavorable en las funciones orgánicas; el excipiente será sometido obligatoriamente a una prueba límite superior e inferior si pudiera actuar sobre la biodisponibilidad de una sustancia activa, a menos que la biodisponibilidad esté garantizada por otras pruebas apropiadas.

1.4. Pruebas de seguridad

Independientemente de las pruebas toxicofarmacológicas presentadas con la solicitud de autorización de comercialización, deberán figurar en el expediente analítico los pormenores de las pruebas de seguridad, por ejemplo, de esterilidad, endotoxinas bacterianas, pirógenos y tolerancia local en animales, en todos aquellos casos en que dichas pruebas deban efectuarse periódicamente para comprobar la calidad del producto.

75/318/CEE
ANEXO
(modificación resultante de 91/507/CEE artículo 1)
(adaptado)

2. Para todos los controles de medicamentos biológicos, tales como medicamentos inmunológicos o medicamentos derivados de la sangre o el plasma humanos, que no estén especificados en la Farmacopea europea o, en su defecto, en la farmacopea de un Estado miembro, servirán como directrices los procedimientos y los criterios de admisibilidad publicados como recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (Requisitos para sustancias biológicas).

3. En el caso de radiofármacos, se describirá la pureza radionucleídica, la pureza radioquímica y la actividad específica. Para el contenido de radiactividad, la desviación del valor indicado en la etiqueta no deberá ser superior a ± 10%.

Para los generadores se requiere información detallada sobre las pruebas de radionúclidos padre e hijo. En el caso de eluidos del generador deben realizarse pruebas de radionúclidos padres y de los demás componentes del generador.

En el caso de equipos reactivos (kits), las especificaciones del producto acabado incluirán pruebas de la eficacia de los productos tras el marcado radiactivo. Deberán efectuarse controles apropiados de pureza radioquímica y radionucleídica del producto marcado radiactivamente. Se identificarán y probarán todos los materiales esenciales para el marcado radiactivo.

F. Pruebas de estabilidad

1. Los datos y documentos que deberán adjuntarse a la solicitud de autorización de acuerdo con las letras del párrafo 3 del artículo 8 se presentarán con arreglo a las indicaciones siguientes.

Deberán describirse las investigaciones que hayan permitido determinar el período de validez, las condiciones recomendadas para la conservación y las especificaciones al final del período de validez que propone el solicitante.

Cuando un producto acabado pueda dar lugar a productos de degradación, el solicitante deberá señalarlos, indicando los métodos de caracterización y los procedimientos analíticos.

Las conclusiones deberán incluir los resultados de los análisis, justificando el período de validez propuesto en las condiciones de conservación que se recomiendan, así como las especificaciones del producto acabado al final de su período de validez en dichas condiciones recomendadas de conservación.

Deberá indicarse el nivel máximo aceptable de los productos de degradación al final del plazo de validez.

Se presentará un estudio sobre la interacción del producto y del recipiente en los casos en que dicha interacción sea posible, especialmente cuando se trate de preparados inyectables o de aerosoles para uso interno.

75/318/CEE
ANEXO
(modificación resultante de 91/507/CEE artículo 1)
(adaptado)

2. Cuando, en el caso de medicamentos biológicos, tales como medicamentos inmunológicos y medicamentos derivados de la sangre y el plasma humanos, no puedan realizarse pruebas de estabilidad sobre el producto acabado, será admisible efectuar, en una fase intermedia de la producción, lo más avanzada posible dentro del proceso de fabricación, pruebas indicadoras de la estabilidad. Además, debe haber una evaluación de la estabilidad del producto acabado, utilizando otras pruebas secundarias.

3. Si se trata de radiofármacos, la información sobre la estabilidad se indicará para los generadores de radionúclidos, los equipos de radionúclidos reactivos (kits) y los productos marcados radiactivamente. Deberá documentarse la estabilidad durante el uso de los radiofármacos en viales multidosis.

TERCERA PARTE

75/318/CEE
ANEXO
(modificación resultante de 91/507/CEE artículo 1)
(adaptado)

PRUEBAS TOXICOLÓGICAS Y FARMACOLÓGICAS

I. Introducción

1. Los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización conforme a lo dispuesto en la letra i) del párrafo 3 del artículo 8 se presentarán con arreglo a las siguientes indicaciones.

   Los Estados miembros velarán por que las pruebas de seguridad se realicen de conformidad con los principios de las buenas prácticas de laboratorio que establecen las Directivas 87/18/CEE[1] y 88/320/CEE[2] del Consejo.

   Las pruebas toxicológicas y farmacológicas deberán poner de manifiesto:

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

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

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

2. Cuando se trate de medicamentos de uso tópico, deberá estudiarse la resorción, teniendo también en cuenta la posible aplicación del producto sobre piel lesionada y la absorción a través de otras superficies pertinentes. Sólo si se comprueba que la absorción sistémica en estas condiciones es despreciable podrán omitirse las pruebas de toxicidad por administración reiterada por vía general y de toxicidad fetal, así como el estudio de la función reproductora.

   Sin embargo, si las pruebas clínicas demuestran la existencia de resorción, deberán practicarse pruebas de toxicidad en animales incluyendo, cuando sea necesario, pruebas de toxicidad fetal.

   En todos los casos, las pruebas de tolerancia local después de una administración reiterada deberán realizarse con especial cuidado e incluir exámenes histológicos. Deberán también investigarse las posibilidades de sensibilización, así como el posible poder cancerígeno en los casos a los que se refiere la sección E del capítulo II de la presente parte.

---

1 DO L 15, de 17.1.1987, p. 29.

2 DO L 145, de 11.6.1988, p. 35, modificado por la Directiva 90/18/CE de la Comisión (DO L 11, de 13.1.1990, p. 37).

3. 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 de la presente parte para algunos productos determinados; por esta razón, el solicitante deberá justificar el programa de las pruebas.

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

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

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

4. En el caso de radiofármacos, 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.

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

6. 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.

II. Realización de las pruebas

A. Toxicidad

1. Toxicidad por dosis única

   Una prueba de toxicidad aguda es un estudio cualitativo y cuantitativo de los fenómenos tóxicos que pueden derivarse de una administración única de la sustancia o sustancias activas contenidas en las proporciones y en el estado fisicoquímico en que están presentes en el producto en su presentación efectiva.

   La prueba de toxicidad aguda deberá efectuarse con dos o más especies de mamíferos de cepa conocida, excepto cuando se pueda justificar la utilización de una sola especie. Normalmente, deberán utilizarse al menos dos vías de administración, una idéntica o similar a la prevista para su uso en el hombre y otra que garantice la exposición sistémica a la sustancia.

75/318/CEE
ANEXO
(modificación resultante de 91/507/CEE artículo 1)
(adaptado)

Dicho estudio deberá abarcar a los signos observados, incluyendo las reacciones locales. El período de observación de los animales de experimentación será determinado por el experto de manera que sea suficiente para demostrar el daño o la recuperación de los tejidos o los órganos; dicho período será generalmente de catorce días y no inferior a siete días, pero sin exponer a los animales a sufrimientos prolongados. Deberá realizarse la autopsia de los animales que mueran durante el período de observación, así como de los animales supervivientes al final del período. Deberá preverse el examen histopatológico de todos los órganos que muestren modificaciones macroscópicas en la autopsia. Se procurará obtener la máxima información a partir de los animales utilizados en el estudio.

75/318/CEE
ANEXO
(modificación resultante de 91/507/CEE artículo 1)
(adaptado)

Los ensayos de toxicidad por administración única deberán efectuarse de manera que se pongan de manifiesto los signos de toxicidad aguda y que se determinen las condiciones de la muerte en la medida de lo posible. Deberá efectuarse la evaluación cuantitativa de la dosis letal aproximada en las especies adecuadas y deberán obtenerse informaciones sobre la relación dosis-efecto; sin embargo, no se exigirá un alto nivel de precisión.

Estos estudios podrán dar indicaciones sobre los efectos probables de una sobredosificación aguda en el hombre y serán útiles para el diseño de los estudios de toxicidad por administración repetida en las especies animales adecuadas.

En caso de asociación de sustancias activas, el estudio deberá efectuarse de forma que se compruebe si hay o no aumento de la toxicidad o aparición de efectos tóxicos nuevos.

2. Toxicidad por administración continuada (toxicidad "subaguda" y "crónica")

Las pruebas de toxicidad por administración continuada tendrán por objeto revelar las alteraciones funcionales y/o anatomo-patológicas subsiguientes a la administración repetida de la sustancia activa o de la asociación de sustancias activas y establecer las condiciones de aparición de dichas alteraciones en función de la posología.

De forma general, será conveniente realizar dos pruebas: una a corto plazo, de una duración de dos a cuatro semanas, y otra a largo plazo, cuya duración dependerá de las condiciones de aplicación clínica. Esta última prueba tendrá por objeto establecer los límites de inocuidad experimental del producto examinado y su duración habitual será de tres a seis meses.

Para los medicamentos que en el uso clínico se administren en dosis únicas, se realizará una sola prueba con una duración de dos a cuatro semanas.

Sin embargo, si, teniendo en cuenta la duración previsible de empleo en el hombre, el investigador responsable juzga conveniente llevar a cabo experimentos de duración superior o inferior a las anteriormente indicadas, deberá justificar debidamente dicha conveniencia.

El investigador deberá además justificar las dosis que elija.

Las pruebas de toxicidad por administración reiterada deberán realizarse con dos especies de mamíferos, una de las cuales no deberá pertenecer al orden de los roedores, y la elección de la vía o vías de administración deberá hacerse teniendo en cuenta las previstas en el uso terapéutico y las posibilidades de absorción sistémica. Deberá indicarse claramente la forma y frecuencia de administración.

75/318/CEE
ANEXO
(modificación resultante de 91/507/CEE artículo 1)
(adaptado)

Convendrá elegir la dosis máxima de manera que con ella se hagan aparecer los efectos nocivos, ya que de este modo las dosis menores permitirán fijar el margen de tolerancia del producto en el animal.

Siempre que sea posible, y en todos los casos en que las pruebas se efectúen con pequeños roedores, las condiciones de la prueba y los controles que se realicen deberán adaptarse a la importancia del problema planteado y permitir la estimación de los márgenes de fiabilidad.

La valoración de los efectos tóxicos se basará en la observación del comportamiento, del crecimiento, de la fórmula sanguínea y de las pruebas funcionales, en especial de aquellas relativas a los órganos excretores, así como en los informes de la autopsia y en los correspondientes exámenes histológicos. La elección y amplitud de cada grupo de pruebas dependerá de la especie animal utilizada y del estado de los conocimientos científicos.

Cuando se trate de nuevas combinaciones de sustancias conocidas que hayan sido estudiadas con arreglo a las disposiciones de la presente Directiva, las pruebas crónicas a largo plazo podrán, si el investigador lo justifica, modificarse de forma adecuada, excepto en el caso en que las pruebas de toxicidad aguda y subaguda hayan revelado fenómenos de potenciación o nuevos efectos tóxicos.

B. Estudio de la función reproductora

Si los resultados de otros experimentos efectuados manifiestan elementos que hagan suponer la existencia de efectos nocivos para la prole o alteraciones de la fertilidad masculina o femenina, deberá controlarse de manera adecuada la función reproductora.

C. Toxicidad embrionaria, fetal y perinatal

Este estudio consistirá en el examen de los fenómenos tóxicos y, especialmente, los efectos teratógenos observados en el producto de la concepción cuando el medicamento analizado haya sido administrado a la hembra en el curso de la gestación.

Aunque estas pruebas no tienen hasta el presente más que un valor de predicción limitado en lo que toca a la extrapolación de los resultados a la especie humana, se cree que permitirán obtener información importante cuando los resultados muestren efectos tales como resorción y otras anomalías.

La no realización de estas pruebas, bien sea porque se trate de medicamentos que normalmente no usan las mujeres en edad fértil, o por cualquier otra razón, deberá justificarse de forma adecuada.

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 peri y posnatales se llevarán a cabo con al menos una especie. Cuando se sepa que el metabolismo de un medicamento en una 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.

75/318/CEE
ANEXO
(modificación resultante de 91/507/CEE artículo 1)
(adaptado)

Los detalles del experimento (número de animales, cantidades administradas, momento de administración y criterios para la valoración de los resultados) dependerán del estado de los conocimientos científicos en el momento en que se presente la solicitud y del nivel de significación estadística que deban alcanzar los resultados.

D. Potencial mutágeno

El estudio del potencial mutágeno tendrá por objeto revelar los cambios ocasionados por una sustancia en el material genético de individuos o de células que tengan por efecto hacer diferentes a los sucesores, de manera permanente y hereditaria, de sus predecesores. Dicho estudio será obligatorio para cualquier sustancia nueva.

El número y los tipos de resultados, así como los criterios de evaluación, se determinarán teniendo en cuenta el estado de los conocimientos científicos en el momento de presentarse la solicitud.

E. Potencial cancerígeno

Se exigirá habitualmente efectuar pruebas dirigidas a revelar efectos cancerígenos:

a) en los productos que presenten una estrecha analogía química con compuestos reconocidos como cancerígenos o cocancerígenos;

b) en los productos que, durante el estudio toxicológico a largo plazo, hayan provocado manifestaciones sospechosas;

c) en los productos que hayan dado resultados sospechosos en las pruebas del poder mutágeno o en otras pruebas a corto plazo de cancerogénesis.

Tales pruebas podrán exigirse igualmente para aquellas sustancias que entren en la composición de medicamentos que puedan ser administrados regularmente a lo largo de un período prolongado de la vida del paciente.

Las modalidades de las pruebas se determinarán teniendo en cuenta el estado de los conocimientos científicos en el momento de presentarse la solicitud.

F. Farmacodinámica

75/318/CEE
ANEXO
(modificación resultante de 91/507/CEE artículo 1)
(adaptado)

Se entiende por farmacodinámica el estudio de las variaciones provocadas por el medicamento en las funciones de los sistemas fisiológicos, tanto si son normales como si son modificadas experimentalmente.

Este estudio deberá efectuarse siguiendo dos planteamientos distintos.

En primer lugar, se describirán de manera adecuada las acciones en que se basan las aplicaciones terapéuticas recomendadas, expresando los resultados de forma cuantitativa (curvas dosis-efecto, tiempo-efecto u otras) y, en la medida de lo posible, comparándolos con los de un producto cuya actividad se conozca. En el caso de que se presente un producto que posea un coeficiente terapéutico superior, deberá demostrarse la diferencia con ayuda de límites de confianza.

Por otra parte, el investigador suministrará una caracterización farmacológica general del producto con especial referencia a la posibilidad de reacciones adversas. En general, deberán examinarse las principales funciones de los sistemas fisiológicos, y este examen deberá ser tanto más profundo cuanto más se aproximen las dosis que puedan provocar reacciones adversas a aquellos que determinan las acciones principales para las que se prescribe el producto.

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 valor heurístico. Los resultados de la prueba deberán expresarse claramente y deberá hacerse referencia a su significación estadística cuando ello sea importante para la prueba.

Deberá investigarse igualmente, salvo justificación apropiada, toda modificación cuantitativa de los efectos que resulten de una administración reiterada del medicamento.

Las combinaciones medicamentosas podrán justificarse bien por necesidades farmacológicas, bien por indicaciones clínicas.

En el primer caso, el estudio farmacodinámico deberá poner en evidencia 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 medicamentosa, se exige que el investigador compruebe si los efectos esperados de la combinación pueden demostrarse en animales y que investigue, como mínimo, la importancia de reacciones adversas.

En caso de que una combinación incluya una nueva sustancia activa, esta última deberá haber sido objeto de un minucioso estudio previo.

G. Farmacocinética

Se entiende por farmacocinética el conjunto de procesos que sufre el producto en el organismo. La farmacocinética comprende el estudio de la absorción, la distribución, la biotransformación y la excreción de la sustancia.

El estudio de estas distintas fases se puede llevar a cabo con métodos físicos, químicos o biológicos, y por la observación de la actividad farmacodinámica real del producto.

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

Para las sustancias farmacológicamente activas, es necesario el estudio farmacocinético.

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 cuando las pruebas toxicológicas y la experimentación clínica justifiquen su omisión.

H. Tolerancia local

El objetivo de los estudios de tolerancia local es determinar si los medicamentos (tanto las sustancias activas 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.

75/318/CEE
ANEXO
(modificación resultante de 91/507/CEE artículo 1)
(adaptado)

CUARTA PARTE

DOCUMENTACIÓN CLÍNICA

75/318/CEE
ANEXO
(modificación resultante de 91/507/CEE artículo 1)
(adaptado)

Los datos y documentos que deberán adjuntarse a la solicitud de autorización, según lo dispuesto en la letra i) párrafo 3 del artículo 8 y en el apartado 1 del artículo 10, se presentarán de conformidad con lo dispuesto a continuación.

Por ensayo clínico se entenderá todo estudio sistemático de medicamentos en sujetos humanos, en voluntarios sanos o enfermos, cuyo fin sea descubrir o verificar los efectos y/o determinar cualquier reacción adversa a los productos que se investigan, y/o estudiar su absorción, distribución, metabolismo y excreción para determinar la eficacia y seguridad de los medicamentos.

La valoración de la solicitud de autorización de comercialización se basará en los ensayos clínicos, incluidos los ensayos farmacológicos clínicos, destinados a determinar la eficacia y la seguridad del producto en sus condiciones normales de uso, tomando en consideración sus indicaciones terapéuticas en seres humanos. Las ventajas terapéuticas deberán superar los riesgos potenciales.

A. Requisitos generales

Los datos clínicos que se suministren en cumplimiento de lo dispuesto en la letra i) párrafo 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.

Los ensayos clínicos deberán ir siempre precedidos de las necesarias pruebas farmacológicas y toxicológicas en animales, efectuadas con arreglo a lo dispuesto en la tercera parte 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 de 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.

B. Realización de los ensayos

75/318/CEE
ANEXO
(modificación resultante de 91/507/CEE artículo 1)
(adaptado)

1. *Buenas prácticas clínicas*

1.1. Todas las fases de la investigación clínica, incluidos los estudios de biodisponibilidad y de bioequivalencia, se diseñarán y llevarán a cabo siguiendo las buenas prácticas clínicas, y los informes se elaborarán según estos mismos principios.

1.2. Todos los ensayos clínicos deberán realizarse de conformidad con los principios éticos establecidos en la actual revisión de la Declaración de Helsinki. En principio, deberá obtenerse y documentarse el consentimiento informado de cada uno de los sujetos del ensayo, consentimiento que éstos deberán dar voluntariamente.

El promotor o el investigador remitirá el protocolo del ensayo (incluido el diseño estadístico), los procedimientos de aplicación y la documentación al comité de ética pertinente para que éste emita su dictamen. Los ensayos no deberán iniciarse hasta que no se haya recibido por escrito el dictamen de este comité.

1.3. La organización, realización, recopilación de datos, documentación y verificación de los ensayos clínicos se regirá por procedimientos normalizados de trabajo, previamente establecidos.

1.4. En el caso de radiofármacos, los ensayos clínicos se llevarán a cabo bajo la responsabilidad de un doctor en medicina autorizado a utilizar radionúclidos para fines médicos.

2. *Archivo*

El titular de la autorización de comercialización del medicamento se ocupará de que se archiven los documentos.

a) El investigador se ocupará de que los códigos de identificación del paciente se conserven durante al menos quince años después de concluido o interrumpido el ensayo.

b) Los expedientes de los pacientes y los demás datos originales deberán conservarse durante el máximo plazo que permita el hospital, la institución o la consulta privada.

c) El promotor o propietario de los datos conservará toda la restante documentación relativa al ensayo durante el período de validez del medicamento. Estos documentos incluirán:

— 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 ~~producto~~ medicamento de investigación, el medicamento usado como 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).

d) El promotor o el propietario subsiguiente conservará el informe final hasta pasados cinco años tras haberse agotado el plazo de validez del medicamento.

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

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

C. Presentación de los resultados

1. 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 para el historial 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.

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

3. Se resumirán las observaciones clínicas de cada ensayo, indicando:

a) el número de los pacientes tratados, distribuidos por sexo;

b) la selección y la distribución por edad de los grupos de pacientes que son objeto de examen y de pruebas comparadas;

75/318/CEE
ANEXO
(modificación resultante de 91/507/CEE artículo 1)
(adaptado)

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

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

— no ha sido sometido a ninguna terapia,

— ha recibido un placebo,

— ha recibido otro medicamento de efecto conocido,

— ha recibido un tratamiento no medicamentoso;

e) la frecuencia de las reacciones adversas observadas;

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

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

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

4. 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 sobredosificación. 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.

5. Además, el investigador deberá en todo caso señalar sus observaciones sobre:

a) los posibles fenómenos de habituación, de adicción o de abstinencia;

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

c) lo criterios con arreglo a los cuales se excluyó a determinados pacientes del ensayo;

d) tosda muerte que se haya producido durante el ensayo o durante el período de seguimiento.

6. Los datos relativos a una nueva asociación 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 terapéutica de la combinación.

75/318/CEE
ANEXO
(modificación resultante de 91/507/CEE artículo 1)
(adaptado)

7. 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.

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.

75/318/CEE
ANEXO
(modificación resultante de 91/507/CEE artículo 1)
(adaptado)

D. Farmacología clínica

1. *Farmacodinámica*

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.

2. *Farmacocinética*

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.

3. Interacciones

Cuando el medicamento vaya a administrarse, de forma habitual, simultáneamente con otros medicamentos, deberán proporcionarse datos sobre los ensayos que se hayan efectuado de administración conjunta, para descubrir posibles modificaciones de la acción farmacológica.

Si existen interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas entre la sustancia y otros medicamentos o sustancias tales como el alcohol, la cafeína, el tabaco o la nicotina, cuya ingestión simultánea resulta probable, o si dichas interacciones resultan verosímiles, éstas deberán describirse y comentarse, especialmente desde el punto de vista de la importancia clínica y de la relación con la declaración de las interacciones médicas en el resumen de las características del producto que debe presentarse con arreglo al punto 5.6 del artículo 11.

75/318/CEE
ANEXO
(modificación resultante de 91/507/CEE artículo 1)
(adaptado)

E. Biodisponibilidad/bioequivalencia

Deberá realizarse una evaluación de la biodisponibilidad siempre que sea necesario, por ejemplo cuando la dosis terapéutica sea cercana a la dosis tóxica o cuando las pruebas anteriores hayan revelado anomalías que puedan estar relacionadas con propiedades farmacodinámicas, como la absorción variable.

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.

F. Eficacia y seguridad clínicas

1. En general, los ensayos clínicos se efectuarán bajo la forma de ensayos clínicos controlados, aleatorizados siempre que sea posible; cualquier otro diseño deberá justificarse. El tratamiento atribuido al grupo control variará según los casos y dependerá también de consideraciones éticas. 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.

   En la medida de lo posible, y muy especialmente cuando el criterio de evaluación es de apreciación subjetiva, se tomarán medidas para evitar un sesgo, incluyendo métodos de aleatorización y métodos ciegos (de doble ignorancia).

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 como sustituto válido de un ensayo controlado bien ejecutado.

3. No podrán aceptarse como pruebas válidas las declaraciones clínicas sobre la eficacia o la seguridad de un medicamento en condiciones normales de uso que no se hayan comprobado científicamente.

4. El valor de los datos relativos a la eficacia y a la seguridad del medicamento en condiciones normales de utilización aumentará considerablemente si dichos datos proceden de varios investigadores competentes que trabajan de forma independiente.

5. Para las vacunas y sueros, el estado inmunológico y la edad de la población incluida en el ensayo y la epidemiología local tienen una importancia decisiva; deberán controlarse a lo largo del ensayo y describirse con todo detalle.

   En el caso de vacunas vivas atenuadas, los ensayos clínicos se diseñarán de modo que revelen la posibilidad de transmisión del agente inmunizante de un sujeto vacunado a otro no vacunado. Cuando sea posible la transmisión, deberá estudiarse la estabilidad genotípica y fenotípica del agente inmunizante.

   Los estudios de control para vacunas y medicamentos inmunológicos incluirán pruebas inmunólogicas adecuadas y en su caso la determinación de anticuerpos.

6. En el informe de experto, deberá comentarse la pertinencia de los distintos ensayos para la determinación de la seguridad y la validez de los métodos de evaluación.

7. Se señalarán uno por uno y se comentarán todos los acontecimientos adversos, incluidas las medidas de biología clínica anormales y, en particular:

   — de manera global,

   — y en función de la naturaleza, gravedad y causalidad de los efectos.

8. Será preceptiva una evaluación crítica de la seguridad relativa, teniendo en cuenta las reacciones adversas, en relación con los siguientes aspectos:

   — la enfermedad que es objeto del tratamiento,

   — otros enfoques terapéuticos,

   — características particulares en subgrupos de pacientes,

   — datos preclínicos de toxicología y farmacología.

9. Deberán darse recomendaciones en cuanto a las condiciones de uso, con el fin de reducir la incidencia de reacciones adversas.

75/318/CEE
ANEXO
(modificación resultante de 91/507/CEE artículo 1)
(adaptado)

G. Documentación para las solicitudes de autorización en circunstancias excepcionales

75/318/CEE
ANEXO
(modificación resultante de 91/507/CEE artículo 1)
(adaptado)

Cuando, en relación con determinadas indicaciones terapéuticas, el solicitante pueda demostrar que no está en condiciones de suministrar datos completos sobre la eficacia e inocuidad en las condiciones normales de uso del producto, porque:

— 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 los informes completos;

— el estado de desarrollo de la ciencia no permite proporcionar los informes completos;

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

la autorización de comercialización podrá concederse con las siguientes reservas:

a) 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 beneficio/riesgo;

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

c) el prospecto y cualquier otra información médica indicarán al médico que, en relación con determinados aspectos, no existen aún datos fiables sobre el medicamento en cuestión.

H. Experiencia posterior a la comercialización

1. Si el medicamento ya está autorizado en otros países, deberá proporcionarse información sobre reacciones adversas al medicamento en cuestión y a medicamentos que contengan las mismas sustancias activas, a ser posible en relación con la tasa de utilización. Se incluirá información procedente de estudios a escala mundial referentes a la seguridad del medicamento.

En este sentido, se entiende por reacción adversa una reacción perjudicial y no deseada que se produce a dosis que se emplean normalmente en el hombre a efectos de profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad o para modificar la función fisiológica.

75/318/CEE
ANEXO
(modificación resultante de 91/507/CEE artículo 1)
(adaptado)

2. En el caso de vacunas ya autorizadas en otros países, habrá que presentar información sobre la vigilancia de sujetos vacunados para evaluar la prevalencia de la enfermedad en cuestión en comparación con sujetos no vacunados, siempre que se disponga de dicha información.

3. Cuando se trate de medicamentos inmunológicos, se describirá la respuesta en los períodos de exposición incrementada al antígeno.

ANEXO II

PARTE A

Directivas derogadas, con sus modificaciones sucesivas (contempladas en el artículo 130)

Directiva 65/65/CEE del Consejo (DO 22 de 9 2 1965, p. 369/65)

- Directiva 66/454/CEE del Consejo (DO 144 de 5 8 1966, p. 2658/66)
- Directiva 75/319/CEE del Consejo (DO L 147 de 9.6.1975, p. 13)
- Directiva 83/570/CEE del Consejo (DO 332 de 28 11 1983, p. 1)
- Directiva 87/21/CEE del Consejo (DO L 15 de 17 1 1987, p. 36)
- Directiva 89/341/CEE del Consejo (DO L 142 de 25 5 1989, p. 11)
- Directiva 92/27/CEE del Consejo (DO L 113, de 30.4.1992, p. 8)
- Directiva 93/39/CEE del Consejo (DO L 214 de 24 8 1993, p. 22)

Directiva 75/318/CEE del Consejo (DO L 147 de 9 6 1975, p. 1)

- Directiva 83/570/CEE del Consejo
- Directiva 87/19/CEE del Consejo (DO L 15 de 17 1 1987, p. 31)
- Directiva 89/341/CEE del Consejo
- Directiva 91/507/CEE de la Comisión (DO L 270 de 26 9 1991, p. 32)
- Directiva 93/39/CEE del Consejo

Directiva 75/319/CEE del Consejo

- Directiva 78/420/CEE del Consejo (DO L 123 de 11.5.1978, p. 26)
- Directiva 83/570/CEE del Consejo
- Directiva 89/341/CEE del Consejo
- Directiva 92/27/CEE del Consejo
- Directiva 93/39/CEE del Consejo

Directiva 89/342/CEE del Consejo (DO L 142 de 25.5.1989, p. 14)

Directiva 89/343/CEE del Consejo (DO L 142 de 25.5.1989, p. 16)

Directiva 89/381/CEE del Consejo (DO L 181 de 28.6.1989, p. 44)

Directiva 92/25/CEE del Consejo (DO L 113 de 30.4.1992, p. 1)

Directiva 92/26/CEE del Consejo (DO L 113 de 30.4.1992, p. 5)

Directiva 92/27/CEE del Consejo

Directiva 92/28/CEE del Consejo (DO L 113 de 30.4.1992, p. 13)

Directiva 92/73/CEE del Consejo (DO L 297 de 13.10.1992, p. 8)

PARTE B

Lista de plazos de transposición a Derecho nacional (contemplados en el artículo 130)

Directiva	Fecha límite de transposición
Directiva 65/65/CEE	31 de diciembre de 1966
Directiva 66/454/CEE	---
Directiva 75/318/CEE	21 de noviembre de 1976
Directiva 75/319/CEE	21 de noviembre de 1976
Directiva 78/420/CEE	---
Directiva 83/570/CEE	31 de octubre de 1985
Directiva 87/19/CEE	1 de julio de 1987
Directiva 87/21/CEE	1 de julio de 1987
	1 de enero de 1992[1]
Directiva 89/341/CEE	1 de enero de 1992
Directiva 89/342/CEE	1 de enero de 1992
Directiva 89/343/CEE	1 de enero de 1992
Directiva 89/381/CEE	1 de enero de 1992
Directiva 91/507/CEE	1 de enero de 1992[2]
	1 de enero de 1995[3]
Directiva 92/25/CEE	1 de enero de 1993
Directiva 92/26/CEE	1 de enero de 1993
Directiva 92/27/CEE	1 de enero de 1993
Directiva 92/28/CEE	1 de enero de 1993
Directiva 92/73/CEE	31 de diciembre de 1993
Directiva 93/39/CEE	1 de enero de 1995[4]
	1 de enero de 1998[5]

1 Fecha límite de transposición aplicable a Grecia, España y Portugal.
2 Exceptuando el punto 3.3 de la sección A de la segunda parte del Anexo.
3 Fecha límite de transposición aplicable al punto 3.3 de la sección A de la segunda parte del Anexo.
4 Exceptuando lo que se refiere al punto 6 del artículo 1.
5 Fecha límite de transposición aplicable al punto 7 del artículo 1.

ANEXO III

CUADRO DE CORRESPONDENCIAS

Presente Dir.	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25CEE	92/26/CEE.	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
art. 1 puntos 1 a 3	art. 1 puntos 1 a 3										
art. 1 punto 4			Anexo	art. 1 apt. 1 y 2							
art. 1 punto 5											art. 1
art. 1 puntos 6 a 9					art. 1 apt. 2						
art. 1 punto 10						art 1 apt. 1					
art. 1 puntos 11 a 14			art. 29 ter								
art. 1 puntos 15 y 16							art. 1 apt. 2				
art. 1 punto 17								art. 1 apt. 2 segunda frase			
art. 1 puntos 18 a 24									art. 1 apart. 2		
art. 1 punto 25			art. 8 pár. 1°								
art. 1 punto 26			art. 10 apt. 1								
art. 2	art. 2 apt. 1										
art. 3 puntos 1 y 2	art. 1 puntos 4 y 5 art. 2 apt. 3 primer guión										
art. 3 puntos 3 y 4	art. 2 apt. 3 guiones 2° y 3°										
art. 3 punto 5					art. 1 apt. 1						
art. 3 punto 6						art. 1 apt. 2					

Presente Dir.	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CE	92/73/CE
art. 4 apt. 1					art. 1 apt. 3						
art. 4 apt. 2						art. 1 apt. 3					
art. 4 apt. 3	art. 3 pár. 2°										
art. 4 apt. 4	art. 6										
art. 5	art. 2 apt. 4										
art. 6	art. 3 pár. 1										
art. 7					art. 2 segunda frase						
art. 8 apts. 1 y 2	art. 4 apts. 1 y 2										
art. 8 apt. 3 letras a) a e)	art. 4 pár. 3° puntos 1 a 5	art. 1 pár. 1									
art. 8 apt. 3 letras f) a i)	art. 4 pár. 3° puntos 6 a 8. 1										
art. 8 apt. 3 letras j) a l)	art. 4 pár. 3° puntos 9 a 11.										
art. 9					art. 3						
art. 10 apt. 1	art. 4 pár. 3° puntos 8. 2										
art. 10 apt. 2		art. 1 pár. 2									
art. 11 puntos 1 a 5.3	art. 4bis puntos 1 a 5.3										
art. 11 punto 5.4	art. 4 bis puntos 1 5.4			art. 3							
art. 11 puntos 5.5 a 6.4	art. 4bis puntos 5.5 a 6.4										
art. 11 punto 6.5	art. 4bis punto 6.6										
art. 11 punto 7	art. 4bis punto 6.5										
art. 11 puntos 8 a 9					art. 4						
art. 12 pár. 1			art. 1								
art. 12 pár. 2 y 3			art. 2								
art. 13											art. 6 pár. 1 y 2

Presente Dir.	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CE	92/73/CE
art. 14 apts. 1 y2											art. 7 apts. 1 y 4
art. 14 apt. 3											art. 4 pár. 2°
art. 15											art. 8
art. 16											art. .9
art. 17	art. 7										
art. 18	art. 7 bis										
art. 19			art. 4								
art. 20			art. 5								
art. 21	art. 4 ter										
art. 22	art. 10 apt. 2										
art. 23	art. 9 bis										
art. 24	art. 10 apt. 1										
art. 25	art. 9										
art. 26	art. 5										
art. 27			art. 8								
art. 28 apt. 1			art. 9 apt. 3								
art. 28 apt. 2			art. 9 apt. 1								
art. 28 apt. 3			art. 9 apt. 2								
art. 28 apt. 4			art. 9 apt. 4								
art. 29			art. 10								
art. 30			art.11								
art. 31			art. 12								
art. 32			art. 13								
art. 33			art. 14 apt.1								

Presente Dir.	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73CEE
art. 34			art. 14 apts. 2 a 4								
art. 35			art. 15								
art. 36			art. 15 bis								
art. 37			art. 15 ter								
art. 38			art. 15 quater								
art. 39			art. 14 apt. 5								
art. 40			art. 16								
art. 41			art. 17								
art. 42			art. 18								
art. 43			art. 20 apt. 1								
art. 44			art. 20 apt.2								
art. 45			art. 20 apt. 3								
art. 46			art. 19								
art. 47			art. 19 bis								
art. 48			art. 21								
art. 49			art. 23								
art. 50			art. 24								
art. 51 apt. 1 y 2			art. 22 apt. 1								
art. 51 apt. 3			art. 22 apt. 2								
art.52			art. 25								
art. 53											art. 3
art. 54									art. 2 apt. 1		
art. 55									art. 3		

Presente Dir.	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/28/CEE
art. 56									art. 4 apt. 1		
art. 57									art. 5 apt. 2		
art. 58									art. 6		
art. 59									art. 7 apts. 1 y2		
art. 60									art. 5 apt. 1 y art. 9		
art. 61									art. 10 apts. 1 a 4		
art. 62									art. 2 apt. 2 y art. 7 apt. 3		
art. 63 apt. 1									art. 4 apt. 2		
art. 63 apt. 2									art. 8		
art. 63 apt. 3									art. 10 apt. 5		
art. 64									art. 11 apt. 1		
art. 65									art. 12		
art. 66					art. 5						
art. 67					art. 6 apt. 1						
art. 68											art. 2 apt. 2
art. 69											art. 7 apts. 2 y 3
art. 70								art. 2			
art. 71								art. 3			
art. 72								art. 4			
art. 73								art. 5 apt. 1			
art. 74								art. 5 apt. 2			

Presente Dir.	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
art. 75								art. 6 apt. 2			
art. 76							art. 2				
art. 77							art. 3				
art. 78							art. 4 apt. 1				
art. 79							art. 5				
art. 80							art. 6				
art. 81							art. 7				
art. 82							art. 8				
art. 83							art. 9				
art. 84							art. 10				
art. 85										art. 3 apt. 6 segunda frase	
art. 86										art. 1 apts. 3 y 4	
art. 87										art. 2	
art. 88										art. 3 apts. 1 a 6 primera frase	
art. 89										art. 4	
art. 90										art. 5	
art. 91										art. 6	
art. 92										art. 7	
art. 93										art. 8	
art. 94										art. 9	
art. 95										art. 10	
art. 96										art. 11	

Presente Dir.	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
art. 97 apts. 1 a 4										art. 12 apts. 1 y 2	
art. 97 apt. 5										art. 12 apt. 4	
art. 98										art. 13	
art. 99										art. 14	
art. 100											art. 6 apt. 3
art. 101			art. 29 sexto								
art. 102			art. 29 bis								
art. 103			art. 29 quater								
art. 104			art. 29 quinto								
art. 105			art. 29 séptimo								
art. 106			art. 29 octavo								
art. 107			art. 29 noveno								
art. 108			art. 29 décimo								
art. 109						art. 3 apt. 1 a 3					
art. 110						art. 3 punto 4					
art. 111 apt. 1			art. 26 párs. 1 y 2								
art. 111 apt. 2				art. 4 apt. 1							
art. 111 apt. 3			art. 26 pár. 3								
art. 112	art. 8		art. 27								
art. 113				art. 4 apt. 2		art. 4 apt. 2					
art. 114 apt. 1				art. 4 apt. 3							
art. 114 apt.2						art. 4 apt. 3					
art. 115						art. 4 apt. 1					
art. 116	art. 11										
art. 117			art. 28								

Presente Dir.	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
art. 118			art. 29								
art. 119											art. 4 pár. 1
art. 120		art. 2 ter									
art. 121		art. 2 bis par. 1									
art. 122			art. 37 bis								
art. 123			art. 37 ter								
art. 124			art. 30								
art. 125			art. 33								
art. 126											art. 5
art. 127	art. 12		art. 31				art. 4 apt. 2		art. 11 apt. 2	art. 11 apt. 3	
art. 128 pár. 1	art. 21										
art. 128 pár. 2			art. 32								
art. 129			art. 28 bis								
art. 130	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
art. 131	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
art. 132	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Presente Dir.	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
Anexo I		Anexo									
Anexo II	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Anexo III	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

ISSN 0257-9545

COM(1999) 315 final

DOCUMENTOS

ES **05 15 02 01**

N° de catálogo : CB-CO-99-320-ES-C

Oficina de Publicaciones Oficiales de las Comunidades Europeas
L-2985 Luxemburgo

131