

ensenyaments d'aquesta llengua del 10 per cent de l'horari escolar total que deriva d'aquest annex, i poden treure de cadascuna de les matèries un màxim de la tercera part de l'horari assignat en el present annex.

Els continguts referits a estructures lingüístiques que puguin ser compartits per diverses llengües en un mateix curs es poden impartir de manera conjunta. En aquest cas, si la llengua d'ensenyament d'aquestes estructures comunes és diferent del castellà, s'ha de garantir que l'alumnat rep ensenyaments de llengua i literatura castellana o en llengua castellana en un nombre d'hores no inferior al que correspongui a l'àrea en aplicació dels criteris anteriors.

Els alumnes que, d'acord amb el que estableix la disposició adicional tercera, cursin ensenyaments de religió disposen d'una assignació horària mínima de 70 hores en el conjunt de l'etapa.»

## MINISTERI DE SANITAT I CONSUM

**19249** *REIAL DECRET 1345/2007, d'11 d'octubre, pel qual es regula el procediment d'autorització, registre i condicions de dispensació dels medicaments d'ús humà fabricats industrialment.* («BOE» 267, de 7-11-2007.)

La normativa actual en matèria de medicaments ha contribuït al fet que al mercat hi hagi medicaments amb provades garanties de qualitat, seguretat i eficàcia. No obstant això, davant de l'experiència adquirida, la Unió Europea ha considerat necessari adoptar noves mesures per afavorir el funcionament del mercat interior, sense oblidar en cap moment la consecució d'un alt nivell de protecció de la salut humana, per a la qual cosa s'avança en la incorporació de criteris i procediments harmonitzats per a l'avaluació i autorització de medicaments i s'aprofundeix en mesures orientades a l'avaluació continuada de la seva seguretat.

La Llei 29/2006, de 26 de juliol, de garanties i ús racional de medicaments i productes sanitaris, recull aquests criteris i procediments, i és l'instrument pel qual es transposen en bona part les últimes disposicions comunitàries sobre els medicaments.

Aquest Reial decret completa la transposició de la Directiva 2004/27/CE del Parlament Europeu i del Consell, de 31 de març, per la qual es modifica la Directiva 2001/83/CE, del Parlament Europeu i del Consell, de 6 de novembre de 2001, per la qual s'estableix un codi comunitari sobre medicaments per a ús humà, que harmonitza i recopila en un sol text la normativa comunitària sobre medicaments d'ús humà, i la Directiva 2004/24/CE, del Parlament Europeu i del Consell, de 31 de març, per la qual es modifica, pel que fa als medicaments tradicionals a base de plantes, la Directiva 2001/83/CE.

La transposició de la Directiva 2004/27/CE implica la modificació, entre altres normes, del Reial decret 767/1993, de 21 de maig, pel qual es regula l'avaluació, autorització, registre i condicions de dispensació d'especialitats farmacèutiques d'ús humà i altres medicaments fabricats industrialment, i altres disposicions en matèria de medicaments especials. Per això, i atès que la modificació afecta una gran quantitat de preceptes, es fa necessària l'elaboració d'una nova disposició que integri les normes originàries i les seves posteriors modificacions.

Els aspectes fonamentals de la Directiva 2004/27/CE objecte de transposició en aquest Reial decret es refereixen a la necessitat de millorar el funcionament dels procediments d'autorització de medicaments, per la qual cosa

s'ha revisat el procediment d'autorització nacional i especialment el de reconeixement mutu, amb la finalitat de reforçar la possibilitat de cooperació entre estats membres i, així mateix, amb la mateixa finalitat, s'incorpora un nou procediment d'autorització comunitari denominat descentralitzat i s'estableixen garanties de confidencialitat en l'avaluació i transparència i publicitat de les decisions.

La necessitat de garantir un seguiment adequat dels efectes terapèutics i del perfil de seguretat de cada nou medicament fa que l'autorització de comercialització s'hagi de renovar cinc anys després de ser concedida. Una vegada ratificada aquesta autorització, el període de validesa ha de ser, normalment, il·limitat, sense perjudici de l'avaluació contínua dels riscos a través de sistemes adequats de farmacovigilància i d'estudis d'utilització de medicaments en condicions d'ús reals.

D'altra banda, el marc legislatiu europeu preveu la possibilitat que un medicament autoritzat no sigui comercialitzat establint que qualsevol autorització que no faci efectiva la comercialització del medicament durant tres anys consecutius perdi la validesa. No obstant això, s'han d'establir excepcions a aquesta norma quan estiguin justificades per raons de salut pública o interès general.

Amb el fi evitar una duplictat de normes, es decideix aplicar a les modificacions de les autoritzacions de comercialització nacionals els mateixos criteris de tipificació dels procediments comunitaris i s'adopta el Reglament (CE) 1084/2003 de la Comissió, de 3 de juny de 2003, relatiu a l'examen de les modificacions dels termes de les autoritzacions de comercialització de medicaments per a ús humà i medicaments veterinaris concedides per l'autoritat competent d'un Estat membre, així com les seves successives actualitzacions.

Un altre aspecte fonamental del medicament és la seva identificació i informació, que ha de constar en el seu etiquetatge i prospecte, com a garantia del seu correcte ús, que promogui la seguretat i l'eficàcia en la seva utilització. La Directiva 2004/27/CE, quant a etiquetatge i prospecte, persegueix definir normes comunes en la matèria, i deixa un ampli marge a les legislacions nacionals, sobretot quant a les garanties d'autenticitat i correcta identificació, per tal de garantir un alt nivell de protecció dels consumidors i permetre l'ús correcte dels medicaments a partir d'una informació completa i comprensible.

La transposició d'aquesta Directiva implica la modificació del Reial decret 2236/1993, de 17 de desembre, pel qual es regula l'etiquetatge i prospecte dels medicaments d'ús humà, de manera que afecta una gran quantitat de preceptes, per la qual cosa s'ha considerat oportú, i seguint el criteri comunitari d'unificar la legislació en un text, recollir aquesta matèria amb el procediment d'autorització, registre i condicions de dispensació dels medicaments d'ús humà.

Amb el mateix criteri d'unificació es recullen en aquest Reial decret els medicaments especials que disposaven de la seva pròpia legislació i que ara queden integrats en aquesta mateixa norma. Així, es deroguen els reials decrets següents: 479/1993, de 2 d'abril, pel qual es regulen els medicaments radiofàrmacs d'ús humà; 478/1993, de 2 d'abril, pel qual es regulen els medicaments derivats de la sang i plasma humà; 288/1991, de 8 de març, pel qual es regulen els medicaments immunològics d'ús humà; 2208/1994, de 16 de novembre, que regula els medicaments homeopàtics d'ús humà de fabricació industrial, i el 1800/2003, de 26 de desembre, que regula els gasos medicinals; aquest últim va ser sotmès al procediment d'informació en matèria de normes i reglamentacions tècniques que preveu la Directiva 98/34/CE i el seu contingut s'ha inclòs en aquesta Disposició.

La Directiva 2004/24/CE del Parlament Europeu i del Consell de 31 de març de 2004 modifica, pel que fa als medicaments tradicionals a base de plantes, la Directiva

2001/83/CE, i harmonitza les legislacions dels estats membres quant als medicaments tradicionals a base de plantes i assegura les necessàries garanties de qualitat, seguretat i eficàcia d'aquests medicaments, evitant les diferències existents que podrien repercutir sobre la protecció de la salut pública.

La principal novetat consisteix a establir un procediment de registre simplificat per als medicaments tradicionals a base de plantes. La peculiaritat d'aquest procediment consisteix en el fet que per obtenir un registre com a medicament tradicional a base de plantes s'ha de tenir en compte l'extens ús tradicional, per la qual cosa les proves clíniques i preclíniques que se solen exigir amb caràcter general per a la inscripció d'un medicament d'ús humà no són necessàries encara que les autoritats competents podrien sol·licitar informació addicional per avaluar-ne la seguretat, si es considera necessari. Per a l'aplicació efectiva d'aquest procediment s'estableix un període transitori fins al 30 d'abril de 2011, en línia amb les exigències comunitàries. Aquesta adequació a la nova regulació suposa una derogació de la legislació vigent fins ara, sense que per això quedi afectat negativament el sector, ja que les plantes tradicionalment considerades medicinals, sigui quina sigui la seva forma de presentació, sempre que no tinguin la consideració de medicaments i s'ofereixin sense referència a propietats terapèutiques, diagnòstiques o preventives, es poden vendre lliurement, i queden sotmeses, en cas de complir els criteris exigits, a la legislació alimentària.

D'altra banda, l'Ordre SCO/3461/2003, de 26 de novembre, mitjançant la qual es va modificar l'annex II del Reial decret 767/1993, incorporant a l'ordenament jurídic espanyol la Directiva 2003/63/CE de la Comissió, de 25 de juny de 2003, es deroga i el seu contingut s'incorpora com a annex I d'aquest Reial decret. La Directiva 2003/63/CE té una gran importància perquè estableix requisits normalitzats per a l'expedient d'autorització de comercialització dels medicaments a tots els estats membres. Això es va aconseguir amb la implementació del document tècnic comú (DTC). Actualment aquest document harmonitzat constitueix la base fonamental per a la consegüent implantació d'instruments telemàtics per a la tramitació automatitzada de sol·licituds. La utilització d'eines informàtiques de gestió és, al seu torn, un element essencial per a l'objectiu de donar accés públic a les decisions de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, així com a la informació de medicaments rigorosa i objectiva que acompanya cada autorització.

Amb el present Reial decret queda derogada la legislació nacional sobre el procediment d'autorització de comercialització dels medicaments, que transposava diverses directives comunitàries que van ser derogades i codificades per la Directiva 2001/83/CE.

Com a annex II es recullen les dades que han de figurar en la fitxa tècnica del medicament.

A l'annex III s'inclou la informació que s'ha d'incloure en l'etiquetatge dels medicaments.

A l'annex IV s'estableixen els símbols, sigles i llegendes que han d'aparèixer a l'etiquetatge dels medicaments.

L'annex V recull les dades que ha de contenir com a mínim el prospecte i que s'elabora d'acord amb la fitxa tècnica del medicament.

El present Reial decret s'adopta en desplegament de la Llei 29/2006, de 26 de juliol, de garanties i ús racional dels medicaments i productes sanitaris, i té caràcter de legislació de productes farmacèutics als efectes que preveu l'article 149.1.16a de la Constitució; pel que fa al tractament de les dades personals, garanteix el respecte a la Llei orgànica 15/1999, de 13 de desembre, de protecció de dades de caràcter personal, i la seva normativa de desplegament.

Finalment, en el procés d'elaboració d'aquesta norma s'han consultat, entre altres, les comunitats autònomes i els sectors afectats.

En virtut d'això, a proposta del ministre de Sanitat i Consum, amb l'aprovació prèvia de la ministra d'Administracions Públiques, d'acord amb el Consell d'Estat i amb la deliberació prèvia del Consell de Ministres en la reunió del dia 11 d'octubre de 2007,

## DISPOSO:

### CAPÍTOL I

#### Disposicions generals

##### Article 1. *Objecte.*

Aquest Reial decret té per objecte regular els medicaments d'ús humà fabricats industrialment i, en particular:

- a) Els requisits de la sol·licitud per a l'autorització de comercialització.
- b) Els procediments d'autorització, suspensió i revocació de l'autorització, així com de les modificacions de les condicions d'autorització.
- c) La fitxa tècnica, l'etiquetatge i prospecte.
- d) Les condicions particulars per a determinades classes de medicaments.
- e) Les obligacions del titular.
- f) Els procediments comunitaris.
- g) La inscripció en el registre de medicaments, inclosos els medicaments especials que regula el capítol IV.

##### Article 2. *Definicions.*

Als efectes de la present disposició s'entén per:

1. **Medicament:** qualsevol substància o combinació de substàncies que es presenti com a posseïdora de propietats per al tractament o prevenció de malalties en éssers humans, o que pugui usar-se en éssers humans, o administrar-s'hi amb la finalitat de restaurar, corregir o modificar les funcions fisiològiques exercint una acció farmacològica, immunològica o metabòlica, o d'establir un diagnòstic mèdic;

2. **Principi actiu:** qualsevol matèria, sigui quin sigui l'origen –humà, animal, vegetal, químic o d'un altre tipus– a la qual s'atribueix una activitat apropiada per constituir un medicament.

3. **Excipient:** la matèria que, inclosa en les formes galèniques, s'afegeix als principis actius o a les seves associacions per servir-los de vehicle, possibilitar-ne la preparació i estabilitat, modificar-ne les propietats organolèptiques o determinar les propietats fisicoquímiques del medicament i la seva biodisponibilitat.

4. **Primera matèria:** qualsevol substància –activa o inactiva– utilitzada en la fabricació d'un medicament, tant si es manté inalterada, es modifica o desapareix en el transcurs del procés.

5. **Forma galènica o forma farmacèutica:** la disposició a què s'adaptin els principis actius i excipients per constituir un medicament. Es defineix per la combinació de la forma en què el producte farmacèutic és presentat pel fabricant i la forma en què s'administra.

6. **Presentació:** cadascuna de les combinacions en què el medicament està dispostat per a la seva utilització incloent-hi la composició, forma farmacèutica, dosi, i format.

7. **Format:** nombre d'unitats que conté l'envàs i/o el seu contingut.

8. **Nom del medicament:** identifica el medicament i consta de la denominació del medicament, dosi i forma

farmacèutica i, quan escaigui, la menció dels destinataris: lactants, nens o adults.

9. Denominació comuna: la denominació oficial espanyola (DOE) atribuïda a cada principi actiu per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, si hi manca, la denominació comuna internacional (DCI) recomanada per l'Organització Mundial de la Salut o, si hi manca, la denominació comuna usual.

10. Dosi del medicament: el contingut de principi actiu, expressat en quantitat per unitat de presa, per unitat de volum o de pes en funció de la presentació.

11. Fitxa tècnica o resum de les característiques del producte: document autoritzat per l'Agència, on es reflecteixen les condicions d'ús autoritzades per al medicament i recull la informació científica essencial per als professionals sanitaris.

12. Condicionament primari: l'envàs o qualsevol altra forma de condicionament que estigui en contacte directe amb el medicament.

13. Embalatge exterior: l'embalatge on hi hagi el condicionament primari.

14. Etiquetatge: les informacions que consten en l'embalatge exterior i en el condicionament primari.

15. Prospecte: la informació escrita adreçada al pacient o usuari que acompanya el medicament.

16. Medicaments especials: són els medicaments que requereixen un tractament especial a fi de demostrar-ne la qualitat, seguretat i eficàcia.

17. Extensió de línia: la segona i successives sol·licituds d'autorització i inscripció en el registre d'altres formes farmacèutiques, vies d'administració i/o dosis d'un medicament ja autoritzat, així com les modificacions que requereixin la presentació d'una nova sol·licitud d'autorització, d'acord amb la norma europea que regula les modificacions d'autorització de medicaments atorgades per l'autoritat competent d'un Estat membre.

18. Medicament hemoderivat: medicaments a base de constituents sanguinis preparats industrialment per establiments públics o privats; els esmentats medicaments inclouen, en particular, albúmina, factors de coagulació i immunoglobulines d'origen humà.

19. Medicament immunològic: és tot medicament consistent en vacunes, toxines, sèrums i al·lèrgens:

a) Les vacunes, toxines o sèrums, que inclouen en particular:

1r Els agents utilitzats per provocar una immunitat activa com són la vacuna anticolèrica, el BCG, la vacuna antipoliomielítica, la vacuna antivariolosa.

2n Els agents utilitzats per diagnosticar l'estat d'immunitat, en particular la tuberculina i la tuberculina PPD, les toxines utilitzades en els tests de Schick i de Dick, la brucel·lina.

3r Els agents utilitzats per provocar una immunitat passiva, com l'antitoxina diftèrica, la globulina antivariolosa, la globulina antilimfocítica.

b) Els productes al·lèrgens que comprenen qualsevol medicament destinat a detectar o provocar una alteració adquirida i específica en la resposta immunològica a un agent al·lèrgic.

20. Vacunes individualitzades: són les preparades amb agents immunitzadors, amb concentració i dilució específica sobre la base de la corresponent prescripció facultativa per a un pacient determinat.

21. Al·lèrgen: qualsevol producte destinat a identificar o provocar una modificació específica i adquirida de la resposta immunològica a un agent al·lèrgic.

22. Radiofàrmac: qualsevol producte que, quan estigui preparat per al seu ús amb finalitat terapèutica o diagnòstica, contingui un o més radionúclids (isòtops radioactius).

23. Generador: qualsevol sistema que incorpori un radionúclid (radionúclid pare) que en la seva desintegració origini un altre radionúclid (radionúclid fill) que s'utilitzi com a part integrant d'un radiofàrmac.

24. Equip reactiu: qualsevol preparat industrial que s'hagi de combinar amb el radionúclid per obtenir el radiofàrmac final.

25. Precursor: qualsevol radionúclid produït industrialment per al marcatge radioactiu d'altres substàncies abans de la seva administració.

26. Preparació extemporània d'un radiofàrmac: és la preparació en el moment del seu ús d'un radiofàrmac llest per a l'ús a partir del marcatge radioisotòpic d'un equip o de mostres autòlogues del mateix pacient (cèl·lules, proteïnes), amb un radionúclid precursor o un radionúclid produït per un generador de radionúclid. Aquesta preparació només es pot fer sota petició mitjançant prescripció mèdica i si es compleixen les normes de correcta preparació extemporània de radiofàrmacs que s'han de publicar posteriorment.

27. Medicaments a base de plantes: el medicament que contingui com a principis actius exclusivament substàncies vegetals, preparats vegetals o combinacions d'aquests.

28. Medicament tradicional a base de plantes: el medicament a base de plantes que compleixi les condicions que estableix l'article 51.

29. Substàncies vegetals: les plantes, principalment senceres, fragmentades o tallades, les parts de plantes, algues, fongs i líquens no tractats, normalment en forma seca però també frescos. Determinats exsudats que no han estat sotmesos a un tractament específic també es consideren substàncies vegetals. Les substàncies vegetals es defineixen justament per la part de la planta utilitzada i la denominació botànica d'acord amb el sistema binomial que inclou gènere, espècie, varietat i autor.

30. Preparats vegetals: els que s'obtenen sotmetent les substàncies vegetals a tractaments com l'extracció, destil·lació, premsatge, fraccionament, purificació, concentració o fermentació. S'hi inclouen les substàncies vegetals triturades o polvoritzades, les tintures, els extractes, els olis essencials, els sucus espremutos i els exsudats tractats.

31. Medicament homeopàtic: l'obtingut a partir de substàncies denominades soques homeopàtiques, d'acord amb un procediment de fabricació homeopàtic descrit en la Farmacopea europea, o en la Reial farmacopea espanyola o, si no n'hi ha, en una farmacopea utilitzada de manera oficial en un país de la Unió Europea. Un medicament homeopàtic pot contenir diversos principis actius.

32. Gasos medicinals: és el gas o la barreja de gasos destinat a entrar en contacte directe amb l'organisme humà i que, actuant principalment per mitjans farmacològics, immunològics o metabòlics, es presenti dotat de propietats per prevenir, diagnosticar, tractar, alleujar o curar malalties o molèsties. Es consideren gasos medicinals els utilitzats en teràpia d'inhalació, anestèsia, diagnòstic «in vivo» o per conservar i transportar òrgans, teixits i cèl·lules destinats al trasplantament, sempre que hi estiguin en contacte.

S'entén per gasos medicinals líquuts, l'oxigen líquid, nitrogen líquid i protòxid de nitrogen líquid, així com qualsevol altre que, amb similars característiques i utilització, pugui fabricar-se en el futur.

33. Titular de l'autorització de comercialització: és la persona física o jurídica responsable de la comercialització del medicament per al qual ha obtingut la preceptiva autorització de comercialització. A aquest efecte es crea un registre de titulars d'autoritzacions de comercialització.

34. Representant del titular de l'autorització de comercialització: la persona física o jurídica, normalment

coneguda com a representant local, designada pel titular de l'autorització de comercialització per representar-lo a Espanya.

35. Medicament genèric: el medicament que tingui la mateixa composició qualitativa i quantitativa en principis actius i la mateixa forma farmacèutica, i la bioequivalència del qual amb el medicament de referència hagi estat demostrada per estudis adequats de biodisponibilitat.

#### Article 3. Àmbit d'aplicació i exclusions.

1. Aquest Reial decret és aplicable als medicaments d'ús humà i als medicaments especials d'ús humà, fabricats industrialment o en la fabricació dels quals intervingui un procés industrial quant a procediments i requisits per a la presentació de sol·licituds d'autorització, la seva avaluació, requisits per a l'autorització de comercialització, fitxa tècnica, etiquetatge i prospecte que inclogui les condicions de prescripció i dispensació, així com la inclusió dels medicaments autoritzats en el corresponent registre oficial.

2. Queden exclosos de l'àmbit d'aplicació del present Reial decret:

a) Els medicaments de teràpia avançada que recull l'article 47 de la Llei 29/2006, de 26 de juliol, elaborats íntegrament i utilitzats, sense ànim de lucre, en centres vinculats al Sistema Nacional de Salut, i que la preparació esmentada es realitzi en centres autoritzats amb aquest fi pel Ministeri de Sanitat i Consum i siguin medicaments en fase d'investigació clínica o siguin medicaments que l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris consideri que satisfan les garanties de qualitat, seguretat, eficàcia, identificació i informació.

b) La sang completa, el plasma i les cèl·lules sanguínies d'origen humà.

3. La present disposició no és aplicable pel que fa a les sol·licituds, avaluació i autorització, per als medicaments que preveu l'annex I del Reglament (CE) 726/2004 del Parlament Europeu i del Consell, de 31 de març de 2004, pel qual s'estableixen procediments comunitaris per a l'autorització i supervisió de medicaments d'ús humà i veterinari i pel que es crea l'Agència Europea de Medicaments. No obstant això, sí els és aplicable el que preveuen l'article 21.3 i els annexos III i IV.

#### Article 4. Caràcter de l'autorització de comercialització.

1. Cap medicament fabricat industrialment pot ser posat al mercat sense la prèvia autorització de comercialització atorgada per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris o per la Comissió Europea, i inscripció en el registre de medicaments, d'acord amb els procediments establerts per a cada cas.

Qualsevol modificació, transmissió, suspensió i revocació de l'autorització de comercialització d'un medicament ha de ser autoritzada i constar en el registre de medicaments autoritzats que té, a aquests efectes, de la mateixa manera que la inscripció, caràcter constitutiu, excepte en el cas dels medicaments autoritzats per la Comissió Europea.

2. Quan un medicament hagi obtingut una autorització de comercialització inicial, qualsevol dosificació, forma farmacèutica, via d'administració i presentació addicionals, així com qualsevol modificacions i ampliacions que s'hi introdueixin també han d'obtenir una autorització. Totes aquestes autoritzacions de comercialització es consideren pertanyents a la mateixa autorització global de comercialització, en particular, als efectes de l'aplicació dels períodes d'exclusivitat de dades, així com per a les modificacions posteriors de l'autorització que afectin tot

un conjunt de medicaments d'un mateix titular que contingui el mateix principi actiu.

## CAPÍTOL II

### Autorització de medicaments

#### SECCIÓ 1a SOL·LICITUDS

#### Article 5. Requisits del sol·licitant d'una autorització de comercialització.

El sol·licitant de l'autorització de comercialització d'un medicament ha d'estar establert en la Unió Europea. El sol·licitant pot designar un representant legal amb el qual s'han d'entendre les actuacions derivades de la tramitació de la sol·licitud d'autorització del medicament o de les seves posteriors modificacions. Així mateix, el sol·licitant pot indicar en la sol·licitud el titular de l'autorització de comercialització proposat per a Espanya.

#### Article 6. Sol·licitud d'autorització de comercialització de medicaments fabricats industrialment.

1. Les sol·licituds d'autorització de comercialització de medicaments s'han de presentar en qualsevol dels llocs previstos a l'article 38.4 de la Llei 30/1992, de 26 de novembre, de règim jurídic de les administracions públiques i del procediment administratiu comú, dirigides a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

Així mateix i conforme al que preveu l'article 38.9 de la Llei esmentada, les sol·licituds es poden presentar per mitjans telemàtics.

2. El model de sol·licitud s'ha d'ajustar al que en cada moment estableixi l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, d'acord als models normalitzats aprovats per la Comissió Europea.

3. La documentació s'ha de presentar, almenys, en castellà. No obstant això, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris pot establir que una o diverses parts de la documentació científicotècnica es puguin presentar en un altre idioma.

4. Les sol·licituds d'autorització de medicaments han d'anar acompanyades del document acreditatiu del pagament de la taxa.

5. La sol·licitud, el model de la qual es pot obtenir a través de la pàgina web de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, ha d'incloure com a mínim les dades i documents que a continuació es detallen. L'expedient s'ha de presentar en format normalitzat d'acord amb el que estableix l'annex I d'aquest Reial decret:

a) nom o raó social i domicili o seu social del sol·licitant i, si s'escau, del fabricant, DNI/NIE o CIF;

b) nom del medicament;

c) composició qualitativa i quantitativa de tots els components del medicament, incloent-hi la de la seva denominació comuna internacional (DCI) recomanada per l'Organització Mundial de la Salut, i la seva equivalència amb la denominació oficial espanyola (DOE), quan la tingui, o la menció de la denominació química pertinent en absència de les anteriors. En el cas de substàncies i preparats vegetals s'han de declarar d'acord amb el que aquests estableixen;

d) avaluació del risc que el medicament pot representar per al medi ambient. Aquest impacte s'ha d'estudiar i s'han de preveure, cas per cas, les disposicions particulars destinades a limitar-lo;

e) descripció de la manera de fabricació;

f) indicacions terapèutiques, contraindicacions i reaccions adverses;

g) posologia, forma farmacèutica, forma i via d'administració i període o termini de validesa previst;

h) indicacions sobre les mesures de precaució i de seguretat que s'han d'adoptar en emmagatzemar el medicament, en administrar-lo als pacients i en eliminar els productes residuals, juntament amb la indicació de qualsevol risc potencial que el medicament pugui presentar per al medi ambient;

i) descripció dels mètodes de control utilitzats pel fabricant;

j) resultat de les proves:

1r Farmacèutiques (físicoquímiques, biològiques o microbiològiques).

2n Preclíniques (toxicològiques i farmacològiques).

3r Clíniques.

Els documents i informació relatius als resultats de les proves farmacèutiques, preclíniques i clíniques han d'anar acompanyats de resums detallats i informes d'experts, que han de formar part de la corresponent sol·licitud i han de quedar integrats en l'expedient d'autorització. Aquests informes han de ser elaborats i signats per persones que posseïxin les qualificacions tècniques i professionals necessàries, avalades en un currículum que s'ha d'adjuntar a l'informe;

k) una descripció detallada dels sistemes de farmacovigilància i, quan correspongui, del pla de gestió de riscos que el sol·licitant hagi de crear;

l) una declaració del sol·licitant segons la qual els assajos clínics portats a terme fora de la Unió Europea compleixen els principis ètics i normes de bona pràctica clínica que preveu el Reial decret 223/2004, de 6 de febrer, pel qual es regulen els assajos clínics amb medicaments;

m) fitxa tècnica o resum de les característiques del producte d'acord amb l'annex II, una maqueta del disseny i contingut de l'embalatge exterior i del condicionament primari, així com el prospecte d'acord amb la normativa sobre això, als efectes de garantir l'adequada comprensió per part dels ciutadans;

n) document acreditatiu conforme el fabricant està autoritzat al seu país per fabricar medicaments;

ñ) si s'escau, una còpia de l'autorització de comercialització obtinguda per al medicament en un altre Estat membre o en un tercer país juntament amb la fitxa tècnica i el prospecte aprovats o proposats, si s'escau, juntament amb la llista dels estats membres on s'estigui estudiant una sol·licitud d'autorització. Així com qualsevol denegació d'una sol·licitud d'autorització, tant en la Unió Europea com en un país tercer, i els motius d'aquesta decisió. Sense perjudici del que s'estableix a l'article 62.3 d'aquest reglament, s'ha de procedir a l'actualització d'aquesta informació sempre que arribin a coneixement del sol·licitant o titular de l'autorització fets que afectin o alterin la informació aportada o que figuri en la sol·licitud;

o) document acreditatiu conforme el sol·licitant disposa d'una persona qualificada responsable de la farmacovigilància, així com de la infraestructura necessària a Espanya per informar sobre qualsevol reacció adversa que se sospiti o que es produeixi a Espanya, o en un tercer país.

#### Article 7. *Requisits específics de l'autorització de medicaments genèrics.*

1. Respecte als medicaments genèrics definits a l'article 2.35, les diferents sals, èsters, èters, isòmers, barreges d'isòmers, complexos o derivats d'un principi actiu es consideraran un mateix principi actiu, llevat que tinguin propietats considerablement diferents quant a seguretat i/o eficàcia, cas en què el sol·licitant ha de facilitar dades suplementàries per demostrar la seguretat i/o eficàcia de la diversitat de sals, èsters o derivats d'un principi actiu

autoritzat. Les diferents formes farmacèutiques orals d'alliberament immediat es consideren una mateixa forma farmacèutica. El sol·licitant pot estar exempt de presentar els estudis de biodisponibilitat si pot demostrar que el medicament genèric satisfà els criteris pertinents definits en les corresponents directrius detallades.

2. Sense perjudici del dret relatiu a la protecció de la propietat industrial i comercial, el sol·licitant no té obligació de facilitar els resultats dels assajos preclínics i clínics si pot demostrar que el medicament és genèric d'un medicament de referència que està o ha estat autoritzat d'acord amb la present disposició, des de fa vuit anys com a mínim per un Estat membre o en la Unió Europea per procediment centralitzat. A aquests efectes, s'entén per medicament de referència l'autoritzat sobre la base d'un expedient complet.

3. Els medicaments genèrics d'un medicament de referència, autoritzat d'acord amb la present disposició, no es comercialitzen fins que hagin transcorregut deu anys des de la data de l'autorització inicial del medicament de referència.

Aquest període de deu anys s'amplia fins a un màxim d'onze anys si, durant els primers vuit anys del període de deu anys, el titular de l'autorització de comercialització del medicament de referència obté una autorització per a una o diverses indicacions terapèutiques noves i, durant l'avaluació científica prèvia a la seva autorització, s'estableix que les indicacions esmentades aporten un benefici clínic significatiu en comparació amb les teràpies existents.

4. Quan el medicament de referència no estigui autoritzat a Espanya, el sol·licitant ha d'indicar en la sol·licitud el nom de l'Estat membre en què està o ha estat autoritzat i la data d'autorització. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de sol·licitar a l'autoritat competent de l'altre Estat membre una confirmació, en el termini d'un mes, conforme el medicament de referència està o ha estat autoritzat, juntament amb la composició completa del medicament de referència i, en cas que sigui necessari, qualsevol altra documentació que consideri pertinent.

5. Els medicaments genèrics s'han de designar amb la denominació oficial espanyola del principi actiu i, si hi manca, amb la denominació comuna usual o científica de la dita substància, acompanyada, si s'escau, del nom o marca del titular o fabricant; així mateix, poden denominar-se amb una marca sempre que no es pugui confondre amb una denominació oficial espanyola o una denominació comuna internacional ni induir a error sobre les propietats terapèutiques o la naturalesa del medicament.

Els medicaments genèrics s'han d'identificar per portar a continuació del nom les sigles EFG.

#### Article 8. *Requisits específics de l'autorització de medicaments amb sol·licitud combinada amb dades suplementàries.*

Quan el medicament no s'ajusti als requisits de medicament genèric de l'apartat 1 de l'article anterior, quan la bioequivalència no pugui ser demostrada per mitjà d'estudis de biodisponibilitat o quan hi hagi diferències en els principis actius, les indicacions terapèutiques, la dosificació, la forma farmacèutica o la via d'administració respecte a les del medicament de referència, s'han de facilitar els resultats dels assajos preclínics i/o clínics adequats suplementaris.

#### Article 9. *Requisits específics de l'autorització de medicaments biològics similars a un altre de referència.*

1. Les sol·licituds d'autorització han d'incloure els resultats dels assajos preclínics i clínics adequats quan un

medicament biològic que sigui similar a un producte biològic de referència no compleixi les condicions de la definició de medicaments genèrics, a causa de diferències relacionades amb les primeres matèries o diferències en el procés de fabricació del medicament biològic i del medicament biològic de referència.

2. La documentació s'ha d'ajustar als criteris que estableix el document tècnic comú (DTC) acordat en la Unió Europea i recollit a l'annex I, així com al que disposen les directrius detallades específiques per a cada matèria.

**Article 10. *Requisits específics de l'autorització de medicaments basats en principis actius suficientment comprovats.***

1. El sol·licitant no té obligació de facilitar els resultats d'assajos preclínic i clínic propis si pot demostrar que el principi actiu del medicament ha tingut un ús mèdic ben establert almenys durant deu anys dins de la Unió Europea i presenta una eficàcia reconeguda, així com un nivell acceptable de seguretat en virtut de les condicions que preveu l'annex I.

2. En aquest cas, els resultats dels assajos s'han de substituir per una documentació bibliogràficocientífica que aporti evidència científica adequada.

3. El que estableix aquest article no és aplicable a productes que hagin de complir les condicions assenyalades en els articles 7, 8 i 9.

**Article 11. *Sol·licituds de noves associacions de principis actius autoritzats.***

Les sol·licituds de medicaments que continguin associació de principis actius presents en la composició de medicaments autoritzats, però que no hagin estat combinades encara amb finalitats terapèutiques, han d'aportar els resultats dels assajos preclínic i/o clínic relatius a la nova associació, sense necessitat de facilitar la documentació relativa a cada principi actiu individual.

**Article 12. *Sol·licituds d'autorització de medicaments amb consentiment exprés del titular d'una autorització prèvia o d'un expedient en tràmit de registre.***

1. Després de la concessió d'una autorització de comercialització, el seu titular pot consentir que un altre sol·licitant faci ús de la documentació farmacèutica, preclínica i clínica que figuri en l'expedient del seu medicament, per a l'estudi d'una sol·licitud posterior d'un medicament que tingui la mateixa composició qualitativa i quantitativa en substàncies actives i la mateixa forma farmacèutica. Aquesta situació l'han de certificar les dues parts en la documentació que s'adjunti a la sol·licitud, en què s'ha de significar l'exactitud dels dos expedients en tots els aspectes farmacèutics, preclínic i clínic, excepte en els aspectes d'identificació i disseny de l'etiquetatge del medicament.

2. Així mateix, el sol·licitant d'un expedient en tràmit pot consentir a un altre sol·licitant la presentació d'una altra sol·licitud basada en una idèntica documentació farmacèutica, preclínica i clínica, adjuntant en el segon expedient certificació per les dues parts d'aquesta autorització i de l'exactitud de les dues documentacions en tots els aspectes farmacèutics, preclínic i clínic, excepte en els aspectes d'identificació i disseny de l'etiquetatge del medicament.

**Article 13. *Període d'exclusivitat per a noves indicacions de principis actius suficientment coneguts.***

Quan s'autoritzi una nova indicació per a un principi actiu suficientment conegut, s'ha de concedir un període d'un any d'exclusivitat de dades, no acumulatiu a altres

períodes de protecció de dades, sempre que s'hagin portat a terme estudis clínics i/o preclínic significatius en relació amb la nova indicació.

## SECCIÓ 2a PROCEDIMENT D'AUTORITZACIÓ

**Article 14. *Objectius del procediment d'autorització.***

1. El procediment d'autorització té per objecte comprovar que el medicament:

- Assoleix els requisits de qualitat establerts.
- És segur, no produeix en condicions normals d'utilització efectes tòxics o indesitjables desproporcionats al benefici que procura.
- És eficaç en les indicacions terapèutiques aprovades.
- Està correctament identificat i va acompanyat de la informació necessària per utilitzar-lo.

2. L'avaluació dels efectes terapèutics positius del medicament s'ha d'apreciar en relació amb qualsevol risc relacionat amb la qualitat, la seguretat i l'eficàcia del medicament per a la salut del pacient o la salut pública, entès com a relació de benefici-risc.

3. El que estableix aquest article és aplicable, així mateix, a les modificacions que es produeixen en l'autorització i segueix sent aplicable, mentre el producte estigui al mercat, d'acord amb les noves evidències que es vagin obtenint respecte a la seva seguretat i efectivitat.

4. En qualsevol moment l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris pot comprovar que es compleixen els requisits de l'apartat 1 anterior.

**Article 15. *Garanties de confidencialitat.***

La documentació de la sol·licitud d'autorització i els informes d'expert tenen caràcter confidencial.

**Article 16. *Admissió a tràmit i validació de la sol·licitud.***

1. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, en el termini de deu dies naturals des de la presentació de la sol·licitud, ha de verificar que aquesta sol·licitud compleix els requisits previstos, i ha de notificar al sol·licitant la seva admissió a tràmit amb indicació del procediment aplicable i la identificació de l'expedient, així com del termini per a la notificació de la resolució.

2. En cas que la sol·licitud no compleixi els requisits establerts, s'ha de requerir el sol·licitant perquè corregeixi les deficiències en el termini màxim de deu dies naturals, amb indicació que si no ho fa s'ha d'arxivar-ne la sol·licitud, amb la resolució prèvia que s'ha de dictar en els termes que estableix l'article 42 de la Llei 30/1992, de 26 de novembre.

3. El termini màxim per a la notificació de la resolució del procediment d'autorització de medicaments és de 210 dies naturals, que s'han de començar a computar a partir de l'endemà de la data de presentació d'una sol·licitud vàlida.

4. En cas que el medicament objecte de la sol·licitud hagi estat prèviament autoritzat en un altre Estat membre, el mateix titular no pot presentar sol·licitud davant l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, ni s'ha d'admetre a tràmit, excepte si la sol·licitud es presenta d'acord amb el procediment de reconeixement mutu que estableix l'article 72, o si es tracta d'una extensió de línia d'un medicament autoritzat a Espanya a través del procediment nacional.

5. En cas que el medicament objecte de la sol·licitud estigui sent avaluat en un altre Estat membre, el sol·licitant ho ha de comunicar a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris. L'Agència ha d'infor-

mar l'interessat, que ha de tramitar la seva sol·licitud per procediment de reconeixement mutu o bé per procediment descentralitzat, d'acord amb el que estableixen els articles 72 i 73, i, si és procedent, la seva sol·licitud s'ha d'arxivar.

**Article 17. *Avaluació de la documentació farmacèutica, preclínica i clínica i emissió del corresponent informe.***

1. Admesa a tràmit la sol·licitud, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de fer l'avaluació de l'expedient i ha d'emetre un informe d'avaluació. A aquest efecte, pot requerir documentació complementària o aclariments al sol·licitant sobre qualsevol aspecte objecte de la sol·licitud, amb l'establiment d'un termini de tres mesos, que excepcionalment es pot ampliar a sis, per a la presentació de la documentació esmentada. Quan l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris faci ús d'aquesta facultat, el termini previst a l'apartat tercer de l'article anterior queda suspès fins que es proporcionin les dades complementàries requerides.

2. L'informe d'avaluació ha de ser motivat i ha de preveure els aspectes farmacèutics, preclínic i clínic del medicament.

3. En el procés d'avaluació, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris pot sotmetre el medicament, les seves primeres matèries, productes intermedis i altres components a examen dels seus laboratoris oficials de control; així mateix, pot sol·licitar la col·laboració d'un altre laboratori nacional acreditat a aquest efecte per la mateixa Agència, a un laboratori oficial de control comunitari o d'un tercer país.

**Article 18. *Dictamen del Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Ús Humà.***

L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris pot sol·licitar al Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Ús Humà el seu dictamen sobre les sol·licituds de noves autoritzacions de medicaments, i sol·licituds de més modificacions d'autoritzacions de comercialització d'acord amb el que estableix article 63, per a la qual cosa ha de remetre a l'esmentat Comitè l'informe d'avaluació i si s'escau, proposta de la fitxa tècnica i el prospecte.

En tot cas, els dictàmens del Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Ús Humà no tenen caràcter vinculant.

**Artículo 19. *Causas i procediment de denegació.***

1. La sol·licitud d'autorització d'un medicament pot ser denegada per les raons següents, quan:

- la relació de benefici-risc no sigui favorable;
- no se'n justifiqui prou l'eficàcia terapèutica;
- el medicament no tingui la composició qualitativa i quantitativa declarada o no tingui la qualitat adequada;
- les dades i informacions contingudes en la documentació de la sol·licitud d'autorització siguin errònies o incompleixin la normativa d'aplicació en la matèria.

2. En cas que el resultat de l'avaluació sigui desfavorable per alguna de les causes que preveu l'apartat anterior, o hi hagi diferències substancials de la informació del medicament respecte a la proposta realitzada pel sol·licitant, la Subdirecció General de Medicaments d'Ús Humà de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ho ha posar de manifest a l'interessat a fi que, en un termini de quinze dies, pugui efectuar-hi les al·legacions i presentar la documentació que consideri oportuna.

3. Efectuades les al·legacions per part del sol·licitant, l'Agència ha de modificar l'informe d'avaluació i, si és

procedent, d'acord amb l'article anterior, s'ha de remetre al Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Ús Humà, a fi d'emetre el dictamen oportú.

**Article 20. *Resolució.***

1. Un cop finalitzada la instrucció del procediment, s'ha de dictar resolució motivada que s'ha de notificar a l'interessat amb expressió dels recursos que escaiguin d'acord amb el que preveu la normativa vigent.

2. Quan els resultats de l'avaluació siguin favorables, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha d'emetre resolució que n'autoritzi la comercialització, sense perjudici de les obligacions derivades de les normes sobre finançament públic.

3. La resolució d'autorització d'un medicament ha de contenir les condicions d'autorització i n'han de formar part les dades administratives, la fitxa tècnica, l'etiquetatge i el prospecte.

4. En el document d'autorització, hi han de figurar, almenys, les dades següents:

- Nom del medicament.
- Número de registre.
- Grup terapèutic.
- Forma farmacèutica.
- Via d'administració.
- Presentacions autoritzades amb els seus respectius codis nacionals.
- Condicions de conservació i caducitat.
- Condicions de prescripció i dispensació.
- El nom i l'adreça del titular de l'autorització.
- El nom i l'adreça del representant del titular de l'autorització de comercialització, si s'escau.
- El nom i l'adreça del fabricant, tant del principi actiu com del medicament en cas que difereixin.
- Composició qualitativa i quantitativa completa.

**Article 21. *Inscripció en el Registre de medicaments.***

1. L'autorització del medicament s'ha d'inscriure d'ofici en el Registre de medicaments de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

2. Cada número de registre es refereix a una composició, una forma farmacèutica, una dosi per unitat d'administració incloses totes les presentacions per a la venda. Cadascuna de les presentacions s'ha d'identificar pel seu corresponent codi nacional.

En el cas d'un medicament que s'hagi d'administrar amb un dispositiu aplicador exclusiu que permeti ser utilitzat nombroses vegades, es pot admetre en el mateix registre una presentació amb un dispositiu aplicador i una altra sense, i assignar un codi nacional a cadascuna de les presentacions.

També es poden admetre sota el mateix número de registre altres supòsits quan així ho determini l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

3. En el cas dels medicaments indicats a l'annex del Reglament (CE) 726/2004, la posada al mercat s'ha de comunicar a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris als efectes de la seva inclusió en el registre de medicaments autoritzats.

**Article 22. *Transparència i publicitat.***

1. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha d'assegurar l'accés públic a les seves decisions sobre l'autorització o denegació de comercialització d'un medicament, les seves modificacions, suspensions i revocacions, quan totes siguin fermes en via administrativa, així com la fitxa tècnica, de conformitat amb el que

disposa la Llei orgànica 15/1999, de 13 de desembre, de protecció de dades de caràcter personal.

2. Així mateix, és d'accés públic l'informe d'avaluació motivat, amb la supressió prèvia de qualsevol informació comercial de caràcter confidencial, d'acord amb les directrius que adopti la Comissió Europea.

#### Article 23. Responsabilitat del titular i del fabricant.

1. El titular de l'autorització de comercialització de cada medicament és el responsable del compliment de les obligacions derivades de l'autorització i ha de comptar amb els mitjans materials i personals necessaris per complir les obligacions que en deriven.

2. L'autorització d'un medicament s'ha de concedir sense perjudici de la responsabilitat civil o penal del fabricant o fabricants i, així mateix, del fabricant o fabricants implicats en el procés de fabricació del producte o de la seva matèria primera, i si s'escau del titular de l'autorització de comercialització.

#### Article 24. Condicions de prescripció i dispensació dels medicaments.

1. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de classificar el medicament com a:

- a) Medicament subjecte a prescripció mèdica.
- b) Medicament no subjecte a prescripció mèdica.

Dins dels medicaments la dispensació dels quals requereixi prescripció mèdica, hi ha les subcategories següents:

1r Medicaments subjectes a prescripció mèdica de dispensació renovable o no renovable.

2n Medicaments subjectes a prescripció mèdica especial.

3r Medicaments de prescripció mèdica restringida, d'utilització reservada a determinats mitjans especialitzats.

2. Els medicaments s'han de sotmetre a prescripció mèdica especial quan:

a) Continguin, en dosis no exemptes, una substància classificada com a estupefaent o psicòtrota d'acord amb els convenis internacionals sobre la matèria.

b) Puguin ser objecte, en cas d'utilització anormal, de risc considerable d'abús medicamentós, puguin provocar toxicodpendència o ser desviats per a usos il·legals.

c) Continguin alguna substància que, per la seva novetat o propietats, es consideri necessari incloure-la en aquest grup com a mesura de precaució.

3. Els medicaments s'han de sotmetre a prescripció mèdica restringida quan:

a) A causa de les seves característiques farmacològiques o per la seva novetat, o per motius de salut pública, es reservin per a tractaments que només es puguin utilitzar o seguir en un medi hospitalari o centres assistencials autoritzats (medicaments d'ús hospitalari).

b) S'utilitzin en el tractament de malalties que hagin de ser diagnosticades en medi hospitalari, o en establiments que disposin de mitjans de diagnòstic adequats o per determinats metges especialistes, encara que l'administració i el seguiment pugui fer-se fora de l'hospital (medicaments de diagnòstic hospitalari de prescripció per determinats metges especialistes).

c) Estiguin destinats a pacients ambulatoris, però la seva utilització pugui produir reaccions adverses molt greus, fet que requerirà, si s'escau, prescripció per part de determinats metges especialistes i una vigilància especial

durant el tractament (medicaments de control mèdic especial).

4. No obstant el que disposen els apartats anteriors, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris pot establir-hi excepcions tenint en compte:

a) la dosi màxima única o la dosi màxima diària, la dosificació, la forma farmacèutica, determinats envasos i/o

b) altres condicions d'utilització que garanteixin l'ús adequat del medicament.

5. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris pot modificar d'ofici la classificació atorgada a un medicament, d'acord amb els criteris exposats en aquest article, quan de la reavaluació de l'expedient es desprenguin noves dades que ho justifiquin.

6. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris pot qualificar de medicaments no subjectes a prescripció mèdica aquells que estiguin destinats a processos o condicions que no necessitin un diagnòstic precís i que tinguin unes dades d'avaluació toxicològica, clínica o d'utilització i via d'administració que no exigeixin prescripció mèdica.

7. Quan, sobre la base d'assajos clínics o estudis preclínic significatius, l'autorització de medicament subjecte a prescripció mèdica s'hagi modificat per la de medicament no subjecte a prescripció mèdica o viceversa, s'ha de concedir un període d'un any d'exclusivitat de dades per a aquests des de l'autorització de la modificació.

8. El Ministeri de Sanitat i Consum ha d'establir les condicions i requisits específics per a l'aplicació de cadascuna d'aquestes categories de prescripció i dispensació.

#### Article 25. Medicaments publicitaris.

1. Poden ser objecte de publicitat destinada al públic els medicaments que compleixin tots els requisits que s'indiquen a continuació:

a) Que no es financin amb fons públics.

b) Que per la seva composició i objectiu estiguin destinats i concebuts per a la seva utilització sense la intervenció d'un metge que dugui a terme el diagnòstic, la prescripció o el seguiment del tractament.

c) Que no continguin en la seva composició substàncies psicòtropes ni estupefaents.

2. El compliment d'aquests requisits, l'ha de verificar amb caràcter previ l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris mitjançant l'atorgament de la preceptiva autorització.

#### Article 26. Autoritzacions sotmeses a condicions especials.

1. En circumstàncies excepcionals, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris pot autoritzar un medicament basat en una sol·licitud les dades preclíniques o clíniques del qual estiguin incompletes, quan el sol·licitant pugui justificar per raons objectives i verificables que no pot subministrar dades completes sobre l'eficàcia i seguretat en les condicions normals d'ús del producte, per alguna de les raons següents:

a) els casos per als quals està indicat el medicament es presenten tan rarament que el sol·licitant raonablement no pot estar obligat a proporcionar les evidències detallades;

b) l'estat actual de desenvolupament de la ciència no permet proporcionar informació completa;

c) els principis de deontologia mèdica comunament admesos prohibeixen recollir aquesta informació.



2. En aquestes circumstàncies, l'autorització concedida per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris és revisable anualment i supeditada a l'obligació per part del sol·licitant de complir les condicions següents, segons escaigui:

a) Realitzar, dins el termini establert per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, un programa d'estudis determinat els resultats del qual han de constituir la base d'una nova avaluació de la relació de benefici-risc.

b) Qualificar el medicament com a subjecte a prescripció mèdica i, en cas que sigui necessari, autoritzar-ne l'administració només si s'efectua sota un estricte control mèdic, si pot ser en un centre hospitalari.

c) Incloure la informació disponible en la fitxa tècnica i explicar les limitacions de les dades, així com en el prospecte i en qualsevol altra informació mèdica, destacant que, en relació amb determinats aspectes, no hi ha encara dades concloents sobre el medicament en qüestió.

#### Article 27. *Termini de validesa i renovació de l'autorització.*

1. L'autorització d'un medicament té una validesa de cinc anys. Pot renovar-se un cop transcorregut el termini esmentat amb la prèvia revaluació de la relació de benefici-risc. Una vegada renovada l'autorització, té un caràcter indefinit, llevat que raons de farmacovigilància justifiquin que se sotmeti a un nou procediment de renovació.

2. El procediment de renovació s'inicia a sol·licitud del titular de l'autorització del medicament. La sol·licitud s'ha de presentar davant l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, almenys sis mesos abans que expiri la seva validesa.

3. La sol·licitud de renovació s'ha de presentar en qualsevol dels llocs que preveu l'article 38.4 de la Llei 30/1992, de 26 de novembre, i d'acord amb el format de sol·licitud publicat per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

4. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de notificar la resolució abans de l'expiració de la validesa de l'autorització. En cas que la resolució sigui negativa, s'ha de seguir el que disposa l'article 68.

5. L'autorització queda extingida si no es presenta una sol·licitud de renovació de l'autorització en el termini establert, llevat que l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris mitjançant la resolució acordi mantenir la vigència de l'autorització.

#### Article 28. *Comercialització efectiva.*

1. El titular de l'autorització ha de comunicar de manera expressa a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris la data de comercialització efectiva de cada medicament. La comunicació s'ha de fer per cadascuna de les autoritzacions de comercialització, com a mínim quinze dies abans d'efectuar-se aquesta comercialització.

2. El titular de l'autorització ha d'efectuar anualment una declaració d'intenció de comercialització del medicament de manera expressa. Aquesta comunicació s'ha de fer davant l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris durant el mes d'octubre de l'any anterior, i s'hi ha d'adjuntar la justificació del pagament de la corresponent taxa. En el cas de no presentar aquesta declaració, s'entén que se sol·licita la suspensió de l'autorització de comercialització d'acord amb l'article 69.1, i s'inicia el corresponent procediment.

3. Cada autorització de comercialització d'un medicament perd la seva validesa si, en un termini de tres anys, el titular no procedeix a la seva comercialització efectiva. El període dels tres anys comença a comptar a

partir de l'endemà de la data de la notificació de la resolució d'autorització emesa per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

4. L'autorització de comercialització d'un medicament també perd la seva validesa si, una vegada autoritzat i comercialitzat, deixa de trobar-se de manera efectiva en el mercat durant tres anys consecutius.

5. Quan un titular d'una autorització de comercialització manifesti a l'Agència la seva intenció de no continuar la comercialització d'un medicament, l'Agència pot fer pública aquesta situació, instant altres laboratoris que puguin estar interessats a sol·licitar una autorització de comercialització d'aquest medicament, basant-se en els articles 7, 8, 10 i 12, segons correspongui.

6. No obstant això, quan hi concorrin raons de salut o d'interès sanitari, com en el supòsit d'originar-se una llacuna terapèutica, ja sigui al mercat en general o en la prestació farmacèutica del Sistema Nacional de Salut, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de mantenir la validesa de l'autorització i exigir la comercialització efectiva del medicament.

7. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de procedir a anotar les circumstàncies anteriors en el Registre de medicaments.

### CAPÍTOL III

#### Etiquetatge i prospecte

##### SECCIÓ 1a DISPOSICIONS GENERALS DE L'ETIQUETATGE I PROSPECTE

#### Article 29. *Objectius de l'etiquetatge i prospecte: garanties d'identificació i informació per a l'ús racional del medicament.*

1. L'etiquetatge i el prospecte del medicament han de ser conformes a la informació de la seva fitxa tècnica.

2. L'etiquetatge i el prospecte han de garantir la inequívoca identificació del medicament, proporcionant la informació necessària per a la seva correcta administració i ús per part dels pacients o usuaris i, si s'escau, dels professionals sanitaris.

3. L'etiquetatge i el prospecte, en el disseny i contingut, han de facilitar l'adequada comprensió i coneixement del medicament per part del ciutadà. El prospecte ha de ser llegible, clar, ha d'assegurar-ne la comprensió del pacient i reduir al mínim els termes de naturalesa tècnica.

#### Article 30. *Autorització de la informació continguda en l'etiquetatge i prospecte.*

1. Els textos i altres característiques de l'etiquetatge i del prospecte formen part de la sol·licitud del medicament i requereixen l'autorització de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

Les modificacions requereixen, així mateix, l'autorització prèvia de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris i s'han de resoldre conforme al procediment establert per a les modificacions de l'autorització.

2. Els textos s'han de presentar, com a mínim, en castellà. A més, també es podran redactar en altres idiomes, sempre que en tots figuri la mateixa informació. En aquests casos, amb la sol·licitud s'ha d'adjuntar la documentació acreditativa de la fidelitat de la traducció.

3. En el cas dels medicaments orfes, les informacions previstes en l'etiquetatge es poden redactar, amb la sol·licitud prèvia degudament motivada, en una llengua oficial de la Unió Europea, en els casos que determini l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

4. Així mateix, quan el destí del medicament no sigui el lliurament directe al pacient, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris pot dispensar de l'obligació de fer figurar determinades informacions en l'etiquetatge i el prospecte, així com de redactar el prospecte en castellà.

5. Sense perjudici del que s'exposa abans, en els casos dels apartats 3 i 4 el titular de l'autorització de comercialització ha de posar a disposició de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris la informació de l'etiquetatge i/o del prospecte en castellà, de manera que pugui fer-se disponible als ciutadans i professionals interessats.

#### SECCIÓ 2a GARANTIES D'IDENTIFICACIÓ DEL MEDICAMENT: ETIQUETATGE

##### Article 31. *Requisits generals.*

1. L'etiquetatge del medicament ha d'incloure la informació detallada a l'annex III.

2. Les dades que s'han d'esmentar obligatòriament a l'etiquetatge dels medicaments han d'estar expressades amb caràcters fàcilment llegibles, clarament comprensibles i indelebles. Aquestes dades no han d'incloure errors sobre la naturalesa del producte ni sobre les seves propietats terapèutiques.

##### Article 32. *Garanties d'autenticitat i traçabilitat de l'etiquetatge.*

L'embalatge exterior o, si no n'hi ha, el condicionament primari ha d'incorporar els elements que permetin l'autenticació del producte, així com la informació necessària per determinar la traçabilitat del medicament des de la seva fabricació fins a la seva dispensació al ciutadà, incloent-hi per a això la identificació que s'estableixi per reglament.

##### Article 33. *Incorporació de símbols i motius gràfics.*

1. És obligatori incloure en l'etiquetatge els símbols recollits a l'annex IV.

2. Es pot autoritzar la inclusió d'altres motius gràfics que, sent conformes amb la fitxa tècnica i no tenint caràcter publicitari, siguin adequats per facilitar la interpretació per part dels pacients i usuaris de determinades mencions de l'annex III.

##### Article 34. *Obligació de declarar determinats excipients.*

En l'etiquetatge, en la declaració de la composició del medicament, s'hi han d'incloure els excipients de declaració obligatòria el coneixement dels quals sigui necessari per a una correcta administració i ús del medicament.

Els excipients de declaració obligatòria s'han d'anar actualitzant conforme als avenços científics i tècnics i d'acord amb el que estableixi la Unió Europea.

##### Article 35. *Garantia de correcta identificació: nom del medicament.*

1. El nom amb què es comercialitzi el medicament definit a l'article 2.8 ha de complir els requisits establerts legalment i en cap cas pot induir a error sobre les propietats terapèutiques o la naturalesa del medicament.

La denominació pot ser un nom de fantasia que no es pugui confondre amb la denominació comuna, definida a

l'article 2.9 o bé la denominació comuna o científica del principi actiu, acompanyada d'una marca comercial o del nom del titular o fabricant de l'autorització de comercialització.

2. S'han d'evitar les denominacions que puguin induir a error en la prescripció o dispensació a causa de denominacions ja existents en el mercat farmacèutic, l'ús d'altres denominacions anteriors o dels hàbits de prescripció.

3. En general, i d'acord amb el que estableixen els dos apartats anteriors, no són admissibles les denominacions de medicaments quan:

a) La seva prescripció o dispensació pugui donar lloc a confusió fonètica o ortogràfica amb el d'un altre medicament o amb productes sanitaris, cosmètics o alimentaris.

b) Hagi estat utilitzada en un medicament l'autorització del qual hagi estat revocada i no hagin transcorregut cinc anys des de la revocació, llevat que tinguin la mateixa composició en principis actius.

c) Tingui una semblança ortogràfica amb una denominació oficial espanyola, amb una denominació comuna internacional recomanada o proposada per l'Organització Mundial de la Salut, o amb una denominació comuna usual o científica.

d) Es tracti de medicaments publicitaris i d'altres medicaments amb publicitat dirigida al públic, la denominació del qual no pot ser igual que el d'un altre medicament subjecte a prescripció mèdica o finançat amb fons públics o induir-hi a confusió.

#### SECCIÓ 3a GARANTIES D'INFORMACIÓ DEL MEDICAMENT: PROSPECTE

##### Article 36. *Requisits generals del prospecte.*

1. El prospecte és la informació escrita que acompanya el medicament, dirigida al pacient o a l'usuari. S'hi identifica el titular de l'autorització i si s'escau, el nom del representant del titular de l'autorització de comercialització i el responsable de la fabricació del medicament, s'hi declara la composició i es donen instruccions per a la seva administració, ús i conservació, així com els efectes adversos, interaccions, contraindicacions i altres dades que es determinen a l'annex V, amb la finalitat de proposar-ne l'ús més correcte i l'observança del tractament prescrit, així com les mesures que s'han d'adoptar en cas d'intoxicació.

2. El prospecte ha d'estar redactat i concebut en termes clars i comprensibles per permetre que els pacients i usuaris actuïn de manera adequada, quan sigui necessari amb ajuda dels professionals sanitaris.

3. El prospecte ha de reflectir els resultats de les consultes amb els grups de pacients o d'usuaris per garantir la seva llegibilitat, claredat i facilitat de comprensió a fi d'afavorir l'ús correcte del medicament.

4. Com a norma general, el prospecte només ha de contenir la informació concernent al medicament al qual es refereixi. No obstant això, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris pot autoritzar, en determinades circumstàncies, que s'inclougui informació relativa a diferents dosis i formes farmacèutiques disponibles d'un mateix medicament.

5. És obligatòria la inserció del prospecte en tots els medicaments, excepte si tota la informació exigida s'inclou en l'embalatge exterior o, si no, en el condicionament primari.

6. El titular de l'autorització de comercialització ha de garantir que, amb la prèvia sol·licitud de les organitzacions de pacients, el prospecte estigui disponible en formats apropiats per a les persones invidents o amb visió parcial.

**Article 37. Omissió d'indicacions terapèutiques.**

L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris pot decidir que determinades indicacions terapèutiques no figurin en el prospecte o en la fitxa tècnica, en particular quan el sol·licitant d'un medicament genèric comuniqui que aquestes indicacions estiguin cobertes pel dret de patents o de protecció de dades en el moment en què el medicament genèric s'autoritzi.

**Article 38. Motius gràfics.**

Es pot autoritzar la inclusió en el prospecte de dibuixos, i altres motius gràfics, que complementin la informació escrita del prospecte així com altres informacions, sempre que, sent conformes amb la fitxa tècnica, es justifiquin per raons d'educació sanitària o afavoreixin una millor comprensió al consumidor o usuari a qui s'adrecin, i no responguin a criteris de promoció o publicitat del medicament.

**SECCIÓ 4a DISPOSICIONS PARTICULARS PER A DETERMINATS FORMATS DE MEDICAMENTS**

**Article 39. Material de condicionament dels envasos clínics.**

1. En l'embalatge exterior hi han de figurar les dades establertes en la part primera de l'annex III, amb les excepcions següents:

- a) Supressió del cupó precinte del Sistema Nacional de Salut.
- b) Supressió del requadre o espai en blanc que permeti indicar la posologia receptada, durada del tractament i freqüència de preses.
- c) Inclusió de forma destacada de la llegenda: «Envàs clínic, prohibida la venda al detall».

2. En el condicionament primari hi han de constar les dades reflectides en la part segona de l'annex III.

3. El nombre de prospectes que s'incloguin en l'embalatge han de ser els suficients, depenent del nombre d'unitats de l'envàs clínic, per garantir la informació dels possibles pacients o usuaris, i han de contenir la informació que s'estableix a l'annex V.

**Article 40. Material de condicionament de les mostres gratuïtes.**

El material de condicionament de les mostres gratuïtes, sigui quin sigui, ha de reunir les mateixes característiques i condicions que les autoritzades per als envasos de venda al públic, amb les excepcions següents:

- a) S'ha de suprimir o anul·lar el cupó precinte del Sistema Nacional de Salut.
- b) En l'embalatge exterior s'ha d'indicar de manera indeleble i ben visible la llegenda: «Mostra gratuïta, prohibit vendre-la».

**CAPÍTOL IV**

**Disposicions particulars per a determinades classes de medicaments**

**SECCIÓ 1a MEDICAMENTS HEMODERIVATS**

**Article 41. Autorització prèvia de lots de fabricació de medicaments hemoderivats.**

1. Per motius de salut pública, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, d'acord amb l'arti-

cle 45.3 de la Llei 29/2006, de 26 de juliol, ha de sotmetre a autorització prèvia cada lot de fabricació del producte acabat i condicionar la comercialització a la seva conformitat.

2. Se n'exceptuen els derivats del plasma que intervinguin com a excipient o com a reactiu en la producció d'un altre medicament o producte sanitari, els productes en fase d'assajos clínics i els medicaments que assenyalen l'apartat 2 de l'article 24 de la Llei 29/2006, de 26 de juliol.

3. L'autorització prèvia del lot de fabricació implica la revisió dels protocols de producció i control que acompanyin la sol·licitud i, si s'escau, la realització dels assajos analítics que es considerin oportuns.

4. Quan s'acrediti documentalment davant l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris que el lot ha estat certificat per l'autoritat competent d'un altre Estat membre, s'ha d'atorgar l'esmentada autorització sense fer noves anàlisis.

5. Quan no sigui necessari fer una anàlisi, s'entén autoritzat el lot de fabricació si, en el termini de cinc dies hàbils des de la recepció de la sol·licitud d'autorització en l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, aquesta no requereix al sol·licitant que corregeixi o millori la sol·licitud. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de determinar el mitjà telemàtic per efectuar la sol·licitud esmentada.

6. En cas que la sol·licitud impliqui la realització d'anàlisis del lot perquè no disposa de la certificació assenyalada anteriorment, la sol·licitud esmentada s'ha de resoldre en el termini màxim de 60 dies des de la seva presentació.

**Article 42. Comerç exterior dels medicaments hemoderivats.**

1. L'entrada i sortida de medicaments hemoderivats, de les seves primeres matèries i dels seus intermedis del territori espanyol està sotmès a autorització prèvia per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

2. En el supòsit de sortida de medicaments hemoderivats, es requereix informe previ favorable de la Direcció General de Salut Pública del Ministeri de Sanitat i Consum.

**SECCIÓ 2a VACUNES I AL·LÉRGENS**

**Article 43. Autorització prèvia de lots de fabricació de vacunes i al·lèrgens.**

1. Per motius de salut pública, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, d'acord amb l'article 45.3 de la Llei 29/2006, de 26 de juliol, ha de sotmetre a autorització prèvia cada lot de fabricació de producte acabat i ha de condicionar la comercialització a la seva conformitat de les vacunes següents:

- a) Les vacunes víriques.
- b) Les vacunes contra el tètanus, diftèria i tos ferina, tant monovalents com polivalents.
- c) La vacuna antitífica atenuada.

2. La referida autorització prèvia implica la revisió dels protocols de producció i control i, si s'escau, la realització dels assajos analítics que es considerin oportuns.

3. Quan s'acrediti documentalment davant l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris que el lot ha estat certificat per l'autoritat competent d'un altre Estat membre de la Unió Europea, s'ha d'atorgar l'autorització esmentada sense realitzar noves anàlisis. Transcor-

regut el termini de l'apartat 4 del present article sense pronunciat negatiu, i tenint en compte l'especial necessitat d'aquests productes estratègics, el lot s'entén conforme per a la seva comercialització.

4. En el termini màxim de 60 dies naturals des de la recepció de la sol·licitud s'ha de resoldre l'expedient.

5. En el cas de la vacuna de la grip, els terminis que preveuen els apartats 3 i 4 són de 30 dies naturals.

#### Article 44. *Vacunes individualitzades.*

Per a les vacunes d'ús individual es poden establir limitacions de l'abast del que indica l'annex I d'acord amb les característiques d'aquests productes.

#### Article 45. *Recomanacions d'ús.*

En les vacunes que s'autoritzi per procediments centralitzat, descentralitzat i reconeixement mutu, i consti en la seva fitxa tècnica que s'han d'utilitzar d'acord amb les recomanacions oficials, les esmentades recomanacions oficials d'ús s'han d'adjuntar a la fitxa tècnica durant les accions de promoció de la vacuna.

### SECCIÓ 3a MEDICAMENTS RADIOFÀRMACS

#### Article 46. *Autorització de medicaments radiofàrmacs.*

Els generadors de radionúclids, equips, radionúclids precursors i radiofàrmacs fabricats industrialment tenen la consideració de medicaments i estan sotmesos a autorització i registre per part l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

#### Article 47. *Exempcions.*

1. No s'exigeix l'autorització per als casos següents:

a) La preparació extemporània d'un medicament radiofàrmac, entesa com a preparació d'un radiofàrmac en el moment del seu ús, en una unitat de radiofarmàcia autoritzada, sota la supervisió i control d'un facultatiu especialista en radiofarmàcia, per a la seva aplicació en un centre o institució legalment facultats per a això, si es realitza exclusivament a partir de generadors de radionúclids, radionúclids precursors i equips degudament autoritzats i d'acord amb les instruccions del fabricant.

b) La preparació en el moment del seu ús de mostres autòlogues on participin radionúclids, així com l'extracció de dosis individuals de radiofàrmacs llestos per al seu ús, en una unitat de radiofarmàcia autoritzada, sota la supervisió i control d'un facultatiu especialista en radiofarmàcia, per a la seva aplicació en un centre o institució legalment facultats per a això, si es realitza exclusivament a partir de generadors de radionúclids, radionúclids precursors, radiofàrmacs fabricats industrialment i equips degudament autoritzats i d'acord amb les instruccions del fabricant.

c) Els radiofàrmacs utilitzats per a tomografia per emissió de positrons (radiofàrmacs PET) preparats en una unitat de radiofarmàcia autoritzada sota la supervisió i control d'un facultatiu especialista en radiofarmàcia, sempre que compleixin els requisits següents:

1r Elaborats íntegrament i utilitzats, sense ànim de lucre, en centres vinculats al Sistema Nacional de Salut,

2n Siguin substàncies en fase d'investigació clínica o siguin medicaments que l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris considera que satisfan les garanties de qualitat, seguretat, eficàcia, identificació i informació, i que s'elaborin en instal·lacions adequades.

#### Article 48. *Requisits específics de l'autorització de medicaments radiofàrmacs.*

1. Les sol·licituds d'autorització de medicaments radiofàrmacs, a més de complir l'article 6, han d'incloure una explicació detallada completa de la dosimetria interna de la radiació. En cas dels generadors de radionúclids, a més s'hi ha d'incloure una descripció general del sistema, juntament amb una descripció detallada dels seus components que puguin afectar la composició o qualitat del radionúclid fill, així com les característiques qualitatives i quantitatives de l'eluat o del sublimat. En cas de radiofàrmacs que necessitin una preparació extemporània, s'hi han d'incloure instruccions detallades suplementàries per a la preparació extemporània i el control de qualitat d'aquesta preparació i, si s'escau, temps màxim d'emmagatzematge durant el qual qualsevol preparat intermedi, com un eluat, o el radiofàrmac llest per al seu ús, compleixen les especificacions previstes.

2. La documentació s'ha ajustar als criteris que estableix el document tècnic comú (DTC) acordat en la Unió Europea i recollit a l'annex I, així com el que disposen les directrius detallades específiques per a cada matèria.

#### Article 49. *Compliment de la legislació sobre protecció sanitària.*

Els preceptes d'aquest Reial decret s'entenen sense perjudici del que disposa la legislació sobre protecció sanitària de la població i dels treballadors exposats, així com de les persones en ocasió d'exposicions mèdiques, contra els riscos de les radiacions ionitzants.

### SECCIÓ 4a MEDICAMENTS TRADICIONALS A BASE DE PLANTES

#### Article 50. *Registre de medicaments tradicionals a base de plantes.*

Sense perjudici del que estableix l'article 51.3 de la Llei 29/2006, de 26 de juliol, els medicaments tradicionals a base de plantes no es poden comercialitzar sense la prèvia inscripció en el registre de medicaments tradicionals a base de plantes creat per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

#### Article 51. *Criteris que han de complir els medicaments tradicionals a base de plantes per registrar-se pel procediment simplificat.*

1. Per obtenir el registre simplificat d'un medicament tradicional a base de plantes s'han de complir les condicions següents:

a) Que els medicaments tinguin indicacions apropiades exclusivament per a medicaments tradicionals a base de plantes que, per la seva composició i finalitat, estiguin destinats i concebuts per tal de ser utilitzats sense el control d'un metge als efectes de diagnòstic, prescripció o seguiment d'un tractament.

b) Que s'administrin sempre d'acord amb una dosi o posologia determinada.

c) Que es tracti de preparats per a ús per via oral, extern o per inhalació.

d) Que hagi transcorregut el període d'ús tradicional, consistent en un període mínim de trenta anys en què, almenys durant quinze anys, s'hagi utilitzat en la Unió Europea.

e) Que la informació sobre ús tradicional sigui suficient i, en particular, que el producte demostrï no ser nociu en les condicions d'ús establertes i l'acció farmacològica o l'eficàcia del medicament a base de plantes es pugui deduir de l'experiència en la utilització tradicional.

2. Sense perjudici del que disposa l'article 2.28, un medicament tradicional a base de plantes pot contenir vitamines o minerals la seguretat dels quals estigui ben documentada i pot ser registrat d'acord amb l'article 50. En aquests casos, l'acció de les vitamines i minerals ha de ser secundària respecte a les substàncies actives vegetals pel que fa a les indicacions específiques autoritzades.

*Article 52. Procediment de registre simplificat per a medicaments tradicionals a base de plantes.*

1. A la sol·licitud s'hi han d'adjuntar les dades i documents següents:

a) Els que recullen les lletres a) a la i), inclusivament i la n) de l'article 6.5.

b) Els resultats de les proves farmacèutiques (físico-químiques, biològiques o microbiològiques).

c) La fitxa tècnica del producte, sense la informació sobre les propietats farmacològiques si s'escau, una maqueta de l'envàs i de l'etiquetatge, així com el prospecte d'acord amb la normativa sobre això, als efectes de garantir l'adequada comprensió pels usuaris.

d) Documentació acreditativa de les autoritzacions o denegacions obtingudes pel sol·licitant en un altre Estat membre o en un tercer país per al medicament on s'especifiqui, si s'escau, els motius corresponents a la decisió.

e) En cas d'associació de substàncies vegetals, preparats vegetals o combinacions de tots dos, s'hi ha d'incloure informació sobre l'ús tradicional de la combinació, en particular que el producte demostrï no ser nociu en les condicions d'ús i que l'acció farmacològica o eficàcia es dedueixin de l'ús i experiència de llarga tradició, i si les substàncies actives individuals no són prou conegudes, la informació també ha de fer-ne referència.

f) Referències bibliogràfiques o els informes d'expert en què es demostrï que el medicament en qüestió o un producte equivalent, tal com s'esmenta en aquest apartat, ha tingut un ús farmacològic durant un període mínim de trenta anys amb anterioritat a la data de sol·licitud en què, almenys durant quinze anys, s'ha utilitzat en la Unió Europea o que el medicament ha obtingut un dictamen favorable del Comitè de Medicaments de Plantes de l'Agència Europea de Medicaments que el consideri medicament tradicional a base de plantes.

El requisit de presentar proves de l'ús farmacològic durant un període de trenta anys s'ha de complir fins i tot quan la comercialització del producte no s'hagi basat en una autorització específica. També s'ha de complir si el nombre o la quantitat d'ingredients del medicament s'han reduït durant aquest període.

g) Documentació bibliogràfica, acompanyada d'un informe d'expert, sobre la seguretat del medicament. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris pot sol·licitar informació addicional per avaluar la seguretat del medicament tradicional a base de plantes.

2. No és necessari presentar la documentació que indiquen els apartats d), f) i g) d'aquest article quan les substàncies o preparats vegetals o les seves combinacions estiguin inclosos en la llista de substàncies i preparats vegetals i de combinacions d'aquests, per al seu ús en medicaments tradicionals a base de plantes elaborada pel Comitè de Medicaments de Plantes de l'Agència Europea de Medicaments.

Les monografies comunitàries elaborades pel Comitè de Medicaments de Plantes de l'Agència Europea del Medicament són de referència en la preparació de la documentació acreditativa de l'ús tradicional.

3. Quan la sol·licitud de registre de medicaments tradicionals a base de plantes sigui d'un medicament que hagi estat en ús en la Unió Europea durant menys de 15

anys, però que es pugui acollir per altres motius al registre simplificat, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de sol·licitar un dictamen sobre l'ús tradicional del medicament presentat en la sol·licitud al Comitè de Medicaments de Plantes de l'Agència Europea de Medicaments.

Quan hi hagi una monografia comunitària sobre les plantes que formen part del medicament proposat, aquesta s'ha de tenir en compte en la resolució de la sol·licitud de registre.

4. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, quan avalui la sol·licitud de registre d'un medicament a base de plantes, ha de tenir en consideració els registres de medicaments tradicionals a base de plantes concedits en altres estats membres sobre la base de la present normativa.

5. En cas que se sol·liciti el registre d'un medicament tradicional a base de plantes que hagi estat registrat com a tal en un altre Estat membre, s'ha d'aplicar el procediment de reconeixement mutu, sempre que s'hagi publicat una monografia comunitària de la planta medicinal d'ús tradicional, o el medicament a base de plantes estigui compost per substàncies, preparats o combinacions d'aquests que figurin a la llista elaborada pel Comitè de Medicaments de Plantes de l'Agència Europea de Medicaments i publicada per la Comissió Europea.

6. El termini màxim per a la notificació de la resolució del procediment és de sis mesos des de l'endemà de la data de la presentació d'una sol·licitud vàlida. En cas contrari, s'entén desestimada la sol·licitud, i es poden interposar els recursos administratius i contenciosos administratius que siguin procedents.

*Article 53. Causes de denegació.*

1. Sense perjudici de les causes de denegació que estableix l'article 19, es denega la sol·licitud de registre simplificat de medicaments tradicionals a base de plantes quan no es compleixi el que estableixen els articles 51 i 52, i quan la informació sobre l'ús tradicional sigui insuficient, especialment si els aspectes farmacològics o l'eficàcia no es dedueixen de la seva utilització i experiència de llarga tradició o el producte sigui nociu en les condicions normals d'ús.

2. Si una sol·licitud de registre fa referència a una substància o preparat vegetal o a una combinació d'aquests que figuri en la llista publicada per la Comissió Europea, no es pot denegar la sol·licitud de registre per les dues últimes causes que recull l'apartat anterior.

3. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de notificar al sol·licitant, a la Comissió i a tota autoritat competent que ho requereixi qualsevol decisió que adopti relativa a la denegació d'un registre per a ús tradicional i les raons d'aquesta denegació.

*Article 54. Retirada del mercat.*

A més de les causes que estableix l'article 68.1, quan una substància, preparat vegetal o combinació d'aquests deixi de figurar en la llista elaborada pel Comitè de medicaments a base de plantes de l'Agència Europea de Medicaments, s'han de deixar sense efecte les respectives inscripcions i anotar aquestes circumstàncies en el registre de medicaments tradicionals a base de plantes, llevat que en el termini de tres mesos presentin la documentació acreditativa referida a l'article 52.1 i es procedeixi a la retirada del mercat dels medicaments tradicionals de plantes que continguin algun d'aquests components.

## SECCIÓ 5a MEDICAMENTS HOMEOPÀTICS

Article 55. *Classes de medicaments homeopàtics.*

Els medicaments homeopàtics poden ser:

a) Amb indicació terapèutica aprovada, el procediment d'autorització i registre dels quals segueix el que estableix el capítol II, tenint en compte la seva naturalesa homeopàtica.

b) Sense indicacions terapèutiques aprovades, el procediment d'autorització i registre dels quals ha de ser el simplificat especial de medicaments homeopàtics, creat a aquest efecte per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, sempre que compleixin els requisits establerts per a aquest procediment. En cas contrari, han de seguir el procediment que estableix el capítol II, tenint en compte la seva naturalesa homeopàtica.

Article 56. *Criteris que han de complir els medicaments homeopàtics per registrar-se pel procediment simplificat especial.*

Per obtenir el registre simplificat d'un medicament homeopàtic s'han de complir les condicions següents:

a) Que la seva via d'administració sigui oral o externa.

b) Absència d'indicació terapèutica particular en l'etiqueta o en qualsevol informació relativa al medicament.

c) Que el seu grau de dilució garanteixi la innocuïtat del medicament, en particular, el preparat no ha de contenir més d'una part per 10.000 de tintura mare ni més d'una centèsima part de la dosi més baixa que eventualment s'utilitzi en medicina al·lopàtica dels principis actius la presència dels quals en un medicament al·lopàtic impliqui l'obligatorietat de presentar recepta mèdica.

Article 57. *Procediment de registre simplificat especial per als medicaments homeopàtics.*

1. La sol·licitud de registre, que pot abraçar tota la sèrie de medicaments obtinguts a partir de la mateixa soca o soques homeopàtiques, ha d'anar acompanyada de les dades i documents següents:

a) Denominació científica de la soca o soques homeopàtiques o una altra denominació reconeguda en la Reial farmacopea espanyola, en la Farmacopea europea, o si no n'hi ha, en una farmacopea utilitzada oficialment en un país de la Unió Europea.

b) Vies d'administració, formes farmacèutiques i graus de dilució que es pretenen registrar.

c) Memòria descriptiva de l'obtenció i control de la soca o soques homeopàtiques.

d) Justificació del seu ús homeopàtic, basant-se en una bibliografia adequada.

e) Descripció del procediment de fabricació i control per a cada forma farmacèutica, així com dels mètodes de dilució i de dinamització utilitzats.

f) Informació sobre l'estabilitat del medicament.

g) Proves preclíniques o justificació de la seva absència.

h) Documentació bibliogràfica, acompanyada d'un informe d'expert, que demostrï la seguretat del medicament.

2. En cas que se sol·liciti el registre simplificat d'un medicament homeopàtic que hagi estat registrat com a tal en altres estats membres, s'ha d'aplicar el procediment de reconeixement mutu, la sol·licitud del qual ha d'observar el que estableix l'article 16.4.

3. El termini màxim per a la notificació de la resolució del procediment és de 6 mesos des de l'endemà de la data de la presentació d'una sol·licitud vàlida. En cas contrari, s'entén desestimada la sol·licitud, i es pot interposar els recursos administratius i contenciosos administratius que siguin procedents.

Article 58. *Etiquetatge dels medicaments homeopàtics.*

1. L'etiquetatge i, si s'escau, el prospecte dels medicaments homeopàtics amb indicació terapèutica, s'han d'ajustar a les disposicions generals relatives a l'etiquetatge i prospecte que preveuen el present Reial decret i les disposicions particulars que s'adoptin per reglament.

2. L'etiquetatge i, si s'escau, el prospecte dels medicaments homeopàtics sense indicació terapèutica aprovada, han d'incloure, obligatòriament, les dades següents:

a) Denominació científica de la soca o soques seguida del grau i tipus de dilució fent servir els símbols de la farmacopea utilitzada; si el medicament homeopàtic es compon de diverses soques, la seva denominació científica, amb el seu grau de dilució en l'etiquetatge, es pot completar per un nom de fantasia.

b) Nom i adreça del titular de l'autorització sanitària i, si s'escau, del fabricant.

c) Forma i via d'administració.

d) Data de caducitat expressada clarament (mes i any). A més, els medicaments amb una estabilitat reduïda després de la seva reconstitució, dilució o obertura, han d'indicar el temps de validesa de la preparació reconstituïda, diluïda o després de la seva obertura i han d'incloure un requadre per a la consignació per part dels usuaris.

e) Forma farmacèutica.

f) Contingut de l'envàs de venda, en pes, volum o unitats d'administració.

g) Precaucions particulars de conservació, si s'escau.

h) Advertències especials, quan el medicament les requereixi.

i) Lot de fabricació.

j) Codi nacional del medicament.

k) La llegenda «Medicament homeopàtic sense indicacions terapèutiques aprovades».

l) Una advertència que aconselli a l'usuari que consulti un metge si els símptomes persisteixen.

## SECCIÓ 6a GASOS MEDICINALS

Article 59. *Autorització de comercialització dels gasos medicinals.*

Els gasos medicinals s'autoritzen conforme al que disposa el present Reial decret, tenint en compte les especificitats següents:

1. Han de complir les característiques tècniques de qualitat exigides en la Reial Farmacopea espanyola, en la Farmacopea europea o, si no n'hi ha, en altres farmacopees oficials dels estats membres de la Unió Europea o d'un altre país, a les quals el Ministeri de Sanitat i Consum reconegui unes exigències de qualitat equivalents a les farmacopees esmentades.

2. Els gasos medicinals que continguin el mateix component amb qualitats ajustades a farmacopees diferents han de ser considerats productes diferents als efectes de la seva autorització de comercialització.

3. Qualsevol altre gas medicinal que es pretengui utilitzar amb finalitat terapèutica abans d'estar reconegut per alguna farmacopea de les que preveu l'apartat 1 d'aquest article ha de ser sotmès, als efectes de l'autorit-

zació de comercialització, a l'avaluació de la seva qualitat, seguretat i eficàcia.

#### Article 60. *Condicions particulars.*

Amb caràcter excepcional i per a l'atenció dels seus pacients, els centres sanitaris poden sol·licitar a un laboratori farmacèutic degudament autoritzat la fabricació d'una composició diferent de les autoritzades quan es compleixin les condicions següents:

- a) Que obeeixi a la prescripció escrita i motivada d'un metge per a un pacient concret.
- b) Que s'utilitzin en la seva elaboració gasos medicinals les especificacions dels quals estiguin descrites en les farmacopees que preveu l'apartat 1 de l'article anterior i en concentracions diferents de les autoritzades.
- c) Que l'elaboració s'efectui amb les mateixes garanties de qualitat que els productes autoritzats.
- d) Que en l'etiquetatge de l'envàs es consignin, com a mínim, la composició percentual, la identificació del prescriptor i del centre assistencial en què s'ha d'utilitzar, el codi d'identificació del pacient, la raó social del laboratori fabricant, el director tècnic del laboratori fabricant, la data de caducitat i les condicions de conservació, si escauen, i el número de protocol de fabricació i control.

El laboratori ha de notificar la circumstància esmentada a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris en el termini màxim de quinze dies a partir de la recepció de la sol·licitud, i ha d'arxivar la petició escrita del prescriptor juntament amb el protocol de fabricació i el certificat d'alliberament del producte.

#### Article 61. *Subministrament, lliurament o dispensació.*

1. Durant el transport dels gasos medicinals líquids als dipòsits d'emmagatzematge de centres hospitalaris, altres centres assistencials, o centres d'investigació o experimentació, s'hi ha d'adjuntar un certificat signat i datat on constin les dades de l'etiquetatge, que ha d'estar a disposició de les autoritats sanitàries. El destinatari ha d'arxivar un exemplar de la certificació per enviament.

2. El subministrament dels gasos medicinals líquids per a ús humà, de conformitat amb el que disposa l'apartat 2 de l'article 52 de la Llei 29/2006, de 26 de juliol, es pot realitzar segons determinin les autoritats sanitàries competents, i s'han d'observar les necessàries mesures de seguretat i qualitat en l'aplicació dels gasos medicinals pel centres sanitaris o assistencials corresponents.

3. El lliurament directe als pacients en els casos de teràpia a domicili exigeix la presentació de la corresponent ordre mèdica degudament emplenada pel facultatiu prescriptor. Les condicions específiques de dispensació s'han de desplegar per reglament.

### CAPÍTOL V

#### Obligacions del titular del medicament

##### Article 62. *Obligacions del titular de l'autorització.*

El titular de l'autorització d'un medicament està obligat a respectar les normes sobre farmacovigilància i, durant la vigència de l'autorització de comercialització, a:

1. Observar les condicions en què es va concedir l'autorització de comercialització, a més de les obligacions generals que assenyalen la legislació vigent, així com les de qualsevol modificació de les condicions de l'autorització que estableix el capítol següent, incloses les dels procediments de fabricació i de control. En cap cas les

modificacions de les condicions d'autorització es poden realitzar sense autorització.

2. Respectar la continuïtat en el servei. El titular de l'autorització de comercialització té l'obligació de tenir proveït el mercat dels medicaments autoritzats.

3. Mantenir una permanent actualització de l'expedient. El titular de l'autorització ha de presentar els informes periòdics de seguretat establerts per reglament, amb la finalitat de mantenir actualitzat l'expedient en matèria de seguretat i en particular la informació dirigida als professionals inclosa en la fitxa tècnica del medicament i la informació del prospecte garantint l'adequada comprensió d'aquest.

4. Contribuir a l'adequat coneixement del medicament i promoure el seu ús racional. El titular de l'autorització està obligat a posar a disposició pública, en particular dels professionals sanitaris, la informació actualitzada de la fitxa tècnica del medicament amb la informació legalment establerta, així com a fer públics els resultats dels assajos clínics, independentment del resultat favorable o no de les seves conclusions.

5. Col·laborar en els programes de control, garantir l'adequació dels productes al mercat i informar de qualsevol possible retirada de lots del mercat. El titular de l'autorització d'un medicament ha de comunicar a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, a les comunitats autònomes i a les autoritats de tots els països on s'hagi distribuït, amb la rapidesa adequada a cada cas i exposant els motius, qualsevol acció empresa per retirar un lot del mercat.

6. Participar en sistemes que garanteixin la recollida dels residus de medicaments que es generin en els domicilis.

7. Qualsevol altra obligació legal o establerta per reglament.

### CAPÍTOL VI

#### Modificacions de les condicions d'autorització de medicaments

##### Article 63. *Modificacions de les condicions d'autorització del medicament.*

1. Les modificacions de les condicions d'autorització dels medicaments estan subjectes a l'autorització prèvia de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris en els termes que s'estableixen a continuació.

2. Aquestes modificacions es classifiquen en:

- a) modificacions d'importància menor que es divideixen en modificacions tipus IA i modificacions tipus IB.
- b) modificacions d'importància major: tipus II.

3. Es consideren modificacions d'importància menor les que apareixen tipificades com a tals en el Reglament (CE) 1084/2003 de la Comissió, de 3 de juny de 2003, relatiu a l'examen de les modificacions dels termes de les autoritzacions de comercialització de medicaments per a ús humà i medicaments veterinaris concedides per l'autoritat competent d'un Estat membre.

4. Es consideren modificacions d'importància major les que no estiguin tipificades com a modificacions d'importància menor d'acord amb el que estableix l'apartat anterior.

5. D'acord amb el que estableix el Reglament (CE) 1084/2003, de 3 de juny, no es considera modificació de les condicions d'autorització d'un medicament les extensions de línia de les autoritzacions de comercialització d'aquest, les quals requereixen una nova autorització de comercialització.

6. No s'admeten modificacions durant la tramitació de les sol·licituds d'autorització de comercialització,

excepte les imposades d'ofici per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris i/o per la Comissió Europea.

7. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de notificar a l'Agència Europea de Medicaments les resolucions de modificacions de les autoritzacions que es considerin rellevants.

**Article 64. Procediment per a les modificacions d'importància menor.**

1. El procediment per a les modificacions d'importància menor es regeix pel que estableix aquest Reial decret i per les instruccions sobre la matèria que aprovi l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

2. En les sol·licituds de modificació tipus IA, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de verificar que s'ajusta al grup tipificat com a IA i que la documentació presentada compleix el que preveu la modificació de què es tracti.

En el termini màxim de trenta dies a comptar de l'endemà de la presentació de la sol·licitud, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de notificar a l'interessat que la seva sol·licitud ha estat acceptada, i aquest ha de procedir a la seva implementació. En cas contrari, s'ha de denegar la sol·licitud, mitjançant resolució motivada. En notificar-se les resolucions s'han d'expressar els recursos en contra que siguin procedents d'acord amb el que preveuen les normes aplicables al cas.

3. En les modificacions tipus IB, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de verificar que s'ajusta al grup tipificat com a IB i que la documentació presentada compleix el que preveu la modificació de què es tracti.

En el termini de quinze dies a comptar de l'endemà de la presentació de la sol·licitud, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de comunicar a l'interessat la seva admissió a tràmit o, si s'escau, ha de sol·licitar la correcció de la sol·licitud.

En cas d'admissió a tràmit de la sol·licitud, en el termini de 30 dies a comptar de l'endemà de la comunicació a l'interessat que preveu el paràgraf anterior, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha d'emetre i notificar la resolució que autoritza la modificació sol·licitada, o proposta de resolució de denegació de la sol·licitud amb el corresponent tràmit d'audiència, transcorregut el qual s'ha de dictar i notificar mitjançant una resolució motivada. Quan es notifiquin les resolucions s'han d'expressar els recursos en contra que siguin procedents d'acord amb el que preveuen les normes aplicables al cas.

**Article 65. Procediment per a les modificacions d'importància major.**

1. El procediment per a les modificacions d'importància major s'ha de regir pel que estableixen aquest Reial decret i les instruccions sobre la matèria que aprovi l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

2. En les modificacions d'importància major o tipus II l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de verificar que la documentació presentada s'ajusta a la modificació que es pretén implementar.

En el termini de quinze dies a comptar de l'endemà de la presentació de la sol·licitud, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de comunicar a l'interessat la seva admissió a tràmit o, si s'escau, ha de sol·licitar l'esmena de la sol·licitud.

3. En cas d'admissió a tràmit de la sol·licitud, en el termini de 90 dies a comptar de l'endemà de la comunicació a l'interessat que preveu el paràgraf anterior, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de notificar la resolució que autoritza o denega la modificació sol·licitada, amb indicació dels recursos en contra que siguin procedents.

En qualsevol moment del procediment anterior a la resolució, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris pot sol·licitar informació o documentació complementària a l'interessat, i queda suspès el còmput del termini previst per a la resolució, durant un termini no superior a 60 dies.

**Article 66. Modificacions especials.**

Tenen la consideració de modificacions especials les següents:

1. Modificacions urgents per raons de seguretat.

Quan es tingui coneixement d'una nova informació que indiqui un risc important per a la salut pública associada a l'ús del medicament o tingui un impacte rellevant en la seva seguretat, es pot realitzar un canvi provisional de la informació del medicament que ha d'afectar especialment algunes de les dades següents de la fitxa tècnica: indicacions, posologia, contraindicacions o advertències, precaucions especials d'ús i reaccions adverses.

Per a això, se segueixen els procediments específics establerts en la normativa de farmacovigilància de medicaments d'ús humà.

2. Modificació anual per a les vacunes de la grip humana.

a) Les modificacions generals que puguin afectar les vacunes de la grip humana es regeixen pel que preveu l'article 65.

b) En el cas particular de la sol·licitud d'adequació de les soques a les recomanacions anuals que estableix l'Organització Mundial de la Salut, s'ha de seguir el procediment establert per a les modificacions d'importància major, amb les especificitats documentals per a la vacuna de la grip, i s'ha d'emetre resolució en el termini màxim de 60 dies.

3. Modificació de l'autorització per raons d'interès general.

a) L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, per raons d'interès públic, defensa de la salut o seguretat de les persones pot modificar les condicions de dispensació i/o prescripció d'un medicament.

b) Aquest procediment s'ha de tramitar amb audiència a l'interessat i el termini màxim per a la notificació de la resolució és de 90 dies. Així mateix és preceptiu el dictamen del Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Ús Humà.

c) En cas que el procediment es basi en motius de seguretat del medicament, el procediment s'ha de tramitar d'acord amb el que estableix la normativa específica sobre farmacovigilància.

**Article 67. Canvi de titular del medicament.**

1. El canvi de titular de l'autorització de comercialització del medicament està sotmès a autorització per part de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

2. Les modificacions de l'autorització del medicament que siguin conseqüència del canvi de titular s'han de regir pel procediment establert per a les modificacions.



## CAPÍTOL VII

**Procediments per a la suspensió i revocació de l'autorització**

Article 68. *Causas de suspensió i revocació.*

1. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris pot acordar la suspensió o revocació de l'autorització d'un medicament quan:

a) El medicament no tingui la composició quantitativa o qualitativa autoritzada o quan s'incompleixin les garanties de qualitat o quan no s'executin els controls de qualitat exigits.

b) Basant-se en les dades de seguretat el medicament tingui, en les condicions habituals d'ús, una relació de benefici-risc desfavorable.

c) El medicament resulti no ser terapèuticament eficaç.

d) Les dades i informacions contingudes en la documentació de la sol·licitud d'autorització siguin errònies o incompleixin la normativa d'aplicació en la matèria.

e) Per qualsevol altra causa, suposi un risc previsible per a la salut o seguretat de les persones o animals.

f) En qualsevol altre cas en què l'Agència Europea de Medicaments així ho hagi acordat.

Article 69. *Procediment de suspensió i revocació d'ofici.*

1. L'Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris pot suspendre o revocar l'autorització d'un medicament, per les causes que preveu l'article anterior. En el supòsit de la suspensió de l'autorització de comercialització, aquesta no ha d'interrompre el termini previst en els apartats 3 i 4 de l'article 28.

2. El procediment s'ha d'incoar mitjançant acord d'iniciació i audiència a l'interessat, tràmit després del qual s'ha de dictar resolució que s'ha de notificar a l'interessat en el termini màxim de sis mesos, indicant-hi els recursos que siguin procedents. En cas que els motius de la suspensió o revocació siguin els que indiquen els apartats b), d) o e) i concerneixin la seguretat del medicament, s'han de seguir els procediments establerts en la normativa de farmacovigilància de medicaments d'ús humà.

3. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de notificar a l'Agència Europea de Medicaments les resolucions de suspensió i revocació de les condicions de l'autorització que es considerin rellevants.

Article 70. *Procediment de suspensió i revocació a instància de part.*

1. Quan el titular d'una autorització d'un medicament en pretengui suspendre o cessar la comercialització, ho ha de notificar a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, almenys dos mesos abans de la data en què tingui previst cessar en la comercialització del medicament, amb els motius d'aquesta sol·licitud. En el supòsit de la suspensió de l'autorització de comercialització, aquesta no ha d'interrompre el termini que preveuen els apartats 3 i 4 de l'article 28.

2. No obstant això, quan hi concorrin raons de salut o d'interès sanitari, com en el supòsit d'originar-se llacuna terapèutica, ja sigui en el mercat en general o en la prescripció farmacèutica del Sistema Nacional de Salut, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de mantenir la validesa de l'autorització i exigir la comercialització efectiva del medicament.

## CAPÍTOL VIII

**Procediments comunitaris**

Article 71. *Definicions i requisits generals dels procediments comunitaris.*

1. S'entén per reconeixement mutu el procediment comunitari establert per a la concessió d'una autorització de comercialització d'un medicament en més d'un Estat membre quan el medicament ja ha estat avaluat i autoritzat en algun dels estats membres.

2. S'entén per descentralitzat el procediment comunitari establert per a la concessió d'una autorització de comercialització d'un medicament en més d'un Estat membre quan el medicament no disposi d'una autorització en cap Estat membre de la Unió Europea en el moment de la sol·licitud.

3. Els dos procediments exigeixen al sol·licitant que presenti una sol·licitud basada en un expedient idèntic en tots els estats membres implicats en el procediment. L'expedient ha d'incloure la informació i documents esmentats en els articles 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 i l'annex II.

Els documents presentats han d'incloure una llista dels estats membres afectats per la sol·licitud.

Article 72. *Procediment de reconeixement mutu.*

1. Quan el titular d'un medicament ja autoritzat a Espanya pretengui sol·licitar-ne l'autorització en un altre o altres estats membres, Espanya pot actuar com a Estat membre de referència en el procediment.

2. En cas que Espanya actuï com a Estat membre de referència, el titular de l'autorització de comercialització ha de sol·licitar a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris que elabori un informe d'avaluació del medicament o que actualitzi l'informe d'avaluació existent per a aquest medicament.

3. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha d'elaborar o actualitzar el dit informe en el termini de 90 dies a partir de la recepció d'una sol·licitud vàlida.

4. L'informe d'avaluació, així com la fitxa tècnica del medicament autoritzat, l'etiquetatge i el prospecte, s'han d'enviar als estats membres afectats i al sol·licitant.

5. En un termini de 90 dies a partir de la recepció dels documents a què es refereix l'apartat anterior, els estats membres implicats han d'aprovar els documents remesos per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, a la qual han d'informar de la seva acceptació. L'Agència ha de garantir l'acord general, acabar el procediment i informar-ne el sol·licitant. En el termini de 30 dies, tots els estats membres implicats han de resoldre de conformitat amb l'acord general.

6. Quan es presenti davant l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris una sol·licitud d'autorització de comercialització d'un medicament autoritzat en un altre Estat membre, s'hi ha d'aplicar el procediment de reconeixement mutu, i s'entén que Espanya és Estat membre implicat en el procediment. En aquest cas s'ha d'aplicar el procediment descrit anteriorment, a partir de la documentació remesa per l'Estat membre que actuï com a Estat membre de referència, d'acord amb el que disposa l'apartat anterior.

Article 73. *Procediment descentralitzat.*

1. Quan es pretengui aconseguir una autorització de comercialització d'un medicament en més d'un Estat

membre, el sol·licitant ha de demanar a un dels estats membres que actuï com a Estat membre de referència.

2. Quan Espanya actuï com a Estat membre de referència, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de preparar un projecte d'informe d'avaluació, un projecte de fitxa tècnica i un projecte d'etiquetatge i prospecte, en un termini de 120 dies a partir de la recepció d'una sol·licitud vàlida, i els ha d'enviar a la resta dels estats membres afectats i al sol·licitant.

3. En un termini de 90 dies a partir de la recepció dels documents a què es refereix l'apartat anterior, els estats membres implicats han d'aprovar els documents remesos per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, i l'han d'informar de la seva acceptació. L'Agència ha de garantir l'acord general i acabar el procediment i informar-ne el sol·licitant. En el termini de 30 dies, tots els estats membres implicats han de resoldre de conformitat amb l'acord general.

4. Quan en un procediment descentralitzat sigui un altre Estat el que actua com a Estat membre de referència, i Espanya estigui implicada com a Estat concernit, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha d'aplicar el procediment descrit abans, a partir de la documentació remesa per l'Estat membre de referència, d'acord amb el que disposa l'apartat anterior.

#### Article 74. *Discrepància en les decisions i procediment d'arbitratge.*

1. Quan en un procediment comunitari Espanya, com a estat membre implicat, no pugui aprovar en el termini de 90 dies que preveuen els articles 72.5 i 73.3 l'informe d'avaluació, el resum de les característiques del producte, l'etiquetatge i el prospecte perquè considera que hi ha un risc potencial greu per a la salut pública, ha de donar els motius de la seva decisió de manera detallada i ha de comunicar les seves raons a l'Estat membre de referència així com als altres estats membres implicats i al sol·licitant.

2. En cas que sigui Espanya Estat membre de referència i rebí una comunicació de desacord d'un altre Estat membre, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris n'ha de comunicar el desacord als altres estats membres implicats i al sol·licitant.

Així mateix, ha de comunicar immediatament els motius de desacord al grup de coordinació, per tal d'examinar les qüestions relacionades amb l'autorització de comercialització de medicaments en dos o més estats membres.

3. Tots els estats membres implicats en el procediment en el marc del grup de coordinació han de procurar posar-se d'acord sobre les mesures que s'hagin d'adoptar. Han d'oferir al sol·licitant la possibilitat d'emetre consideracions oralment o per escrit.

Si en el termini de 60 dies a partir de la comunicació al grup de coordinació, els estats membres arriben a un acord, l'Estat membre de referència, si s'escau l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, ha de garantir l'acord general i ha d'acabar el procediment i informar-ne el sol·licitant.

4. Si en el termini que estableix l'apartat anterior els estats membres no arriben a un acord, l'Estat membre de referència, si s'escau l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, ha d'informar l'Agència Europea de Medicaments amb la finalitat d'iniciar el procediment d'arbitratge, i ha de remetre una descripció detallada de les qüestions sobre les quals els estats membres no han pogut assolir un acord i els motius del seu desacord. S'ha d'enviar al sol·licitant una còpia d'aquesta informació, el qual ha de remetre sense demora una còpia de l'expedient a l'Agència Europea de Medicaments.

5. No obstant això, en cas que l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris hagi aprovat l'informe d'avaluació, la fitxa tècnica, l'etiquetatge i el prospecte, a petició del sol·licitant pot autoritzar la comercialització del medicament prèviament a la decisió de la Comissió Europea. En aquest cas l'autorització es concedeix a reserva del resultat de l'esmentat procediment d'arbitratge.

#### Article 75. *Harmonització de les autoritzacions comunitàries.*

1. Quan un mateix medicament hagi estat objecte de diferents sol·licituds d'autorització i els estats membres hagin adoptat decisions discrepants en relació amb l'autorització, suspensió o revocació, Espanya, qualsevol Estat membre, la Comissió, el sol·licitant o titular de l'autorització pot adreçar-se al Comitè de Medicaments d'Ús Humà de l'Agència Europea de Medicaments a fi que s'apliqui el procediment d'arbitratge.

2. Per tal de fomentar l'harmonització dels medicaments autoritzats en la Unió Europea, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de remetre anualment al grup de coordinació una llista dels medicaments per als quals consideri que s'han d'elaborar fitxes tècniques harmonitzades. Aquest grup de coordinació ha de tenir en compte les diferents propostes presentades per tots els estats membres i n'ha de remetre una llista a la Comissió Europea per a la seva harmonització.

#### Article 76. *Decisions d'interès comunitari.*

1. En casos específics en què estiguin en joc els interessos de la Unió Europea, qualsevol Estat membre, si s'escau l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, la Comissió, el sol·licitant o el titular de l'autorització han de recórrer al Comitè de Medicaments d'Ús Humà de la Unió Europea perquè apliqui el procediment d'arbitratge abans que s'adopti una decisió sobre una sol·licitud d'autorització, sobre una suspensió o revocació d'una autorització o de qualsevol altra modificació, especialment per als casos relatius a nova informació de seguretat basada en la farmacovigilància del medicament. A la petició esmentada s'hi ha d'adjuntar la informació disponible.

De tot això, s'ha d'informar el sol·licitant o el titular de l'autorització quan la Comissió o qualsevol Estat membre recorri al Comitè de Medicaments d'Ús Humà de l'Agència Europea de Medicaments.

2. Quan el recurs al Comitè de Medicaments d'Ús Humà de l'Agència Europea de Medicaments es refereixi a una sèrie de medicaments o a una categoria terapèutica, l'Agència Europea de Medicaments pot limitar el procediment a una part específica de l'autorització.

3. Quan l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris consideri que la modificació dels termes d'una autorització de comercialització concedida segons el que disposa el present capítol, o la seva suspensió o retirada, són necessàries per protegir la salut pública, ha de sotmetre sense demora l'assumpte a l'Agència Europea de Medicaments perquè s'adopti una decisió comunitària.

4. En casos excepcionals, quan sigui indispensable una acció urgent per protegir la salut pública, i fins que es prengui una decisió definitiva, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris pot suspendre la comercialització i la utilització a Espanya del medicament de què es tracti. Aquesta mesura s'ha de comunicar l'endemà a la Comissió i als altres estats membres.

Disposició addicional primera. *Aplicació a altres medicaments fabricats industrialment.*

El present Reial decret s'ha aplicar, en el que no s'estableixi la seva norma específica, als medicaments amb substàncies psicoactives amb potencial addictiu.

Disposició addicional segona. *Aplicació del Reglament (CE) núm. 1901/2006 del Parlament Europeu i del Consell, de 12 de desembre de 2006, sobre medicaments per a ús pediàtric.*

El que regula el present Reial decret és aplicable als medicaments d'ús pediàtric, sense perjudici del que estableix el Reglament (CE) núm. 1901/2006 del Parlament Europeu i del Consell, de 12 de desembre de 2006, sobre medicaments per a ús pediàtric.

Disposició transitòria primera. *Aplicació de períodes de protecció de dades.*

De conformitat amb la disposició transitòria primera de la Llei 29/2006, el període d'exclusivitat de dades que estableix l'article 7.2 i 7.3 d'aquest Reial decret només s'aplica als medicaments de referència que hagin presentat una sol·licitud d'autorització després de l'1 de novembre de 2005. Els períodes d'exclusivitat de dades dels medicaments de referència per als quals s'ha presentat una sol·licitud d'autorització abans de l'1 de novembre de 2005 són els que regien abans de l'entrada en vigor de la Llei 29/2006, i les sigles EFG s'han d'atorgar sempre que hagin transcorregut 10 anys des de l'autorització a Espanya del medicament de referència o estigui autoritzat com a medicament genèric en un altre país de la Unió Europea.

Disposició transitòria segona. *Renovació d'autoritzacions de medicaments.*

Els medicaments autoritzats a l'entrada en vigor de la Llei 29/2006, de 26 de juliol, han de procedir a la seva renovació en la data que els correspongui. A partir de la renovació esmentada, els és aplicable el que disposa la normativa vigent en relació amb els informes periòdics de seguretat.

Disposició transitòria tercera. *Termini d'adequació de l'etiquetatge i prospecte.*

1. Els titulars d'una autorització de comercialització han de sol·licitar les modificacions corresponents a l'etiquetatge i prospecte, segons les previsions que conté el capítol III, a l'Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris.

2. Amb caràcter general l'adequació de l'etiquetatge i prospecte dels medicaments s'ha de realitzar amb la sol·licitud de qualsevol modificació de tipus II, excepte les modificacions que afectin exclusivament la qualitat del medicament i, en tot cas, amb qualsevol modificació que afecti l'etiquetatge i el prospecte, així com amb les modificacions que estiguin pendents d'aprovació.

3. En cas que no s'hagi dut a terme cap de les modificacions que preveuen els apartats anteriors s'ha de procedir a la seva sol·licitud juntament amb la sol·licitud de renovació. En tot cas, s'ha de sol·licitar la modificació corresponent per adequar-ne l'etiquetatge i el prospecte sempre abans que hagin transcorregut cinc anys des de l'entrada en vigor de la Llei 29/2006, de 26 de juliol.

Disposició transitòria quarta. *Aplicació del capítol III sobre etiquetatge i prospecte a les sol·licituds en tràmit.*

El mateix capítol III és aplicable a les sol·licituds d'autorització de comercialització que estiguin en tràmit, també a les modificacions dels medicaments d'ús humà elaborats industrialment i als medicaments que estiguin en situació de suspensió temporal. No obstant això, el que disposa l'article 36.3 d'aquest Reglament pot ser formalitzat com a documentació addicional abans de la resolució de la sol·licitud o, com a màxim, sis mesos després d'haver-se concedit l'autorització, mitjançant la modificació corresponent.

Disposició transitòria cinquena. *Conservació d'òrgans per a trasplantaments.*

Les solucions per a la conservació d'òrgans que recull la disposició addicional setena de la Llei 29/2006, de 26 de juliol, que estiguin comercialitzades a Espanya a la seva entrada en vigor, es poden continuar comercialitzant fins a la resolució de l'expedient i de resultes d'això, si dins de l'any següent a l'entrada en vigor del present Reial decret es presenta a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris la sol·licitud d'autorització corresponent.

Disposició transitòria sisena. *Medicaments homeopàtics.*

1. Els medicaments homeopàtics acollits a la disposició transitòria segona del Reial decret 2208/1994, de 16 de novembre, pel qual es regulen els medicaments homeopàtics d'ús humà de fabricació industrial, s'han d'adequar a les previsions d'aquest Reial decret, conforme al que preveuen els apartats següents.

2. Els titulars de medicaments afectats per la disposició transitòria segona del Reial decret 2208/1994, de 16 de novembre, han de comunicar a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris la seva intenció d'adequar-se al present Reial decret.

La comunicació s'ha de produir en el termini de tres mesos des de l'entrada en vigor de l'ordre per la qual el Ministeri de Sanitat i Consum ha de determinar els requisits mínims i procediment per a la comunicació, i s'ha d'abonar la taxa prevista a l'apartat 3.7 de l'article 111 de la Llei 29/2006, de 26 de juliol.

Transcorregut el termini esmentat, els medicaments acollits a la disposició transitòria segona del Reial decret 2208/1994, de 16 de novembre, per als quals no s'hagi comunicat la seva intenció d'adequar-se, conforme al que estableix aquest apartat, no poden ser comercialitzats, i han de ser retirats del mercat.

3. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de fixar un calendari perquè els titulars dels medicaments homeopàtics que hagin dut a terme la comunicació que preveu l'apartat anterior presentin les sol·licituds i documentació necessària per adequar la seva situació provisional i avaluar la relació de benefici/risc del producte. La sol·licitud esmentada s'ha d'acompanyar amb l'abonament de la taxa del punt 3.5 o 3.6 de l'article 111 de la Llei 29/2006, de 26 de juliol, segons que correspongui.

4. En tot cas, respecte dels medicaments homeopàtics que l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris consideri de revisió prioritària per garantir l'adequada relació de benefici/risc, el procediment d'adequació que preveu aquesta disposició transitòria ha de finalitzar en el termini d'un any a comptar de l'entrada en vigor de l'ordre esmentada a l'apartat 2.

Disposició transitòria setena. *Medicaments a base de plantes medicinals.*

1. Els medicaments tradicionals a base de plantes que actualment es comercialitzen a l'empara de l'Ordre ministerial de 3 d'octubre de 1973, per la qual s'estableix el registre especial per als preparats d'espècies vegetals medicinals, es poden adequar a les previsions d'aquest Reial decret abans del 30 d'abril de 2011. Finalitzat el període d'adequació, totes les autoritzacions concedides o registres practicats conforme a l'Ordre de 1973 queden sense efecte, i queda prohibida la comercialització com a medicaments, sense perjudici que les plantes tradicionalment considerades medicinals sigui quina sigui la seva forma de presentació sempre que no tinguin la consideració de medicament i s'ofereixin sense referència a propietats terapèutiques, diagnòstiques o preventives, es puguin vendre lliurement, en els termes de l'article 51.2 i 3 de la Llei 29/2006, de 26 de juliol, de garanties i ús racional dels medicaments i productes sanitaris.

2. Les sol·licituds d'autorització o registre de medicaments tradicionals a base de plantes a què es refereix aquesta disposició han de ser presentades en el termini màxim de tres anys a comptar de l'entrada en vigor d'aquest Reial decret.

Disposició derogatòria única. *Derogació normativa.*

Queden derogades totes les disposicions del mateix rang o inferior que s'oposin al que estableix aquest Reial decret i, en particular:

a) Reial decret 767/1993, de 21 de maig, sobre avaluació, autorització, registre i condicions de dispensació d'especialitats farmacèutiques d'ús humà fabricades industrialment.

b) Reial decret 2236/1993, de 17 de desembre, pel qual es regula l'etiquetatge i el prospecte dels medicaments d'ús humà.

c) Reial decret 288/1991, de 8 de març, pel qual es regulen els medicaments immunològics d'ús humà.

d) Reial decret 478/1993, de 2 d'abril, pel qual es regulen els medicaments derivats de la sang i plasma humà.

e) Reial decret 479/1993, de 2 d'abril, pel qual es regulen els medicaments radiofàrmacs d'ús humà.

f) Reial decret 2730/1981, de 19 d'octubre, sobre característiques i registre de les especialitats farmacèutiques publicitàries.

g) Reial decret 2208/1994, de 16 de novembre, que regula els medicaments homeopàtics d'ús humà de fabricació industrial.

h) Reial decret 1800/2003, de 26 de desembre, que regula els gasos medicinals, amb excepció del que es refereix als medicaments d'ús veterinari.

i) Ordre ministerial de 3 d'octubre de 1973, per la qual s'estableix el registre especial per als preparats d'espècies vegetals medicinals.

j) Articles 28 i 29 del Reial decret 223/2004, de 6 de febrer, pel qual es regulen els assajos clínics amb medicaments.

Disposició final primera. *Legislació sobre productes farmacèutics.*

Aquest Reial decret es dicta a l'empara de l'article 149.1.16 de la Constitució Espanyola, que atribueix a l'Estat competència exclusiva en matèria de legislació sobre productes farmacèutics.

Disposició final segona. *Incorporació de dret de la Unió Europea.*

Mitjançant aquest Reial decret s'incorpora al dret espanyol la Directiva 2004/27/CE del Parlament Europeu i del Consell, de 31 de març de 2004, per la qual es modifica la Directiva 2001/83/CE, per la qual s'estableix un codi comunitari sobre medicaments d'ús humà, i la Directiva 2004/24/CE del Parlament Europeu i del Consell, de 31 de març de 2004, per la qual es modifica, pel que fa als medicaments tradicionals a base de plantes, la Directiva 2001/83/CE.

Disposició final tercera. *Desplegament normatiu.*

S'autoritza el ministre de Sanitat i Consum per dictar les disposicions que siguin necessàries per a l'aplicació i desplegament d'aquest Reial decret, així com per actualitzar els seus annexos conforme a l'avanç dels coneixements científics i tècnics d'acord amb les orientacions i directrius de la Unió Europea.

Disposició final quarta. *Entrada en vigor.*

El present Reial decret entra en vigor l'endemà de la publicació en el «Butlletí Oficial de l'Estat».

Madrid, 11 d'octubre de 2007.

JUAN CARLOS R.

El ministre de Sanitat i Consum,

BERNAT SORIA ESCOMS

## ANNEX I

### Normes i protocols analítics, farmacotoxicològics i clínics relatius a la realització de proves de medicaments

#### ÍNDEX

Introducció i principis generals.

Part I: Requisits dels expedients normalitzats d'autorització de comercialització.

1. Mòdul 1: Informació administrativa.

1.1 Índex.

1.2 Formulari de sol·licitud.

1.3 Resum de les característiques del producte, etiquetatge i prospecte.

1.3.1 Resum de les característiques del producte.

1.3.2 Etiquetatge i prospecte.

1.3.3 Esbossos i mostres.

1.3.4 Resums de les característiques del producte ja aprovats a l'Estat membre.

1.4 Informació sobre els experts.

1.5 Requisits especials per als diferents tipus de sol·licituds.

1.6 Avaluació del risc per al medi ambient.

2. Mòdul 2: Resums.

2.1 Índex general.

2.2 Introducció.

2.3 Resum global de la qualitat.

2.4 Visió general de la part no clínica.

2.5 Visió general de la part clínica.

2.6 Resum no clínic.

2.7 Resum clínic.

3. Mòdul 3: Informació química, farmacèutica i biològica per a medicaments que continguin substàncies actives químiques i/o biològiques.

- 3.1 Format i presentació.
- 3.2 Contingut: principis i requisits bàsics.

3.2.1 Principi(s) actiu(s).

3.2.1.1 Informació general i informació sobre els materials de partida i primeres matèries.

3.2.1.2 Procés de fabricació del principi o principis.

3.2.1.3 Caracterització del principi o principis actius.

3.2.1.4 Control de la substància o substàncies actives.

3.2.1.5 Estàndards o materials de referència.

3.2.1.6 Envàs i sistema de tancament del principi actiu.

3.2.1.7 Estabilitat de la substància o substàncies actives.

3.2.2 Producte acabat.

3.2.2.1 Descripció i composició del producte acabat.

3.2.2.2 Desenvolupament farmacèutic.

3.2.2.3 Procés de fabricació del producte acabat.

3.2.2.4 Control dels excipients.

3.2.2.5 Control del producte acabat.

3.2.2.6 Estàndards o materials de referència.

3.2.2.7 Envàs i tancament del producte acabat.

3.2.2.8 Estabilitat del producte acabat.

4. Mòdul 4: Informes no clínics.

- 4.1 Format i presentació.
- 4.2 Contingut: principis i requisits bàsics.

4.2.1 Farmacologia.

4.2.2 Farmacocinètica.

4.2.3 Toxicologia.

5. Mòdul 5: Informes d'estudis clínics.

- 5.1 Format i presentació.
- 5.2 Contingut: principis i requisits bàsics.

5.2.1 Informes d'estudis biofarmacèutics.

5.2.2 Informes d'estudis sobre farmacocinètica mitjançant biomaterials humans.

5.2.3 Informes d'estudis de farmacocinètica humana.

5.2.4 Informes d'estudis de farmacodinàmica humana.

5.2.5 Informes d'estudis sobre eficàcia i seguretat.

5.2.5.1 Informes d'estudis clínics controlats relatius a la indicació declarada.

5.2.5.2 Informes d'estudis clínics no controlats, informes d'anàlisi de dades obtingudes en diversos estudis i altres informes d'estudis clínics.

5.2.6 Informes d'experiència posterior a la comercialització.

5.2.7 Quaderns de recollida de dades i llistats de pacients.

Part II: Expedients d'autorització de comercialització i requisits específics.

- 1. Ús mèdic suficientment comprovat.
- 2. Medicaments essencialment similars.
- 3. Informació addicional exigida en situacions específiques.
- 4. Medicaments biològics similars.
- 5. Medicaments de combinació fixa.
- 6. Documentació per a les sol·licituds d'autorització en circumstàncies excepcionals.

7. Sol·licituds mixtes d'autorització de comercialització.

Part III: Medicaments especials.

1. Medicaments biològics.

1.1 Medicaments derivats del plasma.

1.2 Vacunes.

2. Radiofàrmacs i precursors.

2.1 Radiofàrmacs.

2.2 Precursors radiofarmacèutics amb fins de marcatge radioactiu.

3. Medicaments homeopàtics.

4. Medicaments a base de plantes.

5. Medicaments orfes.

Part IV: Medicaments de teràpia avançada.

1. Medicaments de teràpia gènica (d'origen humà i xenogènics).

1.1 Diversitat dels medicaments de teràpia gènica.

1.2 Requisits específics relatius al mòdul 3.

2. Medicaments de teràpia cel·lular somàtica (d'origen humà i xenogènics).

3. Requisits específics dels medicaments de teràpia gènica i teràpia cel·lular somàtica (d'origen humà i xenogènics) en relació amb els mòduls 4 i 5.

3.1 Mòdul 4.

3.2 Mòdul 5.

3.2.1 Estudis de farmacologia humana i eficàcia.

3.2.2 Seguretat.

4. Declaració específica sobre medicaments de xenotrasplantament.

## INTRODUCCIÓ I PRINCIPIS GENERALS

1. Les dades i la documentació que s'han d'adjuntar a qualsevol sol·licitud d'autorització de comercialització d'acord amb la secció 1a del capítol II del present Reial decret s'han de presentar segons els requisits que s'exposen en el present annex, seguint les orientacions publicades per la Comissió en les normes sobre medicaments de la Unió Europea, volum 2 B, nota explicativa per als sol·licitants, medicaments d'ús humà, presentació i contingut de l'expedient, document tècnic comú (DTC).

2. Les dades i documents s'han de presentar en cinc mòduls: el mòdul 1 recull les dades administratives específiques per a la Comunitat Europea; el mòdul 2 inclou els resums de la qualitat, clínics i no clínics; el mòdul 3 ofereix informació química, farmacèutica i biològica; el mòdul 4 recull els informes no clínics; i el mòdul 5 conté els informes d'estudi clínic. En la presentació esmentada s'aplica un format comú per a totes les regions de la Conferència Internacional sobre Harmonització (International Conference on Harmonization, ICH): la Unió Europea, Estats Units i Japó. Els cinc mòduls esmentats s'han de presentar estrictament d'acord amb el format, contingut i sistema de numeració que es defineixen detalladament en el volum 2 B de l'esmentada nota explicativa per als sol·licitants.

3. La presentació del DTC de la Unió Europea és aplicable a tots els tipus de sol·licitud d'autorització de comercialització per a qualsevol procediment que s'apliqui (centralitzat, reconeixement mutu o nacional) i tant si es basa en una sol·licitud completa o abreujada. També és aplicable a tots els tipus de productes, incloses les noves entitats químiques (NEQ), radiofàrmacs, derivats del plasma, vacunes, medicaments a base de plantes, etcètera.

4. En constituir l'expedient de sol·licitud d'autorització de comercialització, els sol·licitants també han de tenir en compte les directrius científiques sobre qualitat, seguretat i eficàcia dels medicaments d'ús humà adoptades pel Comitè de medicaments d'ús humà farmacèutiques i publicades per l'Agència Europea de Medicaments (EMA), així com les altres directrius farmacèutiques comunitàries publicades per la Comissió en els diferents volums de les normes sobre medicaments de la Unió Europea.

5. Pel que fa a la part de qualitat (química, farmacèutica i biològica) de l'expedient, són aplicables totes les monografies, inclosos els capítols i monografies generals de la Farmacopea europea i de la Reial farmacopea espanyola.

6. El procés de fabricació ha de complir els requisits del Reial decret 1564/1992, de 18 de desembre, pel qual es desplega i regula el règim d'autorització dels laboratoris farmacèutics i importadors de medicaments i la garantia de qualitat de la seva fabricació industrial, i els principis i directrius relatius a les pràctiques correctes de fabricació, publicats per la Comissió en les normes sobre medicaments de la Unió Europea, volum 4.

7. S'ha d'incloure en la sol·licitud tota la informació pertinent per a l'avaluació del medicament corresponent, tant si és favorable com desfavorable al producte.

En concret, s'han d'oferir totes les dades pertinents quant a totes les proves o assajos farmacotoxicològics o clínics incomplets o abandonats relatius al medicament i/o assajos complets relacionats amb indicacions terapèutiques no cobertes per la sol·licitud.

8. Tots els assajos clínics que es duiguin a terme en la Unió Europea s'han d'ajustar als requisits que figuren en la Directiva 2001/20/CE del Parlament Europeu i del Consell, relativa a l'aproximació de les disposicions legals, reglamentàries i administratives dels estats membres sobre l'aplicació de les bones pràctiques clíniques en la realització d'assajos clínics de medicaments d'ús humà i, a Espanya, al Reial decret 223/2004, de 6 de febrer, pel qual es regulen els assajos clínics amb medicaments. Perquè es puguin tenir en compte durant l'avaluació d'una sol·licitud, els assajos clínics realitzats fora de la Unió Europea relacionats amb medicaments destinats a ser-hi utilitzats s'han de concebre, realitzar i notificar, pel que fa a les pràctiques clíniques i principis ètics, d'acord amb principis equivalents als que exposa el Reial decret 223/2004, de 6 de febrer. S'han de portar a terme d'acord amb els principis ètics que recull, per exemple, la declaració d'Hèlsinki.

9. Els estudis no clínics (farmacotoxicològics) s'han de dur a terme d'acord amb les disposicions sobre pràctiques correctes de laboratori que estableix el Reial decret 822/1993, de 28 de maig, pel qual s'estableixen els principis de bones pràctiques de laboratori i la seva aplicació en la realització d'estudis no clínics sobre substàncies i productes químics, sobre inspecció i verificació de bones pràctiques de laboratori.

10. Les proves realitzades amb animals s'han de portar a terme d'acord amb el Reial decret 1201/2005, de 10 d'octubre, sobre protecció dels animals utilitzats per a experimentació i altres fins científics.

11. Amb la finalitat de fer un seguiment de l'avaluació de beneficis/riscos, s'ha de presentar a l'autoritat competent tota nova informació que no figure en la sol·licitud original i totes les dades sobre farmacovigilància. Una vegada concedida l'autorització de comercialització, totes les modificacions de les dades de l'expedient s'han de sotmetre a les autoritats competents d'acord amb els requisits que figuren en els reglaments (CE) núm. 1084/2003 i (CE) núm. 1085/2003 de la Comissió, així com els requisits exposats en el volum 9 de la publicació de la Comissió de normes sobre medicaments de la Unió Europea.

El present annex es divideix en quatre parts:

En la part I s'exposa el format de la sol·licitud, el resum de característiques del producte, l'etiquetatge, el prospecte i els requisits de presentació de les sol·licituds normalitzades (mòduls 1 a 5).

En la part II s'exposen les excepcions que s'apliquen a les «sol·licituds específiques», és a saber: ús mèdic suficientment comprovat, medicaments essencialment similars, medicaments de combinació fixa, medicaments biològics similars, circumstàncies excepcionals i sol·licituds mixtes (part bibliogràfica i part d'estudis propis).

En la part III s'aborden els «requisits particulars de les sol·licituds d'autorització de comercialització» de medicaments biològics (arxiu principal sobre plasma; arxiu principal sobre antigens de vacuna), radiofàrmacs, medicaments homeopàtics, medicaments a base de plantes i medicaments orfes.

La part IV, que tracta dels «medicaments de teràpia avançada», aborda els requisits específics dels medicaments de teràpia gènica (mitjançant un sistema autòleg o al·logènica humà, o mitjançant sistema xenogènica) i medicaments de teràpia cel·lular, tant d'origen humà com animal, i medicaments per a trasplantaments xenogènics.

## PART I. REQUISITS DELS EXPEDIENTS NORMALITZATS D'AUTORITZACIÓ DE COMERCIALIZACIÓ

### 1. Mòdul 1: Informació administrativa

1.1 Índex.—S'ha de presentar un índex exhaustiu dels mòduls 1 a 5 de l'expedient presentat per sol·licitar l'autorització de comercialització.

1.2 Formulari de sol·licitud.—El medicament per al qual es presenta la sol·licitud s'hi ha d'identificar mitjançant el seu nom i el nom de la(es) substància(es) activa(es), juntament amb la seva forma farmacèutica, via d'administració, dosificació i presentació final, inclòs l'envàs.

S'hi ha de fer constar el nom i l'adreça del sol·licitant, així com el nom i l'adreça dels fabricants i els llocs on es realitzen les diferents fases de fabricació (inclòs el fabricant del producte acabat i el fabricant o fabricants de les substàncies actives) i, quan escaigui, el nom i l'adreça de l'importador.

El sol·licitant ha d'identificar el tipus de sol·licitud i indicar, si s'escau, les mostres que facilita.

S'hi han d'adjuntar amb les dades administratives còpies de l'autorització de fabricació que es defineix a l'article 18 del Reial decret 1564/1992, juntament amb una llista de països en què s'ha concedit l'autorització, còpies dels resums de característiques del producte aprovades pels estats membres i la llista de països en què s'ha presentat la sol·licitud.

Com s'assenyala en el formulari de sol·licitud, els sol·licitants han de facilitar, entre altres elements, dades detallades sobre el medicament que és objecte de sol·licitud, el fonament jurídic de la sol·licitud, el titular proposat de l'autorització de comercialització i el fabricant o fabricants, informació sobre la situació jurídica dels medicaments orfes, dictàmens científics i un programa de desenvolupament pediàtric.

1.3 Fitxa tècnica, etiquetatge i prospecte.

1.3.1 Fitxa tècnica.—El sol·licitant ha de proposar una fitxa tècnica o resum de les característiques del producte, d'acord amb l'article 6.

1.3.2 Etiquetatge i prospecte.—S'ha de facilitar el text d'etiquetatge proposat per al condicionament primari i l'emalatge exterior, així com per al prospecte. Tots dos s'han d'ajustar al capítol III i annexos III, IV i V.

1.3.3 Maquetes i mostres.—El sol·licitant ha de facilitar mostres i/o maquetes del condicionament primari i de l'emalatge exterior, les etiquetes i els prospectes del medicament corresponent.

1.3.4 Fitxes tècniques ja aprovades.—Amb les dades administratives del formulari de sol·licitud s'han d'adjuntar còpies de totes les fitxes tècniques del producte d'acord amb l'article 6 i una llista de països on s'ha presentat sol·licitud.

1.4 Informació sobre els experts.—D'acord amb l'article 6.5.j), els experts han de facilitar informes detallats de les comprovacions que facin sobre els documents i les dades que constitueixen l'expedient d'autorització de comercialització, en concret els mòduls 3, 4 i 5 (documentació química, farmacèutica i biològica, documentació no clínica i documentació clínica, respectivament). Els experts han d'abordar els punts decisius relacionats amb la qualitat del medicament i dels estudis realitzats en animals i éssers humans i notificar totes les dades pertinents per a l'avaluació.

Aquests requisits s'han de complir facilitant un resum global de la qualitat, una visió general de la part no clínica (dades extretes d'estudis realitzats en animals) i una visió general de la part clínica que s'ha d'incloure en el mòdul 2 de l'expedient de sol·licitud d'autorització de comercialització. En el mòdul 1 s'ha de presentar una declaració signada pels experts, juntament amb una síntesi de les seves dades acadèmiques, formació i experiència laboral. Els experts han de posseir l'adequada qualificació tècnica o professional. S'ha de declarar la relació professional entre l'expert i el sol·licitant.

1.5 Requisits especials per als diferents tipus de sol·licituds.—En la part II del present annex s'exposen els requisits específics per als diferents tipus de sol·licituds.

1.6 Avaluació del risc per al medi ambient.—Si escau, en les sol·licituds d'autorització de comercialització s'ha d'incloure una avaluació general dels possibles riscos per al medi ambient a causa de la utilització i/o eliminació del medicament i s'han de formular les propostes de disposicions relatives a l'etiquetatge que siguin procedents. S'han d'abordar els riscos per al medi ambient relacionats amb l'alliberament de medicaments que continguin o consisteixin en organismes modificats genèticament (OMG) d'acord amb la Llei 9/2003, de 25 d'abril, per la qual s'estableix el règim jurídic de la utilització confinada, l'alliberament voluntari i comercialització d'organismes modificats genèticament i el Reial decret 178/2004, de 30 de gener, pel qual s'aprova el Reglament per al desplegament i l'execució de la Llei 9/2003.

La informació relacionada amb el risc per al medi ambient ha de figurar com a annex del mòdul 1.

La informació s'ha de presentar d'acord amb el que disposen les disposicions anteriors, tenint en compte tots els documents d'orientació publicats per la Comissió sobre l'aplicació de la directiva esmentada.

La informació ha de constar dels elements següents:

Una introducció;

Una còpia de tots els possibles consentiments per escrit a l'alliberament intencional al medi ambient d'OMG amb fins de recerca i desenvolupament d'acord amb el títol II de la Llei 9/2003, de 25 d'abril;

La informació que s'exigeix en els annexos II a IV de la Directiva 2001/18/CE, inclosos els mètodes de detecció i identificació i l'identificador únic dels OMG, més tota informació suplementària sobre els OMG o el producte que sigui pertinent per a l'avaluació del risc per al medi ambient;

Un informe d'avaluació del risc per al medi ambient elaborat a partir de la informació que s'especifica en els annexos III i IV de la Directiva 2001/18/CE i d'acord amb l'annex II de la Directiva 2001/18/CE;

Una conclusió en la qual es tingui en compte la informació anterior i l'avaluació del risc per al medi ambient i es proposi una estratègia adequada de gestió de riscos que inclogui, pel que fa als OMG i el producte corresponent, un pla de seguiment de la fase de postcomercialitza-

ció i la determinació de qualsevol indicació especial que hagi de figurar en el resum de característiques del producte, l'etiquetatge o el prospecte;

Mesures adequades per informar els ciutadans.

S'ha d'incloure la signatura amb data de l'autor, les dades acadèmiques, de formació i experiència laboral de l'autor i una declaració de la relació entre l'autor i el sol·licitant.

## 2. Mòdul 2: Resums

L'objecte del present mòdul és resumir les dades químiques, farmacèutiques i biològiques i les dades no clíniques i clíniques presentades en els mòduls 3, 4 i 5 de l'expedient d'autorització de comercialització, i proporcionar els informes i síntesis assenyalats descrits a l'article 6.5.j).

S'han de tractar i analitzar els punts decisius. S'han d'oferir resums objectius on s'han d'incloure taules. En els informes s'ha de remetre a les taules o a la informació que contingui la documentació principal presentada en el mòdul 3 (documentació química, farmacèutica i biològica), el mòdul 4 (documentació no clínica) i el mòdul 5 (documentació clínica).

La informació que contingui el mòdul 2 s'ha de presentar d'acord amb el format, contingut i sistema de numeració que es defineixen en el volum 2 de la nota explicativa per als sol·licitants. Les síntesis i resums s'han d'ajustar als principis i requisits bàsics que s'estableixen a continuació:

2.1 Índex general.—En el mòdul 2 hi ha de figurar un índex de la documentació científica presentada en els mòduls 2 a 5.

2.2 Introducció.—S'ha d'indicar la classe farmacològica, la manera d'acció i la utilització clínica proposada del medicament per al qual se sol·licita l'autorització de comercialització.

2.3 Resum global de la qualitat.—S'ha de presentar un resum global de la qualitat, en el qual s'examini la informació relacionada amb les dades químiques, farmacèutiques i biològiques.

S'ha de fer èmfasi en els paràmetres crítics i qüestions fonamentals en relació amb aspectes de qualitat, així com en la justificació dels casos en què no se segueixin les directrius pertinents. En aquest document s'hi han d'exposar les línies generals de les dades detallades corresponents que es presenten en el mòdul 3.

2.4 Visió general de la part no clínica.—S'ha de presentar una valoració integrada i crítica de l'avaluació no clínica del medicament en animals/in vitro. S'ha d'incloure la discussió i justificació de l'estratègia d'assaig i de la desviació respecte a les directrius pertinents.

Excepte per als medicaments biològics, s'ha d'incloure una avaluació de les impureses i productes de degradació, així com dels seus potencials efectes farmacològics i toxicològics. S'han de discutir les repercussions de qualsevol possible diferència en la quiralitat, la forma química i el perfil d'impureses entre el compost utilitzat en els estudis no clínics i el producte que es vol comercialitzar.

Per als medicaments biològics, s'ha d'avaluar la comparabilitat del material utilitzat en els estudis no clínics, els estudis clínics i el medicament que es vol comercialitzar.

S'ha de realitzar una avaluació específica de la seguretat de tot nou excipient.

S'han de definir les característiques del medicament demostrades en els estudis no clínics i s'ha de discutir sobre les repercussions de les conclusions en relació amb la seguretat del medicament per a la utilització clínica prevista en l'ésser humà.

2.5 Visió general de la part clínica.—La visió general de la part clínica té per objecte oferir una anàlisi crítica de les dades clíniques incloses en el resum clínic i el mòdul 5. S'ha d'exposar l'enfocament del desenvolupament clínic del medicament, inclosos el disseny de l'estudi crític, les decisions relacionades amb els estudis i la seva realització.

S'ha d'oferir una breu visió general de les conclusions clíniques, en la qual s'han de tractar les limitacions importants i s'han d'avaluar els riscos i beneficis a partir de les conclusions dels estudis clínics. S'ha d'interpretar de quina manera les conclusions relatives a l'eficàcia i la seguretat justifiquen la dosi proposada i les indicacions i una avaluació de com la fitxa tècnica del producte i altres optimitzen els beneficis i afronten els riscos.

S'han d'exposar les qüestions relatives a l'eficàcia o la seguretat que es plantegin en el desenvolupament, així com els problemes pendents de resolució.

2.6 Resum no clínic.—Els resultats dels estudis de farmacologia, farmacocinètica i toxicologia realitzats en animals/in vitro s'han de presentar com a resums objectius escrits i tabulats, en l'ordre següent:

Introducció.

Resum escrit de farmacologia.

Resum tabulat de farmacologia.

Resum escrit de farmacocinètica.

Resum tabulat de farmacocinètica.

Resum escrit de toxicologia.

Resum tabulat de toxicologia.

2.7 Resum clínic.—S'ha d'oferir un resum objectiu detallat de la informació clínica relativa al medicament que s'inclou en el mòdul 5. Comprèn els resultats de tots els estudis biofarmacèutics, dels estudis clínics de farmacologia i dels estudis clínics sobre eficàcia i seguretat. S'ha de presentar una sinopsi de cada estudi.

La informació clínica resumida s'ha de presentar en l'ordre següent:

Resum dels estudis biofarmacèutics i els mètodes analítics relacionats.

Resum dels estudis clínics de farmacologia.

Resum sobre eficàcia clínica.

Resum sobre seguretat clínica.

Sinopsi de cada estudi.

### 3. Mòdul 3: Informació química, farmacèutica i biològica per a medicaments que continguin substàncies actives químiques i/o biològiques

3.1 Format i presentació.—L'esquema general del mòdul 3 és el següent:

Índex.

Conjunt de dades:

Principi actiu:

Informació general:

Nomenclatura.

Estructura.

Propietats generals.

Fabricació:

Fabricant(s).

Descripció del procés de fabricació i dels controls en procés.

Control de materials.

Control de les etapes crítiques i els productes intermedis.

Validació i/o avaluació del procés.

Desenvolupament del procés de fabricació.

Caracterització:

Elucidació de l'estructura i altres característiques. Impureses.

Control del principi actiu:

Especificacions.

Procediments analítics.

Validació dels procediments analítics.

Anàlisi de lots.

Justificació de les especificacions.

Estàndards o materials de referència.

Sistema de tancament de l'envàs.

Estabilitat:

Resum i conclusions sobre estabilitat.

Protocol d'estabilitat després de l'autorització i compromís d'estabilitat.

Dades d'estabilitat.

Producte acabat:

Descripció i composició del medicament.

Desenvolupament farmacèutic:

Components del medicament:

Principi actiu.

Excipients.

Medicament:

Desenvolupament de la formulació.

Sobredosificació.

Propietats fisicoquímiques i biològiques.

Desenvolupament del procés de fabricació.

Sistema de tancament de l'envàs.

Atributs microbiològics.

Compatibilitat.

Fabricació:

Fabricant(s).

Fórmula del lot.

Descripció del procés de fabricació i dels sistemes de control del procés.

Control d'etapes crítiques i dels productes intermedis.

Validació i/o avaluació del procés.

Control dels excipients:

Especificacions.

Procediments analítics.

Validació dels procediments analítics.

Justificació de les especificacions.

Excipients d'origen humà o animal.

Nous excipients.

Control del producte acabat:

Especificació (-ons).

Procediments analítics.

Validació dels procediments analítics.

Anàlisi de lots.

Caracterització de les impureses.

Justificació de l'especificació (-ons).

Estàndards o materials de referència.

Sistema de tancament de l'envàs.

Estabilitat:

Resum i conclusions sobre estabilitat.

Protocol d'estabilitat després de l'autorització i compromís d'estabilitat.

Dades d'estabilitat.



Annexos:

Instal·lacions i equip (únicament medicaments biològics).

Avaluació de la seguretat respecte als agents estranys/externs.

Excipients.

Informació suplementària per a la Unió Europea:

Esquema de la validació del procés per al producte acabat.

Producte sanitari.

Certificat(s) d'ideïtat.

Medicaments que continguin o utilitzin en el procés de fabricació materials d'origen animal i/o humà (procediment relatiu a les encefalopaties espongiformes transmissibles, EET).

Referències bibliogràfiques.

### 3.2 Contingut.–Principis bàsics i requeriments.

1. En les dades químiques, farmacèutiques i biològiques que es facilitin han d'incloure, en relació amb el (s) principi(s) actiu(s) i el producte acabat, tota la informació pertinent sobre el desenvolupament, el procés de fabricació, la caracterització i propietats, operacions i requisits de control de qualitat establert, així com una descripció de la composició i presentació del producte acabat.

2. S'han de presentar dos conjunts principals de dades, respectivament relacionades amb el(s) principi(s) actiu(s) i amb el producte acabat.

3. Aquest mòdul, a més, ha de proporcionar informació detallada sobre els materials de partida i primeres matèries utilitzats durant les operacions de fabricació del principi(s) actiu(s), i els excipients incorporats en la formulació del producte acabat.

4. Tots els procediments i mètodes utilitzats per a la fabricació i control del principi actiu i el producte acabat s'han de descriure de manera suficientment detallada perquè es puguin reproduir en els assajos realitzats a petició de l'autoritat competent. Tots els assajos han de ser de conformitat amb l'estat actual del progrés científic i han d'estar validats. S'han de proporcionar els resultats dels estudis de validació. En el cas dels procediments d'assaig inclosos en la Farmacopea europea, aquesta descripció s'ha de substituir per la referència corresponent a la(es) monografia(es) i capítol(s) general(s).

5. Les monografies de la Reial farmacopea espanyola i de la Farmacopea europea han de ser aplicables a totes les substàncies, preparats i formes farmacèutiques que hi figurin.

No obstant això, quan un material de la Farmacopea europea o de la farmacopea d'un Estat membre hagi estat preparat mitjançant un mètode susceptible de deixar impureses no controlades en la monografia de la farmacopea, s'han de declarar les esmentades impureses i els seus límits màxims de tolerància i se n'ha de descriure un procediment d'assaig adequat. En els casos en què una especificació que figuri en una monografia de la Farmacopea europea o en la farmacopea d'un Estat membre pugui resultar insuficient per garantir la qualitat de la substància, les autoritats competents poden sol·licitar al titular de l'autorització de comercialització especificacions més adequades. Les autoritats competents han d'informar les autoritats responsables de la farmacopea de què es tracti. El titular de l'autorització de comercialització ha de proporcionar a les autoritats responsables de la dita farmacopea els detalls de la presumpta insuficiència i les especificacions addicionals aplicades.

En el cas dels procediments analítics inclosos en la Farmacopea europea, es pot substituir aquesta descripció en cada apartat pertinent per la referència detallada que correspongui a la(es) monografia(es) i capítol(s) general(s).

6. En cas que els materials de partida, primeres matèries, principi(s) actiu(s) o excipient(s) no estiguin descrits en la Farmacopea europea ni en la farmacopea d'un Estat membre, es pot acceptar el compliment amb la monografia de la farmacopea d'un tercer país. En aquests casos, el sol·licitant ha de presentar una còpia de la monografia, acompanyada per la validació dels procediments analítics continguts en la monografia i per una traducció, quan escaigui.

7. En cas que el principi actiu i/o material de partida, primera matèria o els excipients siguin objecte d'una monografia de la Farmacopea europea, el sol·licitant pot fer referència a un certificat d'ideïtat que, quan hagi estat expedit per la Direcció Europea per a la Qualitat del Medicament (EDQM), s'ha de presentar a l'apartat que correspongui del present mòdul. Es considera que els esmentats certificats d'ideïtat de la monografia de la Farmacopea europea substitueixen les dades pertinents dels apartats corresponents descrits en aquest mòdul. El fabricant ha de garantir per escrit al sol·licitant que el procés de fabricació no s'ha modificat des de la concessió del certificat d'ideïtat per part de la Direcció Europea per a la Qualitat del Medicament.

8. Per a un principi actiu ben definit, el seu fabricant o el sol·licitant poden disposar que:

- la descripció del procés de fabricació,
- el control de qualitat durant la fabricació, i
- la validació del procés es facilitin en un document separat (part tancada) dirigit directament a les autoritats competents pel fabricant del principi actiu, en qualitat d'arxiu mestre del principi actiu.

En aquest cas, tanmateix, el fabricant ha de proporcionar al sol·licitant totes les dades que puguin ser necessàries perquè aquest assumeixi la responsabilitat del medicament. El fabricant s'ha de comprometre per escrit davant del sol·licitant a garantir l'homogeneïtat dels lots i a no modificar el procés de fabricació o les especificacions sense haver-l'hi informat prèviament.

S'han de presentar a les autoritats competents els documents en suport d'aquesta sol·licitud de modificació; els documents esmentats també s'han de proporcionar al sol·licitant quan es refereixin a la part oberta de l'arxiu mestre.

9. Mesures específiques concernents a la prevenció de la transmissió d'encefalopaties espongiformes animals (materials procedents de remugants): en cada fase del procés de fabricació, el sol·licitant ha de demostrar el compliment dels materials utilitzats amb la nota explicativa sobre minimització del risc de transmissió dels agents de l'encefalopatia espongiforme animal a través de medicaments i les seves actualitzacions, publicada per la Comissió en el «Diari Oficial de la Unió Europea».

La demostració del compliment amb el que disposa l'esmentada nota explicativa es pot fer presentant, preferiblement, un certificat d'ideïtat en relació amb la monografia pertinent de la Farmacopea europea expedit per la Direcció Europea per a la Qualitat del Medicament, o bé les dades científiques que corroborin el compliment esmentat.

10. En relació amb els agents estranys/externs, s'ha de facilitar una informació que avaluï el risc respecte a la contaminació potencial per l'esmentat tipus d'agents, bé siguin virals o no virals, tal com estableixen les directrius corresponents i la monografia i el capítol generals pertinents de la Farmacopea europea.

11. S'han de descriure amb els detalls necessaris tots els aparells i equips especials que es puguin utilitzar en alguna fase del procés de fabricació i les operacions de control del producte acabat.

12. En els casos en què escaigui i sigui necessari, s'ha de presentar la marca CE requerida per la legislació comunitària sobre productes sanitaris.

S'ha de presentar una particular atenció als elements seleccionats següents.

### 3.2.1 Principi o principis actius.

3.2.1.1 Informació general i informació sobre els materials de partida i primeres matèries.

a) S'ha de proporcionar informació sobre la nomenclatura del principi actiu incloent la denominació comuna internacional recomanada (DCI), la denominació de la Farmacopea europea, si és procedent, i la(es) denominació(ons) química (que).

S'ha de proporcionar la fórmula estructural, incloent-hi l'estereoquímica relativa i absoluta, la fórmula molecular i la massa molecular relativa. En el cas dels medicaments biotecnològics, si s'escau, s'ha de comunicar la seqüència d'aminoàcids esquemàtica i la massa molecular relativa.

S'ha de presentar una llista de propietats fisicoquímiques i altres propietats rellevants de la substància activa, inclosa l'activitat biològica en el cas dels medicaments biològics.

b) A efectes del present annex, s'entén per materials de partida tots els materials a partir dels quals es fabrica el principi actiu o dels quals se n'extreu.

En el cas dels medicaments biològics, s'entén per materials de partida tota substància d'origen biològic, com ara els microorganismes, òrgans i teixits d'origen vegetal o animal, les cèl·lules o fluids (inclosos sang i plasma) d'origen humà o animal i els dissenys cel·lulars biotecnològics (substrats cel·lulars, siguin o no recombinants, incloses les cèl·lules primàries).

Un medicament biològic és un producte el principi actiu del qual és biològic.

Una substància biològica és la que es produeix o s'extreu a partir d'una font biològica i que necessita, per caracteritzar-la i determinar-ne la qualitat, una combinació d'assajos fisicoquímics i biològic juntament amb el procés de producció i el seu control.

Es consideren medicaments biològics: els medicaments immunològics i els medicaments derivats de la sang o el plasma humans; els medicaments que pertanyin a l'àmbit d'aplicació de l'apartat 1 de l'annex del Reglament (CE) núm. 726/2004; els medicaments de teràpia avançada, definits en la part IV del present annex.

Qualsevol altra substància utilitzada per a la fabricació o extracció del(s) principi(s) actiu(s), però de la qual no deriva directament l'esmentat principi actiu, com els reactius, els medis de conreu, sèrum de vedella fetal, additius i solucions tampó utilitzades per a la cromatografia, etc., es consideren primeres matèries.

3.2.1.2 Procés de fabricació del principi o principis actius.

a) La descripció del procés de fabricació del principi actiu representa el compromís del sol·licitant respecte a la fabricació del principi actiu. Per descriure de manera adequada el procés de fabricació i els controls en procés, s'ha de facilitar la informació adequada que s'estableix en les directrius publicades per l'Agència Europea de Medicaments.

b) S'ha de presentar una relació de tots els materials necessaris per fabricar el(s) principi(s) actiu(s), i identificar en quia part del procés s'utilitza cada material. S'ha de facilitar informació sobre la qualitat i el control dels materials esmentats. També s'ha de presentar informació que demostrï que els materials compleixen els estàndards apropiats per a la seva utilització prevista.

S'ha de presentar una relació de les primeres matèries i també s'han de documentar la seva qualitat i els seus procediments de control.

S'ha de proporcionar el nom, l'adreça i la responsabilitat de cada fabricant, inclosos els seus contractistes, i cadascuna de les seues de producció o instal·lacions proposades dedicades a la fabricació i control.

c) Per als medicaments biològics s'han d'aplicar els requisits addicionals següents.

S'ha de descriure i documentar l'origen i la història dels materials de partida.

Respecte a les mesures específiques de prevenció de la transmissió de les encefalopaties espongiformes animals, el sol·licitant ha de demostrar que el principi actiu compleix el que disposa la nota explicativa sobre minimització del risc de transmissió dels agents de l'encefalopatia espongiforme animal a través de medicaments i les seves actualitzacions, publicada per la Comissió en el «Diari Oficial de la Unió Europea».

Quan s'usin bancs cel·lulars, s'ha de demostrar que les característiques de les cèl·lules s'han mantingut inalterades en els passos utilitzats per a la producció i posteriorment.

Els materials de sembra, els bancs de cèl·lules, les barreges de sèrum o plasma sense elaborar i altres matèries d'origen biològic, així com, sempre que sigui possible, els materials dels quals s'hagin obtingut, s'han de sotmetre a assajos per comprovar que estan lliures d'agents estranys/externs.

Quan la presència d'agents estranys/externs potencialment patogènics és inevitable, el material corresponent s'ha d'utilitzar si un tractament posterior en garanteix l'eliminació i/o inactivació, i això ha de ser validat.

Sempre que sigui possible, la producció de vacunes s'ha de basar en un sistema de lots de sembra i de bancs cel·lulars establerts. En el cas de vacunes bacterianes i virals, les característiques de l'agent infeccios s'han de demostrar en els materials de sembra. A més, per a les vacunes vives, l'estabilitat de les característiques d'atenuació ha de ser demostrada en el material de sembra, i si aquesta prova no és suficient, les característiques d'atenuació també s'han de demostrar en l'etapa de producció.

Quan es tracti de medicaments derivats de la sang o del plasma humà, s'han de descriure i documentar, d'acord amb el que disposa la part III del present annex, l'origen i els criteris de recollida, transport i conservació dels materials de partida.

S'han de descriure les instal·lacions i l'equip de fabricació.

d) S'han de facilitar, si és procedent, els assajos i els criteris d'acceptació realitzats en cadascuna de les etapes crítiques, informació sobre la qualitat i el control dels productes intermedis, així com sobre la validació del procés i/o els estudis d'avaluació.

e) Si la presència d'agents estranys/externs potencialment patògens és inevitable, el material corresponent s'ha d'utilitzar únicament si un tractament posterior en garanteix l'eliminació i/o inactivació, i això ha de ser validat en l'apartat en què s'abordi l'avaluació de la seguretat viral.

f) S'ha de facilitar una descripció i discussió dels canvis significatius introduïts en el procés de fabricació durant el desenvolupament i/o el lloc de fabricació del principi actiu.

3.2.1.3 Caracterització del principi o principis actius.— S'han de presentar dades que posin de manifest l'estructura i altres característiques del(s) principi(s) actiu(s). S'ha de facilitar la confirmació de l'estructura del(s) principi(s) actiu(s) a partir d'algun mètode fisicoquímic i/o immunològic i/o biològic, així com informació sobre les impureses.

3.2.1.4 Control del(s) principi(s) actiu(s).— S'ha de presentar informació detallada sobre les especificacions uti-

litzades per als controls de rutina del(s) principi(s) actiu(s), la justificació de l'elecció de les especificacions esmentades, mètodes d'anàlisi i la seva validació.

S'han de presentar els resultats del control efectuat en lots fabricats durant el desenvolupament.

3.2.1.5 Estàndards o materials de referència.—S'han d'identificar i descriure detalladament els estàndards i preparacions de referència. Quan sigui rellevant, s'ha d'utilitzar material de referència químic i biològic de la Farmacopea europea.

3.2.1.6 Envàs i sistema de tancament del principi actiu.—S'ha de presentar la descripció de l'envàs i el sistema o sistemes de tancament i les seves especificacions.

3.2.1.7 Estabilitat del(s) principi(s) actiu(s).

a) S'han de resumir els tipus d'estudis realitzats, els protocols utilitzats i els resultats dels estudis.

b) S'han de presentar amb el format adequat els resultats detallats dels estudis d'estabilitat, incloent-hi informació relativa als procediments analítics per obtenir les dades esmentades, així com la validació d'aquests procediments.

c) S'ha de facilitar el protocol d'estabilitat després de l'autorització i el compromís d'estabilitat.

3.2.2 Producte acabat.

3.2.2.1 Descripció i composició del producte acabat.—S'ha de descriure el producte acabat i la seva composició. La informació ha d'incloure la descripció de la forma farmacèutica i la seva composició amb tots els components del producte acabat, la quantitat que hi ha per unitat i la funció:

Del(s) principi(s) actiu(s).

Component(s) dels excipients, sigui quina sigui la seva naturalesa o la quantitat utilitzada, inclosos els colorants, conservants, adjuvants, estabilitzadors, espessidors, emulsionants, correctors del gust, aromatitzants, etc.

Els components de la coberta externa dels medicaments (càpsules dures, càpsules toves, supositoris, comprimits recoberts, comprimits recoberts amb coberta pel·lícula, etc.) que hagin de ser ingerits o administrats al pacient d'una altra manera.

Aquests aspectes s'han de completar amb qualsevol altra dada rellevant relacionada amb el tipus d'envàs i, si és procedent, el seu sistema de tancament, juntament amb el detall dels dispositius que han de ser utilitzats per a l'administració del medicament i que s'hi han de subministrar.

La «terminologia usual», que s'ha d'utilitzar en la descripció dels components del medicament, ha de ser:

Quan es tracti de productes que figurin en la Farmacopea europea o, si no, en la farmacopea nacional d'un Estat membre, la denominació principal que recull l'encapçalament de la corresponent monografia amb referència a la farmacopea de què es tracti;

Per als restants productes, la denominació comuna internacional recomanada per l'Organització Mundial de la Salut o, si no, la denominació científica exacta; les substàncies que manquin de denominació comuna internacional o de denominació científica exacta s'han de descriure declarant el seu origen i manera d'obtenció, s'han de completar aquestes dades amb qualsevol altre detall rellevant, en cas que sigui necessari;

Respecte als colorants, la designació pel codi «E» que se'ls atribueixi en el Reial decret 2001/1995, de 7 de desembre, pel qual s'aprova la llista positiva d'additius colorants autoritzats per al seu ús en l'elaboració de productes alimentaris, així com les seves condicions d'utilització.

Per proporcionar la «composició quantitativa» dels principis actius del medicament és necessari, segons la forma farmacèutica, especificar la massa o el nombre d'unitats d'activitat biològica, bé sigui per dosi o per unitat de massa o de volum, de cada principi actiu.

Els principis actius presents en forma de compostos o derivats s'han de designar quantitativament mitjançant la seva massa total i, en cas que sigui necessari o rellevant, mitjançant la massa de les fraccions actives de la molècula.

En el cas dels medicaments que continguin un principi actiu l'autorització del qual s'hagi sol·licitat en qualsevol Estat membre per primera vegada, la declaració quantitativa d'un principi actiu que sigui una sal o hidrat s'ha d'expressar sistemàticament en termes de massa dels fragments actius de la molècula. Totes les autoritzacions posteriors de medicaments en els estats membres han de disposar la seva composició qualitativa expressada de la mateixa manera per al mateix principi actiu.

Les unitats d'activitat biològica s'han d'utilitzar en les substàncies que no es poden definir en termes moleculars. Quan l'Organització Mundial de la Salut hagi definit una unitat d'activitat biològica, aquesta és la que s'ha d'utilitzar. En els casos en què no s'hagi definit una unitat internacional, les unitats d'activitat biològica s'han d'expressar de manera que proporcionin informació inequívoca sobre l'activitat de la substància, utilitzant, quan sigui procedent, les unitats de la Farmacopea europea.

3.2.2.2 Desenvolupament farmacèutic.—El present capítol s'ha de dedicar a la informació sobre els estudis de desenvolupament realitzats per establir que la forma farmacèutica, la formulació, el procés de fabricació, el sistema de tancament de l'envàs, els atributs microbiològics i les instruccions d'ús són els adequats per a l'ús previst especificat en l'expedient de sol·licitud d'autorització de comercialització.

Els estudis descrits en el present capítol són diferents de les proves de controls de rutina que es realitzen segons les especificacions. S'han de determinar i descriure els paràmetres crítics de la formulació i els atributs del procés que puguin influir en la reproductibilitat del lot, l'eficàcia del medicament i la seva qualitat. Les dades de suport addicionals han de remetre, quan sigui procedent, als capítols rellevants del mòdul 4 (informes d'estudis no clínics) i del mòdul 5 (informes d'estudis clínics) de l'expedient de sol·licitud d'autorització de comercialització.

a) S'ha de documentar la compatibilitat del principi actiu amb els excipients, així com les característiques fisicoquímiques clau del principi actiu que puguin influir en l'eficàcia del producte acabat o en la compatibilitat dels diferents principis actius entre si en el cas dels productes en què es combinin.

b) S'ha de documentar l'elecció dels excipients, especialment en relació amb les seves funcions respectives i la seva concentració.

c) S'ha de descriure el desenvolupament del producte acabat, tenint en consideració la via d'administració i la utilització proposades.

d) S'ha de justificar qualsevol sobredosificació en la(es) formulació(ons).

e) Pel que fa a les propietats fisicoquímiques i biològiques, s'han de tractar i documentar tots els paràmetres que concerneixin el comportament del producte acabat.

f) S'ha de presentar la selecció i optimització del procés de fabricació, així com les diferències entre el(s) procés(essos) de fabricació utilitzats per produir lots clínics pivotals i el procés utilitzat per a la fabricació del producte acabat proposat.

g) S'ha de documentar la idoneïtat de l'envàs i el sistema de tancament utilitzat per a l'emmagatzematge, el transport i la utilització del producte acabat. Pot ser

necessari considerar la possible interacció entre el medicament i l'envàs.

h) Els atributs microbiològics de la forma farmacèutica en relació amb productes no estèrils i estèrils s'han d'ajustar al que prescriu en la Farmacopea europea i documentar-se d'acord amb això.

i) Amb la finalitat d'oferir informació útil i adequada per a l'etiquetatge, s'ha de documentar la compatibilitat del producte acabat amb els diluents de reconstitució i els dispositius d'administració.

### 3.2.2.3 Procés de fabricació del producte acabat.

a) La descripció del mètode de fabricació que s'ha d'adjuntar a la sol·licitud d'autorització s'ha de redactar de forma que ofereixi una idea clara del caràcter de les operacions efectuades.

Amb aquest fi, la descripció esmentada ha d'incloure, com a mínim:

Referència a les diferents fases del procés de fabricació, inclosos els sistemes de control del procés i els criteris d'acceptació corresponents, de manera que es pugui avaluar si els processos utilitzats en la producció de la forma farmacèutica puguin produir un canvi advers en els components;

en cas de fabricació en sèrie, informació completa sobre les precaucions preses per assegurar l'homogeneïtat del producte acabat;

estudis experimentals de validació del procediment de fabricació quan s'utilitzi un mètode de fabricació no estàndard o quan sigui crític per al producte;

en el cas de medicaments estèrils, detalls dels processos d'esterilització i/o asèptics utilitzats; la fórmula detallada del lot.

S'ha de presentar el nom, la direcció i la responsabilitat de cada fabricant, inclosos els seus contractistes, i cadascuna de les seues de producció o instal·lacions proposades dedicades a la fabricació i assaig.

b) S'han d'incloure les dades relatives als assajos de control del producte que es puguin realitzar en una fase intermèdia del procés de fabricació, amb la finalitat d'assegurar la consistència de la producció.

Aquests assajos són essencials per comprovar la conformitat del medicament amb la fórmula quan, excepcionalment, el sol·licitant proposi un mètode analític per analitzar el producte acabat que no inclogui la determinació de tots els principis actius (o de tots els components de l'excipient subjectes als mateixos requeriments que les substàncies actives).

Això també és aplicable quan el control de qualitat del producte acabat depengui dels controls en procés, especialment en cas que el medicament es defineixi principalment pel seu procés de preparació.

c) S'ha de presentar la descripció, documentació i resultats dels estudis de validació per a les etapes o assajos crítics utilitzats en el procés de fabricació.

### 3.2.2.4 Control dels excipients.

a) S'ha de presentar una relació de tots els materials necessaris per fabricar el(s) excipient(s), identificant quan s'utilitza cada material en el procés. S'ha de facilitar informació sobre la qualitat i el control dels materials esmentats. També s'ha de presentar informació que demostrï que els materials compleixen els estàndards apropiats per a la utilització prevista.

En tots els casos, els colorants han de complir els requisits que s'estableixen en el Reial decret 2001/1995, de 7 de desembre. A més, els colorants han de complir els criteris de puresa establerts en el Reial decret 2107/1996, de 20 de setembre, pel qual s'estableixen les normes d'identitat i puresa dels colorants utilitzats en els productes alimentaris.

b) S'han de detallar les especificacions de cada excipient, així com la seva justificació.

S'han de descriure i validar degudament els procediments analítics.

c) S'ha de prestar una atenció específica als excipients d'origen humà o animal.

Respecte a les mesures específiques relatives a la prevenció de la transmissió d'encefalopaties espongiformes animals, el sol·licitant ha de demostrar, així mateix, que el medicament està fabricat d'acord amb la nota explicativa sobre minimització del risc de transmissió dels agents de l'encefalopatia espongiforme animal a través de medicaments i les seves actualitzacions, publicada per la Comissió en el «Diari Oficial de la Unió Europea».

Per demostrar el compliment del que disposa l'esmentada nota explicativa, es pot presentar, preferiblement, un certificat d'idoneïtat amb la monografia relativa a encefalopaties espongiformes transmissibles de la Farmacopea europea, o bé les dades científiques que corroboren el compliment esmentat.

d) Nous excipients.

Per als excipients utilitzats per primera vegada en un medicament o per a una nova via d'administració, s'han de presentar d'acord amb el format del principi actiu prèviament descrit totes les dades de fabricació, caracterització i controls, fent referència encreuada a les dades de suport relatives a seguretat, tant clíniques com no clíniques.

S'ha de presentar un document en qual ha de figurar la informació detallada de caràcter químic, farmacèutic i biològic. Aquesta informació s'ha de presentar en el mateix ordre que el capítol dedicat al(s) principi(s) actiu(s) del mòdul 3.

La informació relativa a nous excipients es pot presentar com a document independent segons el format descrit en els paràgrafs anteriors. En cas que el sol·licitant no sigui el fabricant del nou excipient, l'esmentat document independent s'ha de posar disposició del sol·licitant per a la seva presentació a l'autoritat competent.

En el mòdul 4 de l'expedient s'ha d'oferir informació suplementària sobre els estudis de toxicitat amb l'excipient innovador.

En el mòdul 5 s'han de presentar els estudis clínics.

3.2.2.5 Control del producte acabat.—Als efectes de control del producte acabat, s'entén per lot d'un medicament una entitat que inclogui totes les unitats d'una forma farmacèutica que provinguin d'una mateixa quantitat inicial de material i hagin estat sotmeses a la mateixa sèrie d'operacions de fabricació i esterilització o, en el cas d'un procés de producció continu, totes les unitats fabricades en un lapse de temps determinat.

Tret d'una deguda justificació, la desviació màxima tolerable del contingut del principi actiu en el producte acabat no pot ser superior a  $\pm 5\%$  en el moment de fabricació.

S'ha de presentar una informació detallada sobre les especificacions, la justificació (alliberament i període de validesa) de la seva elecció, els mètodes d'anàlisi i la seva validació.

3.2.2.6 Estàndards o materials de referència.—S'han de determinar i descriure detalladament els estàndards i materials de referència utilitzats per posar a prova el producte acabat, en cas que no s'hagin presentat anteriorment a l'apartat relatiu al principi actiu.

3.2.2.7 Envàs i tancament del producte acabat.—S'ha de lliurar la descripció de l'envàs i el sistema o sistemes de tancament, incloses la identitat de cada material de condicionament primari i les seves especificacions. En les especificacions s'hi han d'incloure la descripció i identifi-

cació. S'hi han d'incloure, quan correspongui, els mètodes no recollits en la farmacopea (amb validació).

Per als materials de condicionament exterior no funcionals, únicament s'ha d'oferir una breu descripció. Per als materials d'embalatge exterior funcionals s'ha d'oferir informació suplementària.

#### 3.2.2.8 Estabilitat del producte acabat.

a) S'han de resumir els tipus d'estudis realitzats, els protocols utilitzats i els resultats dels estudis.

b) S'han de presentar amb el format adequat els resultats detallats dels estudis sobre estabilitat, inclosa la informació relativa als procediments d'anàlisi seguits per obtenir les dades, així com la validació dels procediments esmentats; per a les vacunes, s'ha de proporcionar la informació sobre l'estabilitat acumulativa en els casos en què sigui pertinent.

c) S'han de facilitar el protocol d'estabilitat després de l'aprovació i el compromís d'estabilitat.

### 4. Mòdul 4: Informes no clínics

4.1 Format i presentació.—L'esquema general del mòdul 4 és el següent:

Índex.

Informes d'estudis.

Farmacologia:

Farmacodinàmica primària.

Farmacodinàmica secundària.

Farmacologia de seguretat.

Interaccions farmacodinàmiques.

Farmacocinètica:

Mètodes analítics i informes de validació.

Absorció.

Distribució.

Metabolisme.

Excreció.

Interaccions farmacocinètiques (no clíniques).

Altres estudis de farmacocinètica.

Toxicologia:

Toxicitat per dosi única.

Toxicitat per administració continuada.

Genotoxicitat.

In vitro.

In vivo (incloses les avaluacions toxicocinètiques de suport).

Carcinogènesi:

Estudis a llarg termini.

Estudis a curt o mitjà termini.

Altres estudis.

Toxicitat en la reproducció i el desenvolupament:

Fertilitat i desenvolupament embrionari inicial.

Desenvolupament embrionari i fetal.

Desenvolupament prenatal i postnatal.

Estudis en els quals s'administren dosis a les cries (animals joves) i/o s'avaluen posteriorment.

Tolerància local.

Altres estudis sobre toxicitat:

Antigenicitat.

Immunotoxicitat.

Estudis mecanicistes.

Dependència.

Metabòlits.

Impureses.

Altres.

Referències bibliogràfiques.

4.2 Contingut: principis i requisits bàsics.—S'ha de presentar una particular atenció als elements següents seleccionats:

1. Les proves toxicològiques i farmacològiques han de posar de manifest el següent:

a) La toxicitat potencial del producte i els efectes perillosos o no desitjables que es puguin produir en éssers humans en les condicions d'ús proposades, i s'han de valorar aquests efectes en funció del procés patològic de què es tracti;

b) Les seves propietats farmacològiques, en relació amb la posologia i l'activitat farmacològica amb l'ús indicat en éssers humans. Tots els resultats han de ser fiables i d'aplicació general. En la mesura que sigui convenient, s'han d'utilitzar procediments matemàtics i estadístics per a l'elaboració dels mètodes experimentals i la valoració dels resultats.

A més, és necessari informar els clínics sobre el potencial terapèutic i toxicològic del producte.

2. En el cas de medicaments biològics com ara medicaments immunològics i medicaments derivats de la sang o el plasma humans, pot ser necessari adaptar els requisits del present mòdul per a alguns productes determinats; per aquesta raó, el sol·licitant ha de justificar-ne el programa de les proves.

Quan es fixi el programa de les proves, s'han de tenir en compte els punts següents:

Totes les proves que requereixin l'administració reiterada del producte s'han de dissenyar de manera que tinguin en consideració la possible inducció d'anticossos i interferència d'aquests; s'ha de preveure un estudi de la funció reproductora, de la toxicitat embrionària, fetal i perinatal, del potencial mutagen, així com del potencial carcinogen. Quan els efectes siguin atribuïbles a components diferents del principi o principis actius, l'estudi es pot substituir per la validació de l'eliminació d'aquells.

3. S'ha d'investigar la toxicologia i la farmacocinètica d'un excipient que s'utilitzi per primera vegada en l'àmbit farmacèutic.

4. Quan es doni la possibilitat d'una degradació significativa durant l'emmagatzematge del medicament, s'ha de prendre en consideració la toxicologia dels productes de la degradació.

4.2.1 Farmacologia.—L'estudi de farmacologia s'ha d'efectuar seguint dos plantejaments diferents:

En primer lloc, les accions relacionades amb l'ús terapèutic proposat s'han d'estudiar i descriure de manera adequada. Sempre que sigui possible, s'han d'efectuar assajos reconeguts i validats, tant «in vivo» com «in vitro». S'han de descriure tècniques experimentals innovadores de manera suficientment detallada perquè es puguin reproduir. Els resultats s'han d'expressar en termes quantitius, utilitzant, per exemple, corbes de dosi-efecte i de temps-efecte, etc. En la mesura que sigui possible, s'han d'establir comparacions amb les dades corresponents a una substància o substàncies amb una acció terapèutica anàloga.

En segon lloc, el sol·licitant ha d'investigar les possibles repercussions farmacodinàmiques no desitjades de la substància en les funcions fisiològiques. Aquestes investigacions s'han de fer en exposicions corresponents a la gamma terapèutica prevista i per damunt d'aquesta. Les tècniques experimentals, si no és que són les que s'utilitzin habitualment, s'han de descriure de manera que permetin reproduir-les, i l'investigador n'ha de demostrar la validesa. S'ha d'estudiar tot índex de modificació de les respostes derivades de l'administració reiterada de la substància.

Respecte a la interacció farmacodinàmica dels medicaments, les proves de combinacions de principis actius es poden justificar o bé per necessitats farmacològiques o bé per indicacions clíniques. En el primer cas, l'estudi farmacodinàmic ha de posar de manifest les interaccions que facin recomanable la combinació per a l'ús clínic. En el segon cas, quan l'experimentació clínica tingui per fi justificar científicament la combinació de substàncies, la investigació ha de determinar si els efectes esperats de la combinació es poden demostrar en animals i, com a mínim, la importància de les reaccions adverses.

**4.2.2 Farmacocinètica.**—S'entén per farmacocinètica l'estudi del conjunt de processos que pateix el principi actiu i els seus metabòlits en l'organisme. Comprèn l'estudi de l'absorció, la distribució, el metabolisme (biotransformació) i l'excreció de les substàncies.

L'estudi d'aquestes diferents fases es pot portar a terme principalment amb mètodes físics, químics o si s'escau biològics, i mitjançant l'observació de l'activitat farmacodinàmica real de la pròpia substància.

Les dades referents a la distribució i eliminació són necessàries en tots els casos en què les dades esmentades resultin indispensables per determinar les dosis administrables a éssers humans, així com en les substàncies quimioterapèutiques (antibiòtics, etc.) i en les substàncies l'ús de les quals es basi en efectes no farmacodinàmics (per exemple, nombrosos agents de diagnòstic, etc.).

També es poden realitzar estudis *in vitro*, amb l'avantatge de la utilització de material humà per a la seva comparació amb material animal (és a dir, fixació amb proteïnes, metabolisme, interacció entre medicaments).

Es necessari l'estudi farmacocinètic de totes les substàncies farmacològicament actives. Quan es tracti de noves combinacions de substàncies conegudes que hagin estat estudiades d'acord amb les disposicions del present Reial decret, no és necessari exigir les investigacions farmacocinètiques si les proves de toxicitat i l'experimentació clínica en justifiquen l'omissió.

El programa farmacocinètic s'elabora de manera que siguin possibles la comparació i l'extrapolació entre animals i éssers humans.

#### 4.2.3 Toxicologia.

a) Toxicitat per dosi única.—Una prova de toxicitat per dosi única és un estudi qualitatiu i quantitatiu de les reaccions tòxiques que poden derivar d'una administració única del principi o principis actius continguts en el medicament, en les proporcions i en l'estat fisicoquímic en què són presents en el producte.

La prova de toxicitat per dosi única es pot realitzar d'acord amb les orientacions pertinents publicades per l'Agència Europea de Medicaments.

b) Toxicitat per administració continuada.—Les proves de toxicitat per administració continuada tenen per objecte revelar les alteracions funcionals i/o anatomopatològiques subsegüents a l'administració repetida del principi actiu o de la combinació de principis actius en qüestió i establir de quina manera es relacionen les esmentades alteracions amb la posologia.

Generalment és aconsellable realitzar dues proves: una a curt termini, durant dues a quatre setmanes, i l'altra a llarg termini. La durada de la segona prova depèn de les condicions de la utilització clínica. El seu objecte és descriure els possibles efectes nocius, als quals s'ha de prestar atenció en els estudis clínics. La durada es defineix en les directrius corresponents publicades per l'Agència Europea de Medicaments.

c) Genotoxicitat.—L'objecte de l'estudi del potencial mutagènic i clastogènic és revelar les alteracions que pot causar una substància en el material genètic de les persones i les cèl·lules. Les substàncies mutagèniques poden

representar un risc per a la salut, ja que l'exposició a un mutagen suposa el risc d'induir una mutació germinal, amb la possibilitat de trastorns hereditaris, i el risc de mutacions somàtiques, que fins i tot poden ser causa de càncer. Aquest estudi és obligatori per a qualsevol substància nova.

d) Carcinogènesi.—S'exigeix habitualment efectuar proves dirigides a revelar efectes carcinògens:

1. Aquests estudis s'han de realitzar amb tots els medicaments la utilització clínica dels quals es prevegi per a un període prolongat de la vida del pacient, bé de manera continuada, bé de manera reiterada i intermitent.

2. Els estudis relatius a determinats medicaments es recomanen si es pensa que representen un potencial carcinogènic, per exemple prenent com a referència un producte de la mateixa classe o estructura, o arran de proves obtingudes en estudis de toxicitat per administració continuada.

3. No són necessaris els estudis amb components inequívocament genotòxics, ja que se suposa que són carcinògens que afecten diferents espècies i suposen un risc per a l'ésser humà. Si es pretén administrar un medicament d'aquest tipus de manera crònica a éssers humans, pot resultar necessari un estudi crònic per detectar efectes tumorigènics precoços.

e) Toxicitat en la reproducció i el desenvolupament.—La investigació quant a possibles alteracions de la funció reproductora masculina o femenina, així com els efectes nocius per als descendents, s'han de realitzar mitjançant les proves pertinents.

S'hi inclouen els estudis sobre la repercussió en la funció reproductora masculina i femenina, sobre els efectes tòxics i teratògens en totes les fases de desenvolupament des de la concepció a la maduresa sexual, així com els efectes latents, quan el medicament investigat ha estat administrat a la dona durant l'embaràs.

S'ha de justificar de manera adequada l'omissió de tals proves.

En funció de la utilització indicada del medicament, es pot justificar la realització d'estudis suplementaris sobre el desenvolupament de la descendència quan s'administra el medicament.

Els estudis de toxicitat embrionària i fetal s'han de fer normalment amb dues espècies de mamífers, una de les quals no ha de ser un rosegador. Els estudis perinatal i postnatal s'han de portar a terme amb almenys una espècie. Si se sap que el metabolisme d'un medicament en una determinada espècie és similar al de l'home, és desitjable incloure aquesta espècie. També és desitjable que una de les espècies sigui la mateixa que la dels estudis de toxicitat per administració continuada.

La concepció de l'estudi es determina tenint en compte l'estat dels coneixements científics en el moment que es presenti la sol·licitud.

f) Tolerància local.—L'objectiu dels estudis de tolerància local és determinar si els medicaments (tant els principis actius com els excipients) es toleren en els llocs del cos que poden entrar en contacte amb el medicament com a conseqüència de la seva administració durant l'ús clínic. El procediment de prova ha de ser tal que qualsevol efecte mecànic de l'administració, o les accions purament fisicoquímiques del producte, puguin distingir-se dels efectes toxicològics o farmacodinàmics.

S'han de realitzar les proves sobre tolerància local amb el preparat que s'està desenvolupant per al seu ús humà, utilitzant el vehicle i/o els excipients en el tractament del grup o grups de control. Si cal, s'han d'incloure controls i substàncies de referència positius.

La concepció de les proves de tolerància local (elecció de l'espècie, durada, freqüència i via d'administració, dosificació) depèn del problema que s'hagi d'investigar i

les condicions proposades d'administració en la utilització clínica.

S'ha de realitzar la reversibilitat de les lesions locals quan sigui pertinent.

Els estudis en animals es poden substituir per proves validades «in vitro», sempre que els resultats de les proves siguin de qualitat i utilitat anàlogues per als fins de l'avaluació de la seguretat.

En el cas de les substàncies químiques aplicades a la pell (per exemple, dèrmiques, rectals, vaginals) s'ha d'avaluar el potencial de sensibilització com a mínim en un dels sistemes de prova actualment disponibles (assaig amb conills d'índies o assaig de gangli limfàtic local).

## 5. Mòdul 5: Informes d'estudis clínics

5.1 Format i presentació.—L'esquema general del mòdul 5 és el següent:

Índex d'informes d'estudis clínics.

Llistat en forma de taula de tots els estudis clínics.

Informes dels estudis clínics.

Informes d'estudis biofarmacèutics.

Informes d'estudis de biodisponibilitat.

Informes d'estudis comparatius de biodisponibilitat i bioequivalència.

Informes d'estudis de correlació «in vitro»-«in vivo».

Informes de mètodes bioanalítics i analítics.

Informes d'estudis sobre farmacocinètica mitjançant biomaterials humans.

Informes d'estudis de fixació amb proteïnes del plasma.

Informes d'estudis sobre metabolisme hepàtic i interacció.

Informes d'estudis mitjançant altres biomaterials humans.

Informes d'estudis de farmacocinètica humana.

Informes d'estudis de farmacocinètica i tolerància inicial en subjectes sans.

Informes d'estudis de farmacocinètica i tolerància inicial en pacients.

Informes d'estudis de farmacocinètica de factors intrínsecs.

Informes d'estudis de farmacocinètica de factors extrínsecs.

Informes d'estudis de farmacocinètica en la població.

Informes d'estudis de farmacodinàmica humana.

Informes d'estudis de farmacodinàmica i farmacocinètica/farmacodinàmica en subjectes sans.

Informes d'estudis de farmacodinàmica i farmacocinètica/farmacodinàmica en pacients.

Informes d'estudis sobre eficàcia i seguretat.

Informes d'estudis clínics controlats relatius a la indicació declarada.

Informes d'estudis clínics no controlats.

Informes d'anàlisi de dades procedents de diversos estudis, incloses qualsevol metanàlisi, anàlisi comparativa («bridging analyses») i anàlisi integrada formal.

Altres informes d'estudi.

Informes d'experiència posterior a la comercialització.

Referències bibliogràfiques.

5.2 Contingut: Principis i requisits bàsics.—S'ha de prestar una particular atenció als elements seleccionats següents.

a) Les dades clíniques que se subministren en compliment del que disposa l'article 6.5.j) han de permetre formar-se una opinió suficientment fundada i científicament vàlida conforme si l'especialitat respon als criteris previstos per a la concessió de l'autorització de comercialització. Per aquest motiu, és preceptiu que es comuniquin

els resultats de tots els assajos clínics que s'hagin realitzat, tant favorables com desfavorables.

b) Els assajos clínics han d'anar sempre precedits de les necessàries proves farmacològiques i toxicològiques en animals, efectuades d'acord amb el que disposa el mòdul 4 del present annex. L'investigador ha de conèixer les conclusions dels exàmens farmacològic i toxicològic i, per tant, el sol·licitant li ha de proporcionar, com a mínim, el manual de l'investigador, que consisteix en tota la informació pertinent coneguda abans de l'inici d'un assaig clínic, i ha d'incloure dades químiques, farmacèutiques i biològiques, dades toxicològiques, farmacocinètiques i farmacodinàmiques en animals, així com els resultats d'assajos clínics anteriors, amb dades útils que justifiquin la naturalesa, l'escala i la durada de l'assaig proposat; a petició de l'investigador s'han de subministrar els informes farmacològics i toxicològics complets. Quan es tracti de matèries d'origen humà o animal, s'han d'utilitzar tots els mitjans disponibles abans de l'inici de l'assaig per garantir que no es transmeten agents infecciosos.

c) Els titulars de l'autorització de comercialització han de prendre les mesures necessàries perquè els documents dels assajos clínics essencials (inclosos els impresos de recollida de dades) diferents de l'expedient mèdic del subjecte siguin custodiats pels propietaris de les dades:

o Durant un mínim de 15 anys després de la finalització o interrupció de l'assaig, o

o durant un mínim de dos anys després de la concessió de l'última autorització de comercialització en la Unió Europea i en els casos en què no hi hagi sol·licituds de comercialització pendents o previstes en la Unió Europea, o

o durant un mínim de dos anys després de la interrupció oficial del desenvolupament clínic del producte objecte d'investigació.

L'expedient mèdic del subjecte ha de ser custodiat d'acord amb la normativa aplicable i conforme al període màxim permès per l'hospital, institució o consulta privada.

No obstant això, es poden retenir els documents durant un període més llarg, si així ho exigeixen les disposicions normatives aplicables o l'acord amb el promotor.

Correspon al promotor informar l'hospital, institució o consulta privada sobre el moment en què no és necessari continuar conservant els documents esmentats.

El promotor o el propietari de les dades ha de conservar tota la restant documentació relativa a l'assaig durant el període de validesa del medicament.

Entre la documentació esmentada han de figurar: el protocol, inclosos la justificació, els objectius, el disseny estadístic i la metodologia de l'assaig, amb les condicions en les quals s'efectuï i gestioni, així com els detalls del medicament d'investigació, el medicament de referència i/o el placebo que s'utilitzin; els procediments normalitzats de treball; tots els informes escrits sobre el protocol i els procediments; el manual de l'investigador; el quadern de recollida de dades de cada subjecte; l'informe final; el(s) certificat(s) d'auditoria, quan se'n tingui. El promotor o el propietari subsegüent ha de conservar l'informe final fins que hagin passat cinc anys després d'haver-se esgotat el termini de validesa del medicament.

A més dels assajos que es realitzin dins de la Unió Europea, el titular de l'autorització de comercialització ha de prendre totes les mesures suplementàries per a l'arxiu de la documentació d'acord amb el que disposen la Directiva 2001/20/CE i a Espanya el Reial decret 223/2004, de 6 de febrer, i les directrius detallades aplicables.

S'ha de documentar qualsevol canvi que es produeixi en la propietat de les dades.

Totes les dades i documents s'han de posar a disposició de les autoritats competents, si ho sol·liciten.

d) Les dades sobre cada assaig clínic han d'estar prou detallades per permetre un judici objectiu, i han de contenir, en particular:

El protocol, incloent-hi la justificació, els objectius, el disseny estadístic i la metodologia de l'assaig, amb les condicions en què s'efectua i gestiona, així com els detalls del medicament objecte d'estudi que s'utilitzi;

El(s) certificat(s) d'auditoria, quan se'n tinguin;

La llista d'investigadors; cada investigador ha d'indicar-hi el nom, domicili, càrrec, titulació i obligacions clíniques, fer-hi constar on es va portar a terme l'assaig i reunir la informació relativa a cadascun dels pacients, inclosos els impresos de recollida de dades de cada subjecte;

L'informe final, signat per l'investigador i per a assajos multicèntrics per tots els investigadors o per l'investigador responsable de la coordinació.

e) Les dades anteriors sobre els assajos clínics s'han de remetre a les autoritats competents. No obstant això, el sol·licitant pot ometre una part d'aquesta informació amb el consentiment de les autoritats esmentades. A petició de les autoritats, s'ha d'enviar sense demora la documentació completa.

L'investigador s'ha de pronunciar, en les seves conclusions de l'experimentació, sobre la seguretat del producte en les condicions normals d'utilització, la seva tolerància i la seva eficàcia, aportar totes les precisions que siguin útils sobre les indicacions i contraindicacions, la posologia i la durada mitjana del tractament, així com, en cas que sigui necessari, les precaucions particulars d'ús i els signes clínics sobre dosificació. Quan informi sobre els resultats d'un estudi multicèntric, l'investigador principal ha d'expressar, en les seves conclusions, la seva opinió sobre la seguretat i eficàcia del medicament que és objecte de l'estudi en nom de tots els centres.

f) S'han de resumir les observacions clíniques de cada assaig, indicant-hi:

1) El nombre dels subjectes tractats, distribuïts per sexe;

2) La selecció i la distribució per edat dels grups de pacients que són objecte d'investigació i les proves comparatives;

3) El nombre de pacients que hagin estat retirats prematurament dels assajos, així com els motius per fer-ho;

4) en cas que s'hagin portat a terme assajos controlats segons el que s'ha disposat abans, si el grup control:

No ha estat sotmès a tractament,

ha rebut un placebo,

ha rebut un altre medicament d'efecte conegut,

ha rebut un tractament no medicamentós;

5) La freqüència de les reaccions adverses observades;

6) Totes les precisions sobre els pacients que presentin una especial sensibilitat (ancians, nens, dones embarassades o en període de menstruació) o l'estat fisiològic o patològic dels quals exigeixi una especial consideració;

7) Paràmetres o criteris per avaluar-ne l'eficàcia, així com els resultats referents a aquests paràmetres;

8) Una avaluació estadística dels resultats, en la mesura que es requereixi per al disseny dels assajos i les variables implicades.

g) A més, l'investigador ha d'assenyalar, en tot cas, les seves observacions sobre:

1) Qualsevol indicatiu d'habitució, addicció o dificultat en pacients que deixen de prendre el medicament;

2) Les interaccions observades amb altres medicaments que s'administrin simultàniament;

3) Els criteris d'acord amb els quals es van excloure determinats pacients dels assajos;

4) Qualsevol mort que s'hagi produït durant l'assaig o durant el període de seguiment.

h) Les dades relatives a una nova combinació de substàncies medicamentoses han de ser idèntiques a les que s'exigeixen en el cas de medicaments nous, i han de justificar la seguretat i l'eficàcia de la combinació.

i) És obligatori justificar l'absència parcial o total de dades. Si es produeixen resultats imprevistos al llarg dels assajos, s'han de realitzar i documentar assajos preclínic, toxicològics i farmacològics addicionals.

És necessari subministrar dades sobre qualsevol modificació de l'acció farmacològica després d'una administració reiterada, així com sobre la determinació d'una dosificació a llarg termini.

5.2.1 Informes d'estudis biofarmacèutics.—S'han de presentar informes d'estudis de biodisponibilitat, biodisponibilitat comparativa, bioequivalència, correlació «in vitro»-«in vivo» i mètodes bioanalítics i analítics.

A més, s'ha d'avaluar-ne la biodisponibilitat quan sigui necessari per demostrar la bioequivalència dels medicaments a què es refereixen els articles 7, 8 i 9.

5.2.2 Informes d'estudis sobre farmacocinètica mitjançant biomaterials humans.—A efectes del present annex, s'entén per biomaterials humans totes les proteïnes, cèl·lules, teixits i materials connexos d'origen humà que s'utilitzen «in vivo» o «ex vivo» per avaluar les propietats farmacocinètiques de les substàncies medicamentoses.

Sobre això, s'han de lliurar informes d'estudis de fixació amb proteïnes del plasma, estudis de metabolisme hepàtic i interacció de substàncies actives i estudis que utilitzin altres biomaterials humans.

5.2.3 Informes d'estudis de farmacocinètica humana.

a) S'han de descriure les següents característiques farmacocinètiques:

Absorció (velocitat i magnitud),  
distribució,  
metabolisme,  
excreció.

S'han de descriure els aspectes significatius des del punt de vista clínic, incloent-hi la implicació de les dades cinètiques per al règim de dosificació, especialment per als pacients de risc, i les diferències entre l'home i les espècies animals utilitzades en els estudis preclínic.

A més dels estudis normals de farmacocinètica de mostres múltiples, les anàlisis farmacocinètiques de la població basades en un mostreig dispers durant els estudis clínics també poden abordar les qüestions relatives a la contribució dels factors intrínsecs i extrínsecs a la variabilitat de la relació de dosi-resposta farmacocinètica.

S'han de lliurar informes d'estudis de farmacocinètica i tolerància inicial en subjectes sans i en pacients, informes d'estudis farmacocinètics destinats a avaluar la repercussió dels factors intrínsecs i extrínsecs i informes d'estudis farmacocinètics de la població.

b) Quan el medicament s'hagi d'administrar, de forma habitual, simultàniament amb altres medicaments, s'han de proporcionar dades sobre les proves d'administració conjunta realitzades per demostrar possibles modificacions de l'acció farmacològica.

S'han d'investigar les interaccions farmacocinètiques entre els principis actius i altres medicaments o substàncies.



5.2.4 Informes d'estudis de farmacodinàmica humana.

a) S'ha de demostrar l'acció farmacodinàmica correlacionada amb l'eficàcia, incloent-hi:

La relació de dosi-resposta i el seu curs temporal,

La justificació de la posologia i les condicions d'administració,

Quan sigui possible, la manera d'acció.

S'ha de descriure l'acció farmacodinàmica no relacionada amb l'eficàcia.

La demostració d'efectes farmacodinàmics en éssers humans no és suficient per si mateixa per establir conclusions quant a un possible efecte terapèutic.

b) Quan el medicament s'hagi d'administrar, de forma habitual, simultàniament amb altres medicaments, s'han de proporcionar dades sobre les proves d'administració conjunta realitzades per demostrar possibles modificacions de l'acció farmacològica.

S'han d'investigar les interaccions farmacodinàmiques entre els principis actius i altres medicaments o substàncies.

5.2.5 Informes d'estudis sobre eficàcia i seguretat.

5.2.5.1 Informes d'estudis clínics controlats relatius a la indicació declarada.—En general, els assajos clínics s'han d'efectuar en forma d'assajos clínics controlats sempre que sigui possible, aleatoritzats i, segons convinguin, en comparació amb un placebo i un medicament conegut, el valor terapèutic del qual estigui ben establert; qualsevol altre disseny s'ha de justificar. El tractament assignat al grup de control varia segons els casos i depèn també de consideracions ètiques i de l'àmbit terapèutic. En aquest sentit, en ocasions pot resultar més convenient comparar l'eficàcia d'un nou medicament amb l'efecte d'un medicament conegut, el valor terapèutic del qual estigui ben establert, i no amb l'efecte d'un placebo.

1. En la mesura que sigui possible, i molt especialment en assajos en què l'efecte del producte no es pugui mesurar objectivament, s'han de prendre mesures per evitar un biaix, incloent-hi mètodes d'aleatorització i assaigs de cegament (de doble cegament).

2. El protocol de l'assaig ha d'incloure una descripció detallada dels mètodes estadístics a què es recorri, del nombre de pacients i les raons per les quals s'inclouen (amb el càlcul del valor estadístic de l'assaig), el nivell de significació que s'usi i una descripció de la unitat estadística. S'han de documentar les mesures que s'adoptin per evitar el biaix, en particular els mètodes d'aleatorització. La inclusió d'un gran nombre de pacients al llarg d'un assaig no s'ha de considerar en cap cas el substitut vàlid d'un assaig controlat ben executat.

Les dades sobre seguretat s'han d'examinar tenint en compte les directrius publicades per la Comissió, prestant una especial atenció a fets que donin com a resultat l'alteració de la dosi o la necessitat de medicació concomitant, fets nocius greus, fets que provoquin la retirada i morts. S'han de determinar tots els pacients o grups que tenen més risc i s'ha de prestar una especial atenció als pacients potencialment vulnerables que puguin ser poc nombrosos, per exemple, nens, embarassades, persones d'edat avançada delicades, persones amb fortes anomalies de metabolisme o excreció, etc. S'ha de descriure la repercussió de l'avaluació de la seguretat per als possibles usos del medicament.

5.2.5.2 Informes d'estudis clínics no controlats, informes d'anàlisi de dades obtingudes en diversos estudis i altres informes d'estudis clínics.—S'han de facilitar tots aquests informes.

5.2.6 Informes d'experiència posterior a la comercialització.—Si el medicament ja està autoritzat en tercers

països, s'ha de proporcionar informació sobre reaccions adverses al medicament en qüestió i a medicaments que continguin els mateixos principis actius, si pot ser en relació amb la taxa d'utilització.

5.2.7 Quaderns de recollida de dades i llistats de pacients.—En presentar els quaderns de recollida de dades i les llistes de pacients d'acord amb les directrius pertinents publicades per l'Agència Europea de Medicaments, s'han de facilitar i presentar en el mateix ordre que els informes d'estudis clínics i s'han d'indexar per estudi.

## PART II. EXPEDIENTS D'AUTORITZACIÓ DE COMERCIALIZACIÓ I REQUISITS ESPECÍFICS

Alguns medicaments presenten característiques específiques que fan necessària l'adaptació de tots els requisits de l'expedient de sol·licitud d'autorització de comercialització que s'estableixen en la part I del present annex. Amb la finalitat de tenir en compte aquestes situacions especials, els sol·licitants han d'utilitzar una presentació adaptada i adequada de l'expedient.

1. Sol·licituds bibliogràfiques.—S'apliquen les normes específiques que s'exposen a continuació als medicaments el(s) principi(s) actiu(s) dels quals tingui(n), tal com s'esmenta a l'article 10 un «ús medicinal clarament establert» (o suficientment comprovat), amb una eficàcia reconeguda i un nivell acceptable de seguretat.

El sol·licitant ha de presentar els mòduls 1, 2 i 3 tal com es descriuen en la part I del present annex.

Per als mòduls 4 i 5, s'han d'abordar les característiques clíniques i no clíniques mitjançant una bibliografia científica detallada.

Les normes específiques següents són aplicables per demostrar l'existència d'un ús mèdic suficientment comprovat:

a) Els factors que s'han de tenir en compte per determinar un ús mèdic suficientment comprovat dels components del medicament són els següents:

El període durant el qual s'ha utilitzat una substància, Els aspectes quantitatius del seu ús,

El grau d'interès científic de la seva utilització (que es reflecteix en la bibliografia científica publicada),

La coherència de les avaluacions científiques.

Per tant, poden ser necessaris períodes de temps diferents a fi d'establir l'ús mèdic suficientment comprovat de les diferents substàncies. En tot cas, el període de temps necessari per establir que un component d'un medicament té un ús medicinal suficientment comprovat no pot ser inferior a deu anys, comptats a partir de la primera utilització sistemàtica i documentada d'aquesta substància com a medicament dins de la Unió Europea.

b) La documentació presentada pel sol·licitant ha de cobrir tots els aspectes de l'avaluació de la seguretat i/o de l'eficàcia i incloure un estudi bibliogràfic pertinent o fer-ne referència, que tingui en compte els estudis previs i posteriors a la comercialització i la literatura científica publicada relativa a l'experimentació en forma d'estudis epidemiològics i, en particular, d'estudis epidemiològics comparatius. S'han de comunicar tots els documents existents, tant favorables com desfavorables. Respecte a les disposicions sobre «ús mèdic suficientment comprovat», és particularment necessari aclarir que la «referència bibliogràfica» a altres proves (estudis posteriors a la comercialització, estudis epidemiològics, etc.), i no només les dades relacionades amb assajos, pot servir com a prova vàlida de la seguretat i eficàcia d'un medicament si una sol·licitud explica i justifica satisfactòriament la utilització d'aquestes fonts d'informació.

c) S'ha de prestar una atenció particular a qualsevol informació omesa i s'ha de justificar per què es pot afir-

mar l'existència d'un nivell acceptable de seguretat i/o eficàcia, malgrat l'absència de determinats estudis.

d) En la visió general de les parts no clíniques i/o clíniques, s'ha d'explicar la rellevància de totes les dades presentades relatives a un producte diferent del que ha de ser comercialitzat. S'ha de valorar si el producte examinat es pot considerar similar al producte l'autorització de comercialització del qual s'ha sol·licitat malgrat les diferències existents.

e) L'experiència posterior a la comercialització d'altres productes que continguin els mateixos components revesteix una particular importància i els sol·licitants han d'insistir especialment en aquest aspecte.

## 2. Medicaments essencialment similars.

a) Les sol·licituds basades en l'article 7 han de contenir les dades descrites en els mòduls 1, 2 i 3 de la part I del present annex, sempre que el sol·licitant hagi obtingut el consentiment del titular de l'autorització de comercialització original per fer referència encreuada al contingut dels seus mòduls 4 i 5.

b) Les sol·licituds basades en l'article 7 han d'incloure les dades descrites en els mòduls 1, 2 i 3 de la part I del present annex, juntament amb les dades que demostrin la biodisponibilitat i la bioequivalència amb el medicament original, sempre que aquest no sigui un medicament biològic (vegeu el punt 4 de la part II, medicaments biològics similars).

Els resums visions generals no clíniques/clíniques dels productes esmentats s'han de centrar especialment en els elements següents:

Els motius pels quals es reclama la similaritat essencial;

un resum de les impureses presents en lots del(s) principi(s) actiu(s), així com les del producte acabat (i, quan escaigui, els productes de descomposició que es formen durant l'emmagatzematge) tal com es proposa per ser comercialitzat, amb l'avaluació adjunta de les impureses esmentades;

una avaluació dels estudis de bioequivalència o una justificació per no haver realitzat els estudis seguint les directrius sobre la «Recerca de la biodisponibilitat i bioequivalència»;

una actualització de la bibliografia publicada sobre la substància i la present sol·licitud; s'accepten les anotacions amb aquest fi d'articles de publicacions especialitzades;

cada afirmació que figuri en el resum de les característiques del producte no coneguda o deduïda a partir de les propietats del medicament i/o el seu grup terapèutic s'ha de discutir en els resums/visions generals de les parts no clíniques/clíniques i s'ha de justificar mitjançant la bibliografia publicada o estudis suplementaris;

si és procedent, el sol·licitant ha d'aportar dades addicionals per provar l'equivalència de les propietats de seguretat i eficàcia de les diferents sals, èsters o derivats d'un principi actiu autoritzat, en cas que reclami la similaritat essencial.

3. Dades suplementàries exigides en situacions específiques.—Quan el principi actiu d'un medicament essencialment similar contingui la mateixa fracció terapèutica que el medicament autoritzat original, associada a un complex/derivat de sals/èsters diferents, s'ha de provar que no es produeix cap alteració de la farmacocinètica de la fracció, la farmacodinàmia i/o la toxicitat que pugui modificar el seu perfil de seguretat/eficàcia. Si no és així, s'ha de considerar que aquesta associació constitueix un nou principi actiu.

En els casos en què el medicament estigui destinat a un ús terapèutic diferent o es presenti en una forma farmacèutica diferent o s'hagi d'administrar per vies dife-

rents o amb dosificació diferent, s'han de subministrar els resultats de les proves toxicològiques i farmacològiques apropiades i/o dels assajos clínics.

4. Medicaments biològics similars.—En el cas dels medicaments biològics, el que disposa l'article 9 pot no ser suficient. Si la informació exigida en el cas de medicaments genèrics no permet la demostració de la naturalesa anàloga de dos medicaments biològics, s'han de facilitar dades suplementàries, en particular el perfil toxicològic i clínic.

Quan un sol·licitant independent sol·liciti, una vegada conclòs el període de protecció de dades, una autorització de comercialització d'un medicament biològic definit en el punt 3.2 de la part I del present annex que es relacioni amb un medicament original que hagi obtingut l'autorització de comercialització en la Unió Europea, s'ha d'aplicar l'enfocament que s'exposa a continuació.

La informació que s'ha de facilitar no es limita als mòduls 1, 2 i 3 (dades farmacèutiques, químiques i biològiques), complementada amb les dades sobre bioequivalència i biodisponibilitat. El tipus i la quantitat de dades suplementàries (això és, dades toxicològiques, dades no clíniques i dades clíniques pertinents) s'ha de determinar, en cada cas, conforme a totes les directrius científiques pertinents.

Atesa la diversitat de medicaments biològics, l'autoritat competent ha de determinar si és necessari exigir els estudis identificats que preveuen els mòduls 4 i 5, tenint en compte les característiques especials de cada medicament.

Els principis generals que s'han d'aplicar es recullen en les directrius publicades per l'Agència Europea de Medicaments, en les quals es tenen en compte les característiques dels medicaments biològics en qüestió. En cas que el medicament autoritzat originalment tingui més d'una indicació, s'han de justificar l'eficàcia i la seguretat del medicament que s'afirma que és similar o, si és necessari, s'han de demostrar per separat respecte a cadascuna de les indicacions declarades.

5. Associacions de principis actius autoritzats.—Les sol·licituds basades en l'article 11 s'han de referir a medicaments nous compostos per dos principis actius com a mínim que no han estat autoritzades anteriorment com a associacions a dosis fixes.

En el cas d'aquestes sol·licituds s'ha de presentar un expedient complet (mòduls 1 a 5) per a l'associació a dosi fixa. Si és procedent, s'ha de facilitar informació relativa als llocs de fabricació i l'avaluació de la seguretat dels agents estranys/externs.

6. Documentació per a les sol·licituds d'autorització en condicions especials.—Quan, com s'estableix a l'article 26, el sol·licitant pugui demostrar que no pot subministrar dades completes sobre l'eficàcia i seguretat en les condicions normals d'ús del producte, per alguna de les raons següents:

Els casos per als quals estan indicats els productes en qüestió es presenten tan rarament que el sol·licitant no pot raonablement estar obligat a proporcionar les evidències detallades;

L'estat actual de desenvolupament de la ciència no permet proporcionar informació completa;

Principis de deontologia mèdica comunament admesos prohibeixen recollir aquesta informació, se'n pot concedir l'autorització de comercialització en funció de determinades obligacions específiques.

Entre les esmentades obligacions podran figurar les següents:

El sol·licitant ha de concloure, dins d'un termini específic per l'autoritat competent, un programa d'estudis

determinat els resultats del qual constituïran la base d'una nova avaluació de la relació de risc/benefici;

L'especialitat de què es tracti només es pot expedir amb recepta mèdica i, en cas que sigui necessari, només se n'ha d'autoritzar l'administració si s'efectua sota un estricte control mèdic, si pot ser en un centre hospitalari i, quan es tracti d'un radiofàrmac, per part d'una persona autoritzada;

El prospecte i qualsevol altra informació mèdica ha de destacar que, en relació amb determinats aspectes, no hi ha encara dades fiables sobre el medicament en qüestió.

7. Sol·licituds mixtes d'autorització de comercialització.—Per sol·licituds mixtes d'autorització de comercialització s'entén els expedients de sol·licitud en què els mòduls 4 i/o 5 consten d'una combinació d'informes d'estudis limitats no clínics i/o clínics realitzats pel sol·licitant i de referències bibliogràfiques. Tots els altres mòduls s'han d'ajustar a l'estructura que descriu la part I del present annex. L'autoritat competent ha d'acceptar el format proposat que presenti el sol·licitant considerant individualment cada cas.

### PART III. MEDICAMENTS ESPECIALS

En aquesta part s'estableixen els requisits relacionats amb la naturalesa de determinats medicaments.

#### 1. Medicaments biològics.

1.1 Medicaments hemoderivats.—Respecte als medicaments derivats de sang humana o plasma, i no obstant el que disposa el mòdul 3, els requisits dels expedients esmentats en la «informació sobre els materials de partida i primeres matèries» referents als materials de partida derivats de sang o plasma humans poden ser substituïts per un arxiu principal sobre plasma certificat d'acord amb el que s'exposa en la present part.

a) Principis: a efectes del present annex:

S'entén per «arxiu principal sobre plasma (PMF)» la documentació independent i independent de l'expedient d'autorització de comercialització que contingui tota la informació detallada pertinent sobre les característiques de tot el plasma humà utilitzat com a material de partida i/o primera matèria per a la fabricació de subfraccions o fraccions, que formen part dels medicaments o productes sanitaris que esmenta el Reial decret 710/2002, de 19 de juliol, pel qual es modifica el Reial decret 414/1996, d'1 de març, pel qual es regulen els productes sanitaris, pel que fa als que incorporin derivats estables de la sang o plasma humans, com excipient i principi(s) actiu(s).

Cada centre o establiment de fraccionament/processament de plasma humà ha de preparar i mantenir al dia el conjunt d'informació detallada pertinent a què es fa referència a l'arxiu principal sobre plasma.

El sol·licitant d'una autorització de comercialització o el titular de l'autorització de comercialització ha de presentar l'arxiu principal sobre plasma a l'Agència Europea de Medicaments o a l'autoritat competent. En cas que el sol·licitant d'una autorització de comercialització o el seu titular no sigui el titular de l'arxiu principal sobre plasma, aquest arxiu s'ha de posar a disposició del sol·licitant o del titular de l'autorització de comercialització per a la seva presentació a l'autoritat competent. En qualsevol cas, el sol·licitant o titular de l'autorització de comercialització ha d'assumir la responsabilitat del medicament.

L'autoritat competent que avalua l'autorització de comercialització ha d'esperar que l'Agència Europea de Medicaments expedeixi el certificat abans de prendre una decisió sobre la sol·licitud.

Tots els expedients d'autorització de comercialització que continguin algun component derivat de plasma humà

han de remetre a l'arxiu principal sobre plasma corresponent al plasma utilitzat com a material de partida o primera matèria.

b) Contingut: d'acord amb el que disposa el Reial decret 1088/2005, de 16 de setembre, pel qual s'estableixen els requisits tècnics i condicions mínimes de l'hemodonació i dels centres i serveis de transfusió, referent als requisits que han de complir els donants i a la verificació de les donacions, l'arxiu principal sobre plasma ha d'incloure informació sobre el plasma utilitzat com a material de partida o primera matèria, en concret:

#### 1. Origen del plasma.

a) Informació sobre els centres o establiments en què es reculli la sang o plasma, incloses la inspecció i aprovació, tal com recull l'article 45 del Reial decret 1088/2005, i dades epidemiològiques sobre infeccions transmissibles per la sang.

b) Centres o establiments d'informació en què es duguin a terme anàlisis de les donacions, inclosa la categoria de la inspecció i aprovació.

c) Criteris de selecció/exclusió dels donants de sang i plasma.

d) Sistema implantat que permet la traçabilitat de cada donació des de l'establiment de recollida de sang i plasma fins als productes acabats i viceversa.

#### 2. Qualitat i seguretat del plasma.

a) Compliment de les monografies de la Farmacopea europea.

b) Realització d'anàlisis de les donacions en els centres de transfusió per detectar agents infecciosos, inclosa la informació sobre els mètodes d'anàlisi i, en el cas dels bancs de plasma, dades de validació sobre els mètodes d'anàlisi utilitzats.

c) Característiques tècniques de les bosses de recollida de sang i plasma, incloses les dades sobre les solucions anticoagulants utilitzades.

d) Condicions d'emmagatzematge i transport de plasma.

e) Procediments per al manteniment d'inventaris i/o períodes de quarantena.

f) Caracterització de la barreja de plasma original.

3. Sistema en funcionament entre el fabricant de medicaments derivats de plasma i/o l'entitat que s'ocupa del fraccionament o tractament del plasma, per una part, i els centres de transfusió sanguínia, per l'altra, que defineix les condicions de la seva interacció i les especificacions acordades entre aquests.

A més, a l'arxiu principal sobre plasma s'ofereix una llista dels medicaments per als quals és vàlid l'arxiu, tant els medicaments que han obtingut una autorització de comercialització com els que estan en vies d'obtenir-la, inclosos els medicaments esmentats a l'article 2 del Reial decret 223/2004, de 6 de febrer.

#### c) Avaluació i certificació:

En el cas dels medicaments encara no autoritzats, el sol·licitant de l'autorització de comercialització ha de presentar un expedient complet a l'autoritat competent, que ha d'anar acompanyat d'un arxiu principal sobre plasma a part en cas que ja no n'hi hagi.

L'arxiu principal sobre plasma està subjecte a una avaluació científica i tècnica que fa l'Agència Europea de Medicaments. L'avaluació positiva ha de suposar l'expedició d'un certificat de compliment de la legislació comunitària relatiu a l'arxiu principal sobre plasma, que ha d'anar acompanyat de l'informe d'avaluació. El certificat que s'expedeix és vàlid en tota la Unió Europea.

L'arxiu principal sobre plasma s'ha de tornar a actualitzar i certificar anualment.

Les modificacions introduïdes posteriorment en la formulació de l'arxiu principal sobre plasma han de seguir el procediment d'avaluació que estableix el Reglament (CE) núm. 542/95, relatiu a l'examen de les modificacions dels termes de les autoritzacions de comercialització pertanyents a l'àmbit d'aplicació del Reglament (CEE) núm. 2309/93 del Consell, de 22 de juliol de 1993, pel qual s'estableixen procediments comunitaris per a l'autorització i supervisió de medicaments d'ús humà i veterinari i pel qual es crea l'Agència Europea de Medicaments. Les condicions per a l'avaluació de les modificacions esmentades s'estableixen en el Reglament (CE) 1085/2003.

En un segon pas, després del que disposen els guions primer, segon, tercer i quart, l'autoritat competent que concedeixi o que hagi concedit l'autorització de comercialització del medicament ha de tenir en compte la certificació, la recertificació o les modificacions de l'arxiu principal sobre plasma sobre els medicaments de què es tracti.

No obstant el que disposa el segon guió del present punt (avaluació i certificació), en cas que un arxiu principal sobre plasma correspongui únicament a medicaments derivats de sang o plasma l'autorització de comercialització dels quals es limiti a un sol Estat membre, l'avaluació científica i tècnica de l'esmentat arxiu principal sobre plasma l'ha de realitzar l'autoritat nacional competent d'aquest Estat membre.

1.2 Vacunes.—Respecte a les vacunes d'ús humà i tanmateix el que disposa el mòdul 3 sobre «principi(s) actiu(s)», són aplicables els requisits següents, quan es basin en la utilització d'un sistema d'arxiu principal sobre antigens de la vacuna.

L'expedient de sol·licitud d'autorització de comercialització de tota vacuna diferent de la de la grip humana ha d'incloure un arxiu principal sobre cada antigen de la vacuna que en constitueixi un principi actiu.

a) Principis: A efectes del present annex:

S'entén per «arxiu principal sobre un antigen de vacuna (VaMF)» una part independent de l'expedient de sol·licitud d'autorització de comercialització d'una vacuna que contingui tota la informació pertinent de naturalesa biològica, farmacèutica i química relativa a cadascun dels principis actius que formen part del medicament. La part independent pot ser comuna a una o diverses vacunes monovalents i/o combinades que presenti el mateix sol·licitant o titular d'autorització de comercialització.

Cada vacuna pot contenir un o diversos antigens diferents. Cada vacuna conté tants principis actius com antigens.

Una vacuna combinada conté com a mínim dos antigens diferents destinats a la prevenció d'una o diverses malalties infeccioses.

Una vacuna monovalent conté un sol antigen destinat a la prevenció d'una sola malaltia infecciosa.

b) Contingut: L'arxiu principal sobre antigen de vacuna ha de contenir la informació següent extreta de la part corresponent (substància activa) del mòdul 3 sobre «qualitat de les dades», tal com es defineix en la part I del present annex:

Principi actiu.

1. Informació general, inclòs el seguiment de les monografies pertinents de la Farmacopea europea.

2. Informació sobre la fabricació del principi actiu: ha d'abraçar el procés de fabricació, la informació sobre els materials de partida i les primeres matèries, les mesures específiques sobre avaluació de la seguretat respecte a les EET i els agents estranys/externs i instal·lacions i equip.

3. Caracterització del principi actiu.

4. Control de qualitat del principi actiu.

5. Estàndards i materials de referència.

6. Envàs i sistema de tancament del principi actiu.
7. Estabilitat del principi actiu.

c) Avaluació i certificació:

En el cas de les noves vacunes que continguin un nou antigen, el sol·licitant ha de presentar davant una autoritat competent un expedient complet de sol·licitud d'autorització de comercialització que inclogui tots els arxius principals sobre antigen de vacuna corresponents a cadascun dels antigens que formen part de la nova vacuna, en cas que no hi hagi ja cap arxiu principal de cada antigen.

L'Agència Europea de Medicaments ha d'efectuar l'avaluació científica i tècnica de l'esmentat arxiu principal sobre antigen de vacuna. L'avaluació positiva d'un medicament suposa l'expedició d'un certificat de compliment de la legislació comunitària relatiu a cada arxiu principal sobre antigen de vacuna, que ha d'anar acompanyat de l'informe d'avaluació. El certificat que s'expedeixi ha de tenir validesa a tota la Unió Europea.

El que disposa el primer guió és aplicable a cada vacuna consistent en una nova combinació d'antigens de vacuna, independentment que algun dels antigens esmentats pugui formar part de vacunes ja autoritzades a la Unió Europea.

Les modificacions del contingut d'un arxiu principal sobre antigen de vacuna corresponent a una vacuna autoritzada a la Unió Europea estan subjectes a una avaluació científica i tècnica que ha d'efectuar l'Agència Europea de Medicaments d'acord amb el procediment que estableix el Reglament (CE) núm. 1085/2003. En cas d'avaluació positiva, l'Agència Europea de Medicaments ha d'expedir un certificat de compliment de la legislació comunitària de l'arxiu principal sobre l'antigen de vacuna. El certificat que s'expedeixi ha de tenir validesa a tota la Unió Europea.

No obstant el que disposen el primer, segon i tercer guions del present apartat (avaluació i certificació), en cas que un arxiu principal sobre antigen de vacuna correspongui únicament a una vacuna que ha estat objecte d'una autorització de comercialització que no s'ha concedit (o que no es concedirà) segons un procediment comunitari, i sempre que la vacuna autoritzada inclogui antigens de vacuna no avaluats mitjançant un procediment comunitari, l'autoritat nacional competent que va concedir l'autorització de comercialització ha d'efectuar l'avaluació científica i tècnica de l'esmentat arxiu principal sobre antigen de vacuna i les seves posteriors modificacions.

En un segon pas, després del que disposen els guions primer, segon, tercer i quart, l'autoritat competent que concedeixi o que hagi concedit l'autorització de comercialització ha de tenir en compte la certificació, la recertificació o les modificacions de l'arxiu principal sobre antigen de vacuna relativa als medicaments de què es tracti.

2. Radiofàrmacs i precursors.

2.1 Radiofàrmacs.—A efectes del present apartat, s'ha de presentar un expedient complet en què s'han d'incloure les dades específiques següents:

Mòdul 3.

a) Quan es tracti d'equips reactius radiofarmacèutics que hagin de ser marcats radioactivament després del subministrament pel fabricant, es considera que el principi actiu és aquella part de la formulació el propòsit de la qual és transportar el radionúclid o unir-s'hi. La descripció del mètode de fabricació d'equips reactius radiofarmacèutics ha d'incloure dades sobre la mateixa fabricació de l'equip i dades sobre el tractament final recomanat per produir el radiofàrmac. Les especificacions necessàries del radionúclid s'han de descriure, si és pertinent, d'acord amb la monografia general o les monografies específiques.

ques de la Farmacopea europea. A més, s'ha de descriure qualsevol compost essencial per al marcatge radioactiu. També s'ha de descriure l'estructura del compost marcat radioactivament.

Quant als radionúclids, s'han de discutir les reaccions nuclears que produeixen.

En un generador, tant els radionúclids pare com fill es consideren principis actius.

b) S'ofereixen dades sobre la naturalesa del radionúclid, la identitat de l'isòtop, les impureses probables, el portador, l'ús i l'activitat específica.

c) Les matèries diana per a la irradiació s'inclouen entre els materials de partida.

d) S'inclouen consideracions sobre la puresa química/radioquímica i la seva relació amb la biodistribució.

e) S'ha de descriure la puresa radionúclida, la puresa radioquímica i l'activitat específica.

f) Per als generadors, es requereix informació detallada sobre les proves dels radionúclids pare i fill. En el cas dels eluats d'un generador s'han de dur a terme proves del radionúclid pare i dels altres components del generador.

g) El requisit d'expressar el contingut de principi actiu en funció de la massa de les fraccions actives només s'ha d'aplicar en els equips reactius radiofarmacèutics. Quan es tracti de radionúclids, la radioactivitat s'expressa en becquerels, fixant una data i, si és necessari, una hora determinada, fent referència al fus horari. S'ha d'indicar el tipus de radiació emesa.

h) En el cas d'equips reactius, les especificacions del producte acabat han d'incloure proves de l'eficàcia dels productes després del marcatge radioactiu. S'han d'incloure controls apropiats de puresa radioquímica i radionúclida del producte marcat radioactivament. S'han d'identificar i controlar tots els materials essencials per al marcatge radioactiu.

i) S'ha d'oferir informació sobre l'estabilitat en el cas dels generadors de radionúclids, els equips reactius combinats amb radionúclids i els productes marcats radioactivament. L'estabilitat en ús dels radiofàrmacs en vials multidosi s'han de documentar.

Mòdul 4.-S'estima que la toxicitat pot anar associada a la dosi de radiació. Quan s'utilitzen els radiofàrmacs amb fins diagnòstics, aquesta n'és conseqüència de l'ús; quan s'utilitzen amb finalitats terapèutiques, és la propietat desitjada. Per tant, l'avaluació de la seguretat i eficàcia dels radiofàrmacs té en compte els requisits exigits per als medicaments en general i la dosimetria de la radiació. S'ha de documentar l'exposició d'òrgans i teixits a les radiacions. Les estimacions de les dosis de radiació absorbida s'han de calcular d'acord amb un sistema específic reconegut internacionalment per a una determinada via d'administració.

Mòdul 5.-Quan escaigui, s'han de facilitar els resultats dels assajos clínics; si no es fa, s'ha de justificar en l'informe d'expert de la documentació clínica.

2.2 Precursors radiofarmacèutics per a marcatge radioactiu.-En el cas específic d'un precursor radiofarmacèutic que només tingui per objecte el marcatge radioactiu, l'objectiu primari és presentar informació sobre les possibles conseqüències d'una escassa eficiència del marcatge radioactiu o de la dissociació «in vivo» del conjugat marcat radioactivament, és a dir, els aspectes relacionats amb els efectes del radionúclid lliure sobre el pacient. D'altra banda, també és necessari presentar tota la informació pertinent en relació amb els riscos professionals, com l'exposició a la radiació dels treballadors professionalment exposats i de l'entorn.

En concret, quan escaigui s'ha de facilitar la informació que s'especifica a continuació:

Mòdul 3.-El que disposa el mòdul 3, definit a les lletres a) a i), s'aplica, quan sigui procedent, al registre dels precursors radiofarmacèutics.

Mòdul 4.-Pel que fa a la toxicitat per dosi única i per administració continuada, s'han de facilitar els resultats dels estudis realitzats de conformitat amb els principis de les bones pràctiques de laboratori que estableixen el Reial decret 1369/2000, de 19 de juliol, pel qual es modifica el Reial decret 822/1993, de 28 de maig, que estableix els principis de bones pràctiques de laboratoris i la seva aplicació en la realització d'estudis no clínics sobre substàncies i productes químics, i el Reial decret 2043/1994, de 14 d'octubre, sobre inspecció i verificació de bones pràctiques de laboratori, llevat de justificació del contrari.

Els estudis de mutagenicitat del radionúclid no es consideren útils en aquest cas concret.

S'ha de presentar informació relacionada amb la toxicitat química i la distribució del núclid no radioactiu corresponent.

Mòdul 5.-La informació clínica obtinguda a partir d'estudis clínics que utilitzi el precursor no es considera adequada en el cas específic d'un precursor radiofarmacèutic que només tingui per objecte el marcatge radioactiu.

No obstant això, s'ha d'aportar informació que demostrï la utilitat clínica del precursor radiofarmacèutic quan estigui lligat a molècules portadores apropiades.

3. Medicaments homeopàtics.-En aquest apartat s'exposen les disposicions específiques sobre l'aplicació dels mòduls 3 i 4 als medicaments homeopàtics definits a l'article 2.31.

Mòdul 3.-El que disposa el mòdul 3 s'ha d'aplicar als documents presentats per a les sol·licituds d'autorització de comercialització de medicaments homeopàtics definits a l'article 55, amb les modificacions que s'exposen a continuació:

a) Terminologia.-La denominació llatina de la soca homeopàtica descrita en l'expedient de sol·licitud d'autorització de comercialització ha d'estar d'acord amb la denominació llatina de la Farmacopea europea o, en la seva absència, amb la d'una farmacopea oficial d'un Estat membre. S'ha d'incloure, quan sigui pertinent, el nom o noms tradicionals usats a cada Estat membre.

b) Control dels materials de partida.-Els detalls i documents sobre els materials de partida, és a dir, tots els materials utilitzats incloses les primeres matèries i intermèdies fins a la dilució final que s'hagi d'incorporar al producte acabat que s'adjuntin a la sol·licitud s'han de complementar amb dades addicionals sobre la soca homeopàtica.

Els requisits generals de qualitat s'han d'aplicar a tots els materials de partida i primeres matèries, així com als passos intermedis del procés de fabricació fins a la dilució final que s'ha d'incorporar al producte acabat. Si és possible, s'ha de requerir una determinació quantitativa si hi ha presència de components tòxics i si, a causa de l'alt grau de dilució, la qualitat no pot ser controlada en la dilució final que s'ha d'incorporar. S'ha de descriure minuciosament cada pas del procés de fabricació des dels materials de partida fins a la dilució final que s'ha d'incorporar al producte acabat.

Les dilucions s'ha de realitzar d'acord amb els mètodes homeopàtics de fabricació establerts en la monografia pertinent de la Farmacopea europea o, si no n'hi ha, en una farmacopea oficial d'un Estat membre.

c) Mètodes de control del producte acabat.-Els requisits generals de qualitat són aplicables als medicaments homeopàtics acabats; el sol·licitant n'ha de justificar degudament qualsevol excepció.

S'ha d'efectuar la identificació i determinació quantitativa de tots els components pertinents des d'un punt de

vista toxicològic. En cas que es pugui justificar que no és possible la identificació i/o la quantificació de tots els components pertinents des d'un punt de vista toxicològic (per exemple, a causa de la seva dilució en el producte acabat), la qualitat s'ha de demostrar mitjançant la validació completa dels processos de fabricació i dilució.

d) Proves d'estabilitat.—S'ha de demostrar l'estabilitat del producte acabat. Les dades d'estabilitat de les soques homeopàtiques generalment són transferibles a les dilucions/trituracions que se n'obté. Si no és possible identificar o determinar quantitativament el principi actiu a causa del grau de dilució, es poden considerar les dades d'estabilitat de la forma farmacèutica.

Mòdul 4.—Les disposicions del present mòdul són aplicables al registre simplificat dels medicaments homeopàtics esmentats a l'article 55.b), amb les especificacions següents.

S'ha de justificar l'absència de qualsevol dada; per exemple, s'ha de justificar per què es pot afirmar l'existència d'un nivell acceptable de seguretat, malgrat l'absència de determinats estudis.

4. Medicaments a base de plantes.—Les sol·licituds relatives a medicaments a base de plantes s'han de presentar amb un expedient complet en el qual han de figurar els detalls específics següents.

Mòdul 3.—El que disposa el mòdul 3, inclòs el seguiment de les monografies pertinents de la Farmacopea europea, s'ha d'aplicar a l'autorització de medicaments a base de plantes. En presentar la sol·licitud s'ha de tenir en compte l'estat dels coneixements científics.

S'han de considerar els següents aspectes específics dels medicaments a base de plantes.

1. Substàncies i preparats vegetals.—A efectes del present annex, el terme «substàncies vegetals i preparats vegetals» es considera equivalent al terme «herbal drugs and herbal drug preparations», tal com apareix definit en la Farmacopea europea.

Respecte a la nomenclatura de les substàncies vegetals, s'ha d'incloure la denominació científica binomial de la planta (gènere, espècie, varietat i autor), així com el seu quimiotip (quan escaigui), les parts de les plantes utilitzades, la definició de la substància vegetal, els altres noms (sinònims esmentats en les altres farmacopees) i el codi de laboratori.

Respecte a la nomenclatura del preparat vegetal, s'ha d'incloure la denominació científica binomial de la planta (gènere, espècie, varietat i autor), així com el seu quimiotip (quan escaigui), les parts de les plantes utilitzades, la definició del preparat vegetal, la proporció entre la substància vegetal i el preparat vegetal, el(s) dissolvent(s) per a extracció, altres noms (sinònims esmentats en altres farmacopees) i el codi de laboratori.

Per documentar l'apartat de l'estructura de la(es) substància(es) vegetal(s) i el(s) preparat(s) vegetal(s) quan correspongui, s'ha d'incloure la forma física, la descripció dels components amb activitat terapèutica coneguda o els marcadors (fórmula molecular, massa molecular relativa, fórmula estructural, incloses l'estereoquímica relativa i absoluta, la fórmula molecular i la massa molecular relativa), així com les d'altres constituents.

Amb la finalitat de documentar l'apartat sobre el fabricant de la substància vegetal, s'han d'incloure, quan correspongui, el nom, l'adreça i la responsabilitat de cada proveïdor, inclosos contractistes, i cada lloc o instal·lació proposats per a la producció/recollida i control de la substància vegetal.

Amb la finalitat de documentar l'apartat sobre el fabricant del preparat vegetal, s'han d'incloure, quan correspongui, el nom, l'adreça i la responsabilitat de cada fabricant, inclosos contractistes, i cada lloc de fabricació o

instal·lació proposats per a la fabricació i assaig del preparat vegetal.

En relació amb la descripció del procés de fabricació i dels controls del procés de la substància vegetal, s'ha d'oferir informació per descriure adequadament la producció i recollida de plantes, incloses la procedència geogràfica de la planta medicinal i les seves condicions de conreu, collita, assecatge i emmagatzematge.

En relació amb la descripció del procés de fabricació i dels controls del procés del preparat vegetal, s'ha d'oferir informació per descriure adequadament el procés de fabricació del preparat vegetal, inclosa la descripció del tractament, els dissolvents i reactius, les fases de purificació i l'estandardització.

Pel que fa al desenvolupament del procés de fabricació, s'ha de presentar quan escaigui un breu resum en què es descriu el desenvolupament de la(es) substància(es) vegetal(s) i el(s) preparat(s) vegetal(s), tenint en compte la via d'administració i utilització proposades. S'han de discutir, quan escaigui, els resultats en què es compara la composició fitoquímica de les substàncies vegetals i preparats vegetal(s), segons el cas, ressenyat(s) en les dades bibliogràfiques de suport i les substàncies vegetals i preparats vegetals, segons el cas, que conté com a substàncies actives el medicament a base de plantes per al qual se sol·licita l'autorització.

Respecte a la dilucidació de l'estructura i altres característiques de la(es) substància(es) vegetal(s), s'ha de facilitar informació sobre la caracterització botànica, macroscòpica, microscòpica i fitoquímica, així com sobre la seva activitat biològica, si és necessari.

Respecte a la dilucidació de l'estructura i altres característiques dels preparats vegetals, s'ha de facilitar informació sobre la caracterització fitoquímica i fisicoquímica, així com sobre la seva activitat biològica, si és necessari.

S'han de presentar, quan escaigui, les especificacions de la(es) substància(es) vegetal(s) i del preparat(s) vegetal.

També s'ha d'informar si és procedent sobre els procediments analítics emprats per controlar la(es) substància(es) vegetal(s) i el(s) preparat(s) vegetal(s).

Pel que fa a la validació dels procediments analítics, quan escaigui, s'ha d'oferir informació sobre validació analítica, incloses les dades experimentals dels procediments analítics emprats per controlar la(es) substància(es) vegetal(s) i els preparat(s) vegetal(s).

En relació amb l'anàlisi dels lots, si és procedent s'han de descriure els lots i els resultats de la seva anàlisi en relació amb la(es) substància(es) vegetal(s) i el(s) preparat(s) vegetal(s), inclosos els de les substàncies de farmacopea.

S'han de justificar, quan escaigui, les especificacions de la(es) substància(es) vegetal(s) i del(s) preparat(s) vegetal(s).

Així mateix s'ha d'informar, si s'escau, sobre les normes i materials de referència utilitzats per provar la(es) substància(es) vegetal(s) i el(s) preparat(s) vegetal(s).

Quan la substància vegetal o el preparat vegetal sigui objecte d'una monografia, el sol·licitant pot sol·licitar un certificat d'idoneïtat expedit per la Direcció Europea de la Qualitat del Medicament.

2. Medicaments a base de plantes.—Respecte al desenvolupament de la formulació, s'ha de presentar un resum succint en què s'ha de descriure el desenvolupament del medicament a base de plantes, tenint en compte la via d'administració i la utilització proposades. S'han de discutir, quan escaigui, els resultats en què es compara la composició fitoquímica dels productes ressenyats en les dades bibliogràfiques de suport i el medicament a base de plantes per al qual se sol·licita l'autorització.

5. Medicaments orfes.—En el cas d'un medicament orfe que es regeix pel Reglament (CE) núm. 726/2004, de 31 de març, així com el Reglament (CE) núm. 141/2000, es poden aplicar les disposicions generals que figuren en el punt 6 de la part II (condicions especials). El sol·licitant ha de justificar en els resums no clínics i clínics les raons que impedeixen facilitar la informació completa, així com el balanç de risc/beneficis del medicament orfe de què es tracti.

#### PART IV. MEDICAMENTS DE TERÀPIA AVANÇADA

Els medicaments de teràpia avançada es fonamenten en processos de fabricació que es basen en diverses molècules biològiques produïdes per transferència genètica i/o en cèl·lules terapèutiques modificades biològicament avançats com a substàncies actives o part d'aquestes substàncies.

La presentació de la sol·licitud d'autorització de comercialització d'aquests medicaments ha de satisfer els requisits de format exposats en la part I del present annex.

Els mòduls 1 a 5 són aplicables. Quant als organismes modificats genèticament alliberats intencionalment al medi ambient, s'ha de prestar atenció a la persistència dels OMG en el destinatari i la possible duplicació i/o modificació d'aquests en alliberar-se al medi ambient. La informació relativa al risc per al medi ambient ha de figurar a l'annex del mòdul 1.

1. Medicaments de teràpia gènica (d'origen humà i xenogènics).—A efectes del present annex, s'entén per medicament de teràpia gènica un producte obtingut mitjançant un conjunt de processos de fabricació destinats a transferir, bé «in vivo» bé «ex vivo», un gen profilàctic, de diagnòstic o terapèutic (és a dir, un tros d'àcid nucleic) a cèl·lules humanes/animals i la seva posterior expressió «in vivo». La transferència genètica suposa un sistema d'expressió contingut en un sistema de distribució conegut com a vector, que pot ser d'origen viral o no viral. El vector també es pot incloure en una cèl·lula humana o animal.

##### 1.1 Diversitat dels medicaments de teràpia gènica.

a) Medicaments de teràpia gènica basats en cèl·lules al·logèniques o xenogèniques.

El vector es prepara per a la seva utilització i s'emmagatzema abans de transferir-lo a les cèl·lules hostes.

Les cèl·lules s'han obtingut anteriorment i es poden tractar com un banc de cèl·lules (recollida en banc o banc establert mitjançant l'obtenció de cèl·lules primàries) amb una viabilitat limitada.

Les cèl·lules modificades genèticament pel vector representen un principi actiu.

Es poden donar altres passos suplementaris per obtenir el producte acabat. Essencialment, l'objecte d'un medicament d'aquest tipus és administrar-lo a una determinada quantitat de pacients.

b) Medicaments de teràpia gènica en què s'utilitzen cèl·lules humanes autòlogues.

El principi actiu és un lot de vector preparat per a la seva utilització que s'emmagatzema abans de transferir-lo a les cèl·lules autòlogues.

Poden donar-se altres passos suplementaris per obtenir el producte acabat.

Aquests productes es preparen a partir de cèl·lules obtingudes d'un sol pacient. A continuació les cèl·lules es modifiquen genèticament mitjançant un vector preparat per a la seva utilització que conté el gen adequat que s'ha preparat amb antelació i constitueix el principi actiu. La preparació, destinada per definició a un sol pacient, es reinjecta al pacient. La totalitat del procés de fabricació,

des de la recollida de les cèl·lules del pacient fins a la reinjecció al pacient, es considera una sola intervenció.

c) Administració de vectors preparats per utilitzar-los amb material genètic inserit (profilàctic, de diagnòstic o terapèutic).

El principi actiu és un lot de vector preparat per a la seva utilització.

Poden donar-se altres passos suplementaris per obtenir el producte acabat. Aquest tipus de medicament es destina a ser administrat a diversos pacients.

La transferència de material genètic es pot realitzar per injecció directa del vector preparat per a la seva utilització als destinataris.

1.2 Requisits específics relatius al mòdul 3.—Entre els medicaments de teràpia gènica hi ha els següents:

Àcid nucleic nu.

Àcid nucleic complexat o vectors no virals.

Vectors virals.

Cèl·lules modificades genèticament.

Quant als altres medicaments, es poden establir els tres elements principals del procés de fabricació, és a saber:

Els materials de partida: els materials a partir dels quals es fabrica el principi actiu, com el gen de què es tracta, els plasmidis d'expressió, els bancs de cèl·lules i els estocs de virus o vector no viral;

Principi actiu: vector recombinant, virus, plasmidis nus o complexos, virus productors de cèl·lules, cèl·lules modificades genèticament «in vitro»;

Producte acabat: principi actiu formulat en el seu recipient primari final per a l'ús mèdic previst. En funció del tipus de medicament de teràpia gènica, la via d'administració i les condicions d'utilització poden requerir el tractament «ex vivo» de les cèl·lules del pacient (vegeu 1.1.b).

S'ha de prestar una particular atenció als elements següents:

a) S'ha de facilitar informació sobre les característiques pertinents del medicament de teràpia gènica, inclosa la seva expressió en la població cel·lular destinatària. S'ha de facilitar informació sobre la font, construcció, caracterització i verificació de la seqüència genètica codificadora, incloses la seva integritat i estabilitat. S'ha de facilitar la seqüència completa d'altres gens, els elements reguladors i l'esquelet del vector.

b) S'ha d'oferir informació sobre la caracterització del vector utilitzat per transferir i transportar el gen. Això inclou la seva caracterització fisicoquímica i/o biològica/immunològica.

Per als medicaments que utilitzin un microorganisme, com els bacteris o els virus, per facilitar la transferència genètica (transferència genètica biològica), dades sobre la patogènesi de la soca parental i sobre el seu tropisme per a tipus específics de teixits i cèl·lules, així com la dependència de la interacció respecte al cicle cel·lular.

Pel que fa als medicaments que utilitzin mitjans no biològics per facilitar la transferència gènica, s'han de comunicar les propietats fisicoquímiques dels components individualment i combinats.

c) Els principis d'establiment i caracterització de bancs de cèl·lules o lots de sembra s'han d'aplicar, si s'escau, als medicaments produïts mitjançant transferència gènica.

d) S'ha de comunicar la font de les cèl·lules que allotgen el vector recombinant.

S'han de documentar les característiques de la font humana, com l'edat, el sexe, els resultats de les proves microbiològiques i virals, els criteris d'exclusió i el país d'origen.

Per a les cèl·lules d'origen animal, s'han d'oferir dades detallades relatives als elements següents:

Origen dels animals.

Cria i cura dels animals.

Animals transgènics (mètodes de creació, caracterització de les cèl·lules transgèniques, naturalesa del gen inserit).

Mesures per prevenir i controlar les infeccions en els animals font/donants.

Proves relatives a agents infecciosos.

Instal·lacions.

Control dels materials de partida i les primeres matèries.

S'ha de documentar la metodologia de la recollida de cèl·lules, incloent-hi el lloc, el tipus de teixit, el procés operatiu, l'agrupament, l'emmagatzematge i la traçabilitat, així com els controls realitzats durant la recollida.

e) L'avaluació de la seguretat viral i la traçabilitat dels productes des del donant al producte acabat constitueixen unes parts fonamentals de la documentació que s'ha de presentar. Per exemple, s'ha d'excloure la presència de virus competents per a replicació en estocs de vectors virals no replicatius.

2. Medicaments de teràpia cel·lular somàtica (d'origen humà i xenogènics).—A efectes del present annex, s'entén per medicaments de teràpia cel·lular somàtica la utilització en éssers humans de cèl·lules somàtiques vives, tant autòlogues (procedents del propi pacient), com al·logèniques (d'un altre ésser humà) o xenogèniques (d'animals), les característiques biològiques de les quals han estat alterades substancialment com a resultat de la seva manipulació per obtenir un efecte terapèutic, de diagnòstic o preventiu per mitjans metabòlics, farmacològics i immunològics. La manipulació inclou l'expansió o activació de poblacions cel·lulars autòlogues «ex vivo» (p. ex., immunoteràpia adoptiva), i la utilització de cèl·lules al·logèniques i xenogèniques associades amb productes sanitaris utilitzats «ex vivo» o «in vivo» (p. ex., microcàpsules, matrius i esquelets intrínsecs, biodegradables o no biodegradables).

Requisits especials per a medicaments de teràpia cel·lular en relació amb el mòdul 3. Entre els medicaments de teràpia cel·lular somàtica figuren els següents:

Cèl·lules manipulades per modificar les seves propietats immunològiques, metabòliques o funcionals d'un altre tipus en aspectes qualitius o quantitius.

Cèl·lules classificades, seleccionades i manipulades, que se sotmeten posteriorment a un procés de fabricació amb la finalitat d'obtenir el producte acabat.

Cèl·lules manipulades i combinades amb components no cel·lulars (per exemple, matrius o productes sanitaris biològics o inerts) que exerceixen l'acció pretesa en principi en el producte acabat.

Derivats de cèl·lules autòlogues expressades «in vitro» en condicions específiques de conreu.

Cèl·lules modificades genèticament o sotmeses a un altre tipus de manipulació per expressar propietats funcionals homòlogues o no homòlogues anteriorment no expressades.

Tot el procés de fabricació, des de la recollida de les cèl·lules del pacient (situació autòloga) fins a la reinjecció al pacient es considera una sola intervenció.

Quant als altres medicaments, es poden establir els tres elements del procés de fabricació, és a dir:

Els materials de partida: els materials a partir dels quals es fabrica el principi actiu, això és, òrgans, teixits, fluids corporals o cèl·lules;

Els principis actius: cèl·lules manipulades, lisats cel·lulars, cèl·lules proliferants i cèl·lules utilitzades juntament amb matrius i productes sanitaris inerts;

Els productes acabats: principi actiu formulat en el seu recipient primari final per a l'ús mèdic previst.

a) Informació general sobre el(s) principi(s) actiu(s): Els principis actius dels medicaments de teràpia cel·lular consisteixen en cèl·lules que, com a conseqüència del tractament «in vitro», presenten propietats profilàctiques, de diagnòstic o terapèutiques diferents de les seves propietats fisiològiques i biològiques originals.

En aquest apartat s'ha de descriure el tipus de cèl·lules i cultiu corresponents. S'han de documentar els teixits, òrgans o fluids biològics dels quals deriven les cèl·lules, així com la naturalesa autòloga, al·logènica o xenogènica de la donació i el seu origen geogràfic. S'ha de detallar la recollida de cèl·lules, el mostreig i l'emmagatzematge previ a transformacions posteriors. En el cas de les cèl·lules al·logèniques, s'ha de prestar una atenció especial a la primera fase del procés, que inclou la selecció de donants.

S'ha d'informar sobre el tipus de manipulació realitzada i la funció fisiològica de les cèl·lules que s'utilitzen com a principi actiu.

b) Informació relacionada amb els materials de partida del(s) principi(s) actiu(s).

1. Cèl·lules somàtiques humanes.—Els medicaments de teràpia amb cèl·lules somàtiques humanes estan formats per un nombre definit («pool») de cèl·lules viables que deriven d'un procés de fabricació que comença, o bé en el nivell dels òrgans o teixits recuperats d'un ésser humà, o bé en el nivell d'un sistema de banc de cèl·lules molt definit, en què el «pool» de cèl·lules es basa en línies contínues de cèl·lules. A efectes del present capítol, s'entén per principi actiu el «pool» de llavors de cèl·lules humanes i, per producte acabat, el «pool» de llavors de cèl·lules humanes formulades per a l'ús mèdic previst.

S'han de documentar minuciosament els materials de partida i cada etapa del procés de fabricació, incloent-hi els aspectes de seguretat viral.

1. Òrgans, teixits, cèl·lules i fluids corporals d'origen humà: s'han de documentar les característiques de la font humana, com l'edat, el sexe, la situació microbiològica, els criteris d'exclusió i el país d'origen.

S'ha de documentar la descripció del mostreig, incloent-hi el lloc, el tipus, el procés operatiu, l'agrupament, l'emmagatzematge i la traçabilitat, així com els controls realitzats.

2. Sistemes de bancs cel·lulars: els requisits pertinents descrits en la part I són aplicables per a la preparació i el control de qualitat dels sistemes de bancs de cèl·lules. Això es refereix bàsicament a les cèl·lules al·logèniques o xenogèniques.

3. Materials o productes sanitaris auxiliars: s'ha de proporcionar informació sobre la utilització de qualsevol primera matèria (p. ex. citocines, factors de creixement, medis de cultiu) o de possibles productes sanitaris auxiliars (p. ex., productes de classificació de cèl·lules, matriu de polímers biocompatible, fibres, comptes), pel que fa a la seva biocompatibilitat, funcionalitat i al risc d'agents infecciosos.

2. Cèl·lules somàtiques animals (xenogèniques).—S'ha de facilitar informació detallada en relació amb els següents elements:

Origen dels animals.

Cria i cura dels animals.

Animals modificats genèticament (mètodes de creació, caracterització de les cèl·lules transgèniques, naturalesa del gen inserit o eliminat).



Mesures per prevenir i controlar les infeccions en els animals font/donants.

Proves relatives a agents infecciosos, inclosos microorganismes transmesos verticalment (també retrovirus endògens).

Instal·lacions.

Sistemes de bancs cel·lulars.

Control dels materials de partida i les primeres matèries.

a) Informació sobre el procés de fabricació del(s) principi(s) actiu(s) i el producte acabat: S'han de documentar els diferents passos del procés de fabricació, com ara la dissociació òrgan/teixit, la selecció de la població cel·lular que interressi, el cultiu de la cèl·lula «in vitro», i la seva transformació, ja sigui mitjançant agents fisicoquímics o bé per transferència gènica.

b) Caracterització del(s) principi(s) actiu(s): s'ha de proporcionar tota la informació pertinent sobre la caracterització de la població cel·lular de què es tracti des del punt de vista de la identitat (espècie d'origen, citogenètica de bandatge, anàlisi morfològica), puresa (agents microbians estranys/externs i contaminants cel·lulars), potència (activitat biològica definida) i adequació (proves de cariològia i tumorigenicitat) per a l'ús mèdic previst.

c) Desenvolupament farmacèutic del producte acabat: a més del mètode d'administració específic que s'utilitzi (infusió intravenosa, injecció en el lloc de la lesió, cirurgia de trasplantaments), s'ha d'oferir se informació sobre la utilització de possibles productes sanitaris auxiliars (polímers biocompatibles, matriu, fibres, comptes), pel que fa a la seva compatibilitat i durabilitat.

d) Traçabilitat: s'ha de presentar un diagrama detallat per assegurar la traçabilitat dels productes des del donant fins al producte acabat.

3. Requisits específics dels medicaments de teràpia gènica i teràpia cel·lular somàtica (d'origen humà i xenogènics) en relació amb els mòduls 4 i 5.

3.1 Mòdul 4.—Per als medicaments de teràpia gènica i somàtica, es reconeix que els requisits convencionals establerts en el mòdul 4 per a les proves no clíniques de medicaments no sempre resulten adequats, ateses les propietats estructurals i biològiques, úniques i diverses, d'aquests productes, que abracen un elevat grau d'especificitat segons l'espècie i el subjecte, barreres immunològiques i diferències en les respostes pleotròpiques.

S'han d'il·lustrar adequadament en el mòdul 2 les raons que aconsellen el desenvolupament no clínic i els criteris aplicats per elegir les espècies i models pertinents.

Pot ser necessari identificar o desenvolupar nous models animals amb la finalitat de contribuir a l'extrapolació de conclusions específiques sobre paràmetres funcionals i toxicitat per a l'activitat «in vivo» dels productes en els éssers humans. S'ha de justificar científicament la utilització dels esmentats models animals de malaltia per donar suport a la seguretat i la prova del concepte en nom de l'eficàcia.

3.2 Mòdul 5.—S'ha de demostrar i descriure en el mòdul 5 l'eficàcia dels medicaments de teràpia avançada. No obstant això, en el cas de determinats productes i indicacions terapèutiques, potser no és possible realitzar assajos clínics convencionals. En el mòdul 2 s'ha de justificar qualsevol desviació respecte a les directrius vigents.

El desenvolupament clínic dels medicaments de teràpia avançada té alguns trets especials a causa de la complexitat i labilitat dels principis actius. Requereix consideracions suplementàries, a causa de les qüestions relacionades amb la viabilitat, proliferació, migració i diferenciació de les cèl·lules (teràpia cel·lular somàtica) i la seva capacitat de créixer i diferenciar-se (teràpia cel·lular), i de les especials circumstàncies clíniques en què s'utilit-

zen els productes o de l'especial manera d'acció mitjançant l'expressió genètica (teràpia gènica somàtica).

En la sol·licitud d'autorització de medicaments de teràpia avançada s'han d'abordar els riscos especials relacionats amb els productes esmentats, derivats de la contaminació potencial amb agents infecciosos. S'ha de fer un especial èmfasi tant en les fases primerenques de desenvolupament, inclosa l'elecció dels donants en el cas dels medicaments de teràpia cel·lular, com en la intervenció terapèutica en el seu conjunt, inclosos un maneig i administració adequats del producte.

D'altra banda, en el mòdul 5 de la sol·licitud s'han d'incloure, si és procedent, dades sobre les mesures d'inspecció i control de les funcions i el desenvolupament de les cèl·lules vives en el destinatari, amb la finalitat d'impedir-hi la transmissió d'agents infecciosos i minimitzar tots els possibles riscos per a la salut pública.

3.2.1 Estudis de farmacologia humana i eficàcia.—Els estudis de farmacologia humana han d'oferir informació sobre la manera d'acció i l'eficàcia que es preveuen segons paràmetres justificats, la biodistribució, la dosificació adequada, el calendari i els mètodes d'administració o modalitat d'utilització desitjable per als estudis d'eficàcia.

Els estudis de farmacocinètica convencionals poden no ser pertinents per a determinats productes de teràpia avançada. En ocasions, els estudis en voluntaris sans no són viables i l'establiment de la dosificació i la cinètica és difícil de determinar en els assajos clínics. No obstant això, és necessari estudiar la distribució i el comportament «in vivo» del producte, incloses la proliferació de les cèl·lules i la funció a llarg termini, així com l'abast i distribució del producte gènica i la durada de l'expressió gènica desitjada. S'ha de recórrer a proves adequades i, en cas que sigui necessari, s'han de desenvolupar per rastrejar el producte cel·lular o la cèl·lula que expressi el gen desitjat en el cos humà i per controlar la funció de les cèl·lules que es van administrar o transfectar.

L'avaluació de l'eficàcia i seguretat d'un medicament de teràpia avançada ha d'incloure la minuciosa descripció i avaluació del procediment terapèutic en el seu conjunt, incloses les vies especials d'administració (com la transfecció de cèl·lules «ex vivo», la manipulació «in vitro» o l'ús de tècniques d'intervenció) i la detecció de possibles règims associats (inclosos el tractament immunosupressor, antiviral i citotòxic).

S'ha de posar a prova el procediment íntegrament en assajos clínics i s'ha de descriure en la informació sobre el producte.

3.2.2 Seguretat.—S'han de considerar les qüestions de seguretat que plantegen la resposta immunitària als medicaments o a les proteïnes expressades, el rebuig immunitari, la immunosupressió i la fallada dels dispositius d'immunoaïllament.

Determinats medicaments de teràpia gènica avançada i de teràpia cel·lular somàtica (per exemple, productes de teràpia cel·lular xenogènica i alguns de transferència genètica) poden contenir partícules i agents infecciosos aptes per a la duplicació. Es pot efectuar un seguiment del pacient pel que fa al desenvolupament de possibles infeccions i les seves seqüeles patològiques durant les fases prèvia i/o posterior a l'autorització; aquesta vigilància es pot ampliar a les persones que hi estan en contacte, inclòs el personal sanitari.

Quan s'usen determinats medicaments de teràpia cel·lular somàtica i de transferència genètica, no es pot eliminar totalment el risc de contaminació amb agents potencialment transmissibles. No obstant això, el risc es pot reduir al mínim mitjançant les mesures descrites en el mòdul 3.

Les mesures incloses en el procés de producció s'han de complementar amb mètodes de prova amb acompanyament

nyament, processos de control de qualitat i mètodes adequats de vigilància que s'han de descriure en el mòdul 5.

L'ús de determinats medicaments de teràpia cel·lular somàtica avançada es pot limitar, de manera temporal o permanent, a establiments que hagin documentat competències especialitzades i instal·lacions per garantir un seguiment específic de la seguretat dels pacients. Pot ser apropiat el mateix plantejament per a determinats medicaments de teràpia gènica que s'associen amb un risc potencial de contenir agents infecciosos aptes per a la duplicació.

En la sol·licitud també s'han de considerar i abordar els aspectes del seguiment a llarg termini en relació amb complicacions tardanes.

Quan correspongui, el sol·licitant ha de presentar el pla detallat de gestió de riscos que abrasi les dades clíniques i de laboratori del pacient, les dades epidemiològiques que sorgeixin i, si s'escau, dades dels arxius de mostres de teixits del donant i el destinatari. Un sistema d'aquest tipus és necessari per assegurar la traçabilitat del medicament i la ràpida resposta a models sospitosos d'esdeveniments adversos.

4. Declaració específica sobre medicaments de xenotrasplantament.—A efectes del present annex, s'entén per xenotrasplantament qualsevol procediment que impliqui el trasplantament, implantació o infusió en un destinatari humà de teixits o òrgans vius procedents d'animals, o ben fluids, cèl·lules, teixits o òrgans que hagin experimentat contacte «ex vivo» amb cèl·lules, teixits o òrgans vius animals.

S'ha de prestar una atenció molt especial als materials de partida.

Sobre això, s'ha de facilitar informació detallada en relació amb els elements següents d'acord amb directrius específiques:

Origen dels animals.

Cria i cura dels animals.

Animals modificats genèticament (mètodes de creació, caracterització de les cèl·lules transgèniques, naturalesa del gen inserit o eliminat [knocked out]).

Mesures per prevenir i controlar les infeccions en els animals font/donants.

Proves relatives a agents infecciosos.

Instal·lacions.

Control dels materials de partida i primeres matèries.

Traçabilitat.

## ANNEX II

### Contingut de la fitxa tècnica o resum de característiques del producte

La fitxa tècnica o el resum de característiques del producte ha de contenir, per aquest ordre, les dades següents:

1. Nom del medicament.
2. Composició qualitativa i quantitativa.
3. Forma farmacèutica.
4. Dades clíniques.

4.1 Indicacions terapèutiques.

4.2 Posologia i forma d'administració.

4.3 Contraindicacions.

4.4 Advertències i precaucions especials d'ús.

4.5 Interaccions amb altres medicaments i altres formes d'interacció.

4.6 Embaràs i lactància.

4.7 Efectes sobre la capacitat per conduir i utilitzar màquines.

4.8 Reaccions adverses.

4.9 Sobredosi.

5. Propietats farmacològiques:

5.1 Propietats farmacodinàmiques.

5.2 Propietats farmacocinètiques.

5.3 Dades preclíniques sobre seguretat.

6. Dades farmacèutiques:

6.1 Llista d'excipients.

6.2 Incompatibilitats.

6.3 Període de validesa.

6.4 Precaucions especials de conservació.

6.5 Naturalesa i contingut de l'envàs.

6.6 Precaucions especials d'eliminació, i «altres manipulacions», si s'escau.

7. Titular de l'autorització de comercialització.

8. Número de l'autorització de comercialització.

9. Data de la primera autorització/renovació de l'autorització.

10. Data de la revisió del text.—A més, en cas de medicaments radiofàrmacs:

11. Dosimetria per als radiofàrmacs, amb una explicació detallada completa de la dosimetria interna de la radiació.

12. Instruccions per a la preparació de radiofàrmacs, instruccions detallades suplementàries per a la preparació extemporània i el control de qualitat d'aquesta preparació i, si s'escau, temps màxim d'emmagatzematge durant el qual qualsevol preparat intermedi, com un eluat, o el radiofàrmac llest per al seu ús compleixin les especificacions previstes.

## ANNEX III

### Contingut de l'etiquetatge dels medicaments que es fabriquen industrialment

*Part primera. Informació que s'ha d'incloure en l'embalatge exterior*

1. Nom del medicament, que està format per la denominació del medicament, seguit de la dosificació i de la forma farmacèutica i, quan escaigui, la menció dels destinataris lactants, nens o adults; quan el producte contingui fins a tres principis actius, s'hi ha d'incloure la denominació oficial espanyola (DOE), si no n'hi ha, la denominació comuna internacional (DCI) o, si no n'hi ha, la seva denominació comuna.

Com a norma general, les denominacions dels medicaments no han de contenir abreviatures ni sigles. No obstant això, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris pot autoritzar la seva inclusió per raons de salut pública i a petició del sol·licitant.

2. El nom del medicament també s'ha d'indicar en sistema braille en l'embalatge exterior o, en la seva absència, en el condicionament primari, tenint en compte les particularitats de cada medicament.

3. Composició qualitativa i quantitativa, en principis actius per unitat d'administració o, segons la forma d'administració per a un volum o pes determinats, utilitzant les denominacions oficials espanyoles o les denominacions comunes internacionals, o, si no n'hi ha, les seves denominacions comunes o científiques.

4. Relació dels excipients que tinguin una acció o efecte coneguts i que siguin de declaració obligatòria. A més, s'han d'indicar tots els excipients quan es tracti d'un producte injectable, d'una preparació tòpica o d'un col·liri.

5. Forma farmacèutica i contingut en pes, volum o unitats d'administració.

6. Forma d'administració i via d'administració.

7. Advertència: «Mantingueu-ho fora de l'abast i de la vista dels nens».

8. Advertències especials, quan el medicament les requereixi.

9. En cas de medicaments que continguin radionúclids, condicions de transport de mercaderies perilloses.

10. En el cas de gasos medicinals s'han d'incloure les especificacions tècniques que han de complir, les condicions de subministrament i transport, i si s'escau, els símbols corresponents.

11. Data de caducitat expressada clarament (mes i any). A més, els medicaments amb una estabilitat reduïda després de la seva reconstitució, dilució o obertura, han d'indicar el temps de validesa de la preparació reconstituïda, diluïda o després d'obrir-la i han d'incloure un requadre per a la consignació dels usuaris. En els medicaments que continguin radionúclids, s'hi ha d'expressar dia/mes/any, i si s'escau, hora: minuts i país de la referència horària.

12. Precaucions particulars de conservació, si s'escau.

13. Precaucions especials d'eliminació dels medicaments no utilitzats i dels materials de rebuig que en deriven, quan correspongui, i si s'escau els símbols autoritzats per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, als efectes de facilitar l'aplicació i desenvolupament dels sistemes de recollida de medicaments i afavorir la protecció del medi ambient.

14. Nom i adreça del titular de l'autorització de comercialització del medicament i, si s'escau, el nom del representant local designat pel titular.

15. Codi nacional del medicament.

16. Lot de fabricació.

17. Per als medicaments no subjectes a prescripció mèdica, la indicació d'ús.

18. Condicions de prescripció i dispensació.

19. Símbols, sigles i llegendes descrits en l'annex IV.

20. Requadre o espai en blanc que permeti indicar la posologia receptada, durada del tractament i freqüència d'ús o preses, excepte en els casos en què l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ho determini, tenint en compte les particularitats de cada medicament.

21. Cupó precinte del Sistema Nacional de Salut, quan correspongui.

*Part segona: Informació que s'ha d'incloure en el condicionament primari*

1. Els condicionaments primaris o si s'escau el blindatge de protecció dels medicaments que continguin radionúclids, que es presentin sense embalatge exterior, han d'incloure les informacions recollides en la part primera.

2. Els condicionaments primaris o si s'escau el blindatge de protecció dels medicaments que continguin radionúclids, diferents dels petits envasos i blíster que s'esmenten en els apartats 3 i 4, han d'incloure les informacions recollides en la part primera, excepte les corresponents als apartats 18, 20 i 21, i les llegendes de l'apartat 19.

3. Quan el condicionament primari o si s'escau el blindatge de protecció dels medicaments que incloguin radionúclids contingut en un embalatge exterior sigui tan petit que no permeti la inclusió de les dades previstes en la part primera, ha de portar com a mínim la informació següent:

a) Nom del medicament, tal com preveu l'apartat 1 de la part primera i, si és necessari, la via d'administració,

b) data de caducitat,

c) número de lot de fabricació,

d) forma d'administració, si és necessari,

e) contingut en pes, en volum o en unitats d'administració i en becquerels en cas de medicaments que continguin radionúclids,

f) qualsevol altra informació necessària per a la conservació i ús segur del medicament.

g) símbol internacional de radioactivitat, en el cas dels medicaments que continguin radionúclids.

h) nom del fabricant, en el cas dels medicaments que continguin radionúclids.

4. Els condicionaments primaris de medicaments presentats en forma de blíster i tires quan estiguin continguts en un embalatge exterior ha de portar com a mínim la informació següent:

a) Nom del medicament, tal com preveu l'apartat 1 de la part primera,

b) data de caducitat,

c) número de lot de fabricació,

d) nom del titular de l'autorització de comercialització del medicament,

e) qualsevol altra informació necessària per a la conservació i ús segur del medicament.

En cas que el condicionament primari estigui preparat per tallar-se en unitats, la integritat de la identificació del producte, la data de caducitat i el número de lot, s'han de garantir en cada unitat.

5. Informació en les ampolles del dissolvent:

a) Identificació del contingut;

b) contingut en volum;

c) nom del titular de l'autorització de comercialització del medicament;

d) número de lot de fabricació;

e) data de caducitat;

f) qualsevol altra informació necessària per a la conservació i ús segur del medicament.

## ANNEX IV

### Símbols, sigles i llegendes

Els símbols, sigles i llegendes que han d'aparèixer en l'etiquetatge dels medicaments són els següents:

1. Símbols:

a) Dispensació subjecta a prescripció mèdica: ○

b) Dispensació amb recepta oficial d'estupefaents de la llista I annexa a la Convenció Única de 1961: ●

c) Medicaments que continguin substàncies psicòtropes incloses a l'annex I del Reial decret 2829/1977, de 6 d'octubre: ⊙

d) Medicaments que continguin substàncies psicòtropes incloses a l'annex II del Reial decret 2829/1977, de 6 d'octubre: ⊕

e) Conservació en frigorífic: \*

f) Medicaments que poden reduir la capacitat de conduir o fer anar maquinària perillosa:



Conducció: vegeu prospecte

Sobre fons blanc, un triangle equilàter vermell, amb el vèrtex cap amunt, i amb un cotxe negre a l'interior sobre

fons blanc. La mida s'ha d'adaptar a la de l'envàs; en tot cas, el costat del triangle no ha de ser inferior a 10 mm.

g) Medicaments que poden produir fotosensibilitat:



Fotosensibilitat: vegeu prospecte

Sobre fons blanc, un triangle equilàter vermell, amb el vèrtex cap amunt. Al seu interior i sobre fons blanc, un núvol blanc amb la vora negra cobrint una part del sol. La mida s'ha d'adaptar a la de l'envàs; en tot cas, el costat del triangle no ha de ser inferior a 10 mm.

La llegenda s'ha d'imprimir sobre el mateix fons blanc, en negreta i color negre. S'ha de situar a sota o, en cas que sigui necessari, al costat del triangle.

h) Símbol internacional de radioactivitat recollit en la norma UNE-73302 de 1991, sobre distintius per a senyalització de radiacions ionitzants:



Material radioactiu

Sobre fons blanc, un triangle equilàter negre, amb el vèrtex cap amunt. A l'interior i sobre fons groc, el símbol establert per la norma UNE-73302 indicatiu de radioactivitat en negre. La seva mida s'ha d'adaptar a la de l'envàs; en tot cas, el costat del triangle no ha de ser inferior a 10 mm.

La llegenda s'ha d'imprimir sobre el mateix fons blanc, en negreta i color negre. S'ha de situar a sota o, en cas que sigui necessari, al costat del triangle.

i) Símbol de gas medicinal comburent:



Sobre fons blanc, un rombe negre. Al seu interior i sobre fons groc ataronjat, una flama de foc sobre un cercle imprès en negre (símbol establert per a substàncies comburents de l'annex II del Reial decret 363/1995, de 10 de març pel qual s'aprova el Reglament sobre notificació de substàncies noves i classificació, envasament i etiquetatge de substàncies perilloses). La seva mida s'ha

d'adaptar a la de l'envàs; en tot cas, el costat no ha de ser inferior a 10 mm.

j) Símbol de gas medicinal inflamable:



Sobre fons blanc, un rombe negre. A dins i sobre fons vermell, una flama de foc impresa en negre. La seva mida s'ha d'adaptar a la de l'envàs; en tot cas, el costat no ha de ser inferior a 10 mm.

2. Sigles:

- Medicament publicitari: EFP.
- Medicament d'ús hospitalari: H.
- Medicament de diagnòstic hospitalari o de prescripció per determinats metges especialistes: DH.
- Medicament de control mèdic especial: ECM.
- Medicaments de dispensació renovable: TLD.
- Medicaments tradicionals a base de plantes: MTP.

Els símbols compresos entre les lletres a) i e) inclusivament, i les sigles han d'estar situats en l'angle superior dret de les dues cares principals de l'emalatge exterior al costat dret o sota el codi nacional i en l'angle superior dret del condicionament primari, quan escaigui, en les mateixes condicions. Els altres símbols s'han de situar en un altre lloc ben visible de l'emalatge exterior amb la finalitat de garantir la seva màxima llegibilitat.

3. Llegendes: els símbols i sigles previstos en els apartats 1 i 2 s'han d'acompanyar en l'emalatge exterior amb les llegendes següents situades en lloc ben visible:

- «Medicament no subjecte a prescripció mèdica»
- «**MEDICAMENT SUBJECTE A PRESCRIPCIÓ MÈDICA**»

La llegenda «**MEDICAMENT SUBJECTE A PRESCRIPCIÓ MÈDICA**» s'ha de situar en un lloc ben visible en l'emalatge exterior i, amb la finalitat de garantir la seva màxima llegibilitat, s'ha d'imprimir en lletres majúscules, amb una mida no inferior a 2 mm d'altura, en negreta i en color negre o en un altre color que destaquí clarament amb relació al fons.

A més, si les condicions de prescripció i dispensació ho requereixen, també s'hi han d'incloure les llegendes:

- «Ús hospitalari».
- «Diagnòstic hospitalari».
- «Especial control mèdic».

En els medicaments homeopàtics amb indicació terapèutica s'ha d'incloure la llegenda:

- «Medicament homeopàtic».

En els medicaments tradicionals a base de plantes, s'ha d'incloure en l'apartat corresponent a la indicació, de l'etiquetatge i prospecte, la llegenda següent:

- «Basat exclusivament en el seu ús tradicional».

## ANNEX V

### Contingut mínim del prospecte dels medicaments de fabricació industrial

El prospecte s'ha d'elaborar de conformitat amb la fitxa tècnica, i ha d'incloure les dades següents, en aquest ordre:

- Per a la identificació del medicament:

a) Denominació del medicament, seguida de la dosificació i de la forma farmacèutica i, quan correspongui, la menció dels destinataris lactants, nens o adults; quan el producte no contingui més que un únic principi actiu i la seva denominació sigui un nom de fantasia, s'ha d'incloure la denominació oficial espanyola (DOE), si no n'hi ha, la denominació comuna internacional (DCI) o, si no n'hi ha, la seva denominació comuna o científica.

b) Grup farmacoterapèutic, o tipus d'activitat, en termes fàcilment comprensibles per al consumidor o usuari.

2. Indicacions terapèutiques.

3. Enumeració de les informacions necessàries prèvies a la presa del medicament:

a) Contraindicacions,

b) precaucions d'ús adequades,

c) interaccions medicamentoses i altres interaccions (per exemple, alcohol, tabac, aliments) que puguin afectar l'acció del medicament,

d) advertències especials que han de:

1r Tenir en compte la situació particular de certes categories d'usuaris (nens, dones embarassades o durant el període de lactància, ancians, esportistes, persones amb certes patologies específiques).

2n Esmentar els possibles efectes del tractament sobre la capacitat per conduir un vehicle o manipular determinades màquines;

3r Incloure les advertències relatives als excipients que és important conèixer per a una utilització segura i eficaç del medicament.

4. Instruccions necessàries i habituals per a una bona utilització, en particular:

a) Posologia;

b) forma i, si fos necessari, via d'administració; així com, si s'escau, les instruccions per a la preparació extemporània del medicament amb objecte d'una correcta administració;

c) freqüència d'administració, precisant, si és necessari, el moment en què s'hagi o es pugui administrar el medicament;

d) en cas dels medicaments radiofàrmacs, totes les precaucions que hagin de prendre l'usuari i el pacient durant la preparació i administració del medicament, i en cas que sigui necessari, quan la naturalesa del medicament ho requereixi;

e) durada del tractament, quan hagi de ser limitada;

f) mesures que s'han de prendre en cas de sobredosi (per exemple: símptomes, tractament d'urgència);

g) actitud que s'ha de prendre en cas que s'hagi omès l'administració d'una o diverses dosis;

h) indicació del risc de síndrome d'abstinència, si és procedent;

i) recomanació específica de consultar al metge o farmacèutic, segons escaigui, per a qualsevol aclariment sobre la utilització del producte;

5. Descripció dels efectes adversos que es puguin observar durant l'ús normal del medicament i, si s'escau, mesures que s'hagin d'adoptar. S'ha d'indicar expressament a l'usuari que ha de comunicar al seu metge o al seu farmacèutic qualsevol efecte advers que no estigui descrit en el prospecte.

6. Referència a la data de caducitat que figuri en l'envàs, amb:

a) Una advertència per no sobrepassar aquesta data i, si s'escau, una altra advertència per indicar el període de validesa màxim dels preparats amb una estabilitat reduïda després de la seva dilució, de la seva reconstitució o després d'obrir l'envàs;

b) si és procedent, les precaucions especials de conservació i, si s'escau, les condicions de conservació per als preparats després de la seva dilució, la seva reconstitució, o després d'obrir l'envàs;

c) si s'escau, una advertència respecte a certs signes visibles de deteriorament;

d) precaucions que s'hagin d'adoptar per a l'eliminació del medicament no utilitzat i de tots els materials que hi hagin estat en contacte;

7. Composició qualitativa completa (en principis actius i excipients), així com la composició quantitativa en principis actius, per a cada presentació del medicament, utilitzant les denominacions oficials espanyoles o, si no, les denominacions comunes internacionals, o si no, les denominacions comunes o científiques.

8. Forma farmacèutica i el contingut en pes, en volum, o en unitats d'administració, per a cada presentació del medicament.

9. Nom i l'adreça del titular de l'autorització de comercialització i, si s'escau, del seu representant local.

10. Nom i l'adreça del responsable de la fabricació, si difereix del titular.

11. Quan el medicament s'autoritzi mitjançant procediment de reconeixement mutu i procediment descentralitzat amb diferents noms en els estats membres afectats, una llista dels noms autoritzats a cadascun dels estats membres.

12. Data de l'última revisió del prosp

## CAP DE L'ESTAT

**19321** *LLEI 32/2007, de 7 de novembre, per a la cura dels animals, en la seva explotació, transport, experimentació i sacrifici. («BOE» 268, de 8-11-2007.)*

JUAN CARLOS I

REI D'ESPANYA

A tots els qui vegeu i entengueu aquesta Llei.

Sapiguen: que les Corts Generals han aprovat la Llei següent i jo la sanciono.

PREÀMBUL

I

La Unió Europea estableix de forma taxativa l'obligació de regular el corresponent règim sancionador en cas d'incompliment de la normativa de benestar animal, i a aquests efectes es pot esmentar l'article 55 del Reglament (CE) núm. 882/2004 del Parlament Europeu i del Consell, de 29 d'abril de 2004, sobre els controls oficials efectuats per garantir la verificació del compliment de la legislació en matèria de pinsos i aliments i la normativa sobre salut animal i benestar animal. Més recentment, l'article 25 del Reglament (CE) núm. 1/2005 del Consell, de 22 de desembre de 2004, relatiu a la protecció dels animals durant el transport i les operacions connexes, pel qual es modifiquen les directives 64/432/CEE i 93/119/CE i el Reglament (CE) núm. 1255/1997, que deroga la Directiva 91/628/CEE del Consell, de 19 de novembre de 1991.

En aquest context, les principals obligacions, pel que fa als animals de producció, deriven de la Directiva 91/628/CEE del Consell, de 19 de novembre de 1991, sobre la protecció dels animals durant el transport, que modifica les directives 90/425/CEE i 91/496/CEE; de la Directiva 91/629/CEE del Consell, de 19 de novembre de 1991, relativa a les normes mínimes per a la protecció de vedells; de la Directiva 91/630/CEE del Consell, de 19 de novembre de 1991, relativa a les normes mínimes per a la protecció de porcs; de la Directiva 98/58/CE del Consell, de 20 de