

mos vigentes establecidos para los mismos por forma y tamaño de suministro.

Lo que se hace público para general conocimiento. Madrid, 30 de junio de 1993.—La Directora general, María Luisa Huidobro y Arriba.

## MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

**17140** REAL DECRETO 767/1993, de 21 de mayo, por el que se regula la evaluación, autorización, registro y condiciones de dispensación de especialidades farmacéuticas y otros medicamentos de uso humano fabricados industrialmente.

Un aspecto fundamental de la regulación farmacéutica es el de la evaluación, autorización y registro de los medicamentos, especialmente en el caso de los de fabricación industrial. Es el aspecto al que la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, dedica una mayor atención, y donde el texto articulado encuentra un mayor grado de detalle. Tanto las directivas comunitarias como la Ley citada coinciden en la cuidadosa atención que prestan a este aspecto de la intervención sanitaria, pieza fundamental para el mutuo reconocimiento de las evaluaciones practicadas en los distintos Estados miembros de la Comunidad Europea y base para la realización del mercado interior farmacéutico.

La principal novedad que introduce el presente Real Decreto, en relación con las normas hasta ahora vigentes, es la regulación unitaria de todos los medicamentos de fabricación industrial, siguiendo en esto lo establecido por la Directiva 89/341/CEE.

El procedimiento regulado en el presente Real Decreto incorpora las previsiones de las garantías de calidad, seguridad, eficacia y correcta identificación e información recogidas en la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento. De este modo se complementa y articula una de las principales orientaciones de la Ley, la de la promoción del uso racional del medicamento, en la que se centra su carácter innovador.

Merece destacarse también, en el diseño del procedimiento, una mayor clarificación y unificación de las responsabilidades, encomendando éstas a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, sin perjuicio del asesoramiento y evaluación llevados a cabo coordinadamente en el seno de la Comisión Nacional de Evaluación de Medicamentos. Esta solución no hace otra cosa que poner en práctica las previsiones de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, que responden, además, a la necesidad de garantizar la seguridad jurídica de los solicitantes de autorizaciones y a la delimitación neta de responsabilidades, que facilita la publicidad, objetividad y el eventual control judicial de los actos administrativos.

El presente Real Decreto se adopta en desarrollo de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, y tiene carácter de legislación de productos farmacéuticos a los efectos previstos en el artículo 149.1.16.<sup>a</sup> de la Constitución, y adecua la legislación española a las Directivas del Consejo de las Comunidades Europeas 65/65/CEE, de 26 de enero, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y adminis-

trativas sobre especialidades farmacéuticas; 75/318/CEE, de 20 de mayo, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre normas y protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos y clínicos en materia de pruebas de especialidades farmacéuticas; 75/319/CEE, de 20 de mayo, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas; 78/25/CEE, de 12 de diciembre, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros referentes a las materias que pueden añadirse a los medicamentos para su coloración; 78/420/CEE, de 2 de mayo, de modificación de la segunda Directiva 75/319/CEE, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas; 81/464/CEE, de 24 de junio, de modificación de la Directiva 78/25/CEE, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre las materias que pueden añadirse a los medicamentos para su coloración; 83/570/CEE, de 26 de octubre, de modificación de las Directivas 65/65/CEE, 75/318/CEE y 75/319/CEE, relativas a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas; 87/19/CEE, de 22 de diciembre, por la que se modifica la Directiva 75/318/CEE, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre normas y protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos y clínicos en materia de pruebas de especialidades farmacéuticas; 87/21/CEE, de 22 de diciembre, por la que se modifica la Directiva 65/65/CEE, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas; 87/22/CEE, de 22 de diciembre, por la que se aproximan las medidas nacionales relativas a la comercialización de medicamentos de alta tecnología, en particular los obtenidos por biotecnología; 89/341/CEE, de 3 de mayo, por la que se modifican las Directivas 65/65/CEE, 75/318/CEE y 75/319/CEE, relativas a la aproximación de las disposiciones legales y administrativas sobre especialidades farmacéuticas, y 92/26/CEE, de 31 de marzo, relativa a la clasificación para su dispensación de los medicamentos de uso humano, y a la Directiva de la Comisión de las Comunidades Europeas 91/507/CEE, de 19 de julio, por la que se modifica el anexo de la Directiva 75/318/CEE del Consejo, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre normas y protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos y clínicos en materia de pruebas de medicamentos.

En virtud de cuanto antecede, a propuesta del Ministerio de Sanidad y Consumo, oídos los sectores interesados, de acuerdo con el Consejo de Estado y previa deliberación del Consejo de Ministros en su reunión del 21 de mayo de 1993.

DISPONGO:

### Capítulo I

#### Disposiciones generales

##### Artículo 1. Definiciones.

1. A los efectos de este Real Decreto se aplican las definiciones de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento.

2. Se entenderá por:

a) «Procedimiento multiestado», el instaurado por la Comunidad Europea para promover el reconocimiento de las autorizaciones de comercialización de medicamentos, concedidas por un Estado miembro según las estrictas normas de evaluación realizada por el primer Estado.

b) «Procedimiento de concertación», el establecido por la Comunidad Europea aplicable a medicamentos de alta tecnología, en especial los obtenidos por procedimientos biotecnológicos que se incluyen en el anexo I de este Real Decreto.

c) «Comité de Especialidades Farmacéuticas», el órgano establecido por la Comunidad Europea para intervenir en los procedimientos comunitarios de autorización de medicamentos.

#### Artículo 2. *Ambito de aplicación.*

1. Las disposiciones del presente Real Decreto se aplicarán a todas las especialidades farmacéuticas y a aquellos otros medicamentos de uso humano que, sin responder a la definición de especialidad farmacéutica, se fabriquen industrialmente, tanto en lo que se refiere a su autorización, previa evaluación de las condiciones de calidad, seguridad y eficacia, como a su registro y condiciones de dispensación.

2. Los medicamentos para los que se solicite un procedimiento comunitario de autorización se registrarán por lo dispuesto en los artículos 50 al 56.

#### Artículo 3. *Medicamentos de alta tecnología y biotecnología.*

Los medicamentos incluidos en el anexo I de este Real Decreto habrán de someterse al procedimiento de concertación en los términos previstos en el artículo 53. Esto no será aplicable en aquellos casos en que el solicitante se comprometa por escrito a no comercializar en ningún otro país de la Comunidad Europea en los próximos cinco años, ni directamente, ni por un tercero con su consentimiento, un producto que contenga las mismas sustancias medicinales y acredite que no ha sido comercializado en ningún país comunitario en los cinco años precedentes.

#### Artículo 4. *Carácter de la autorización de medicamentos.*

1. Ningún medicamento tendrá la consideración de especialidad farmacéutica, ni, en consecuencia, podrá ser puesto en el mercado como tal, sin la previa autorización sanitaria de la Administración General del Estado e inscripción simultánea en el Registro de Especialidades Farmacéuticas.

2. La autorización de medicamentos de fabricación industrial es condición previa a su comercialización. Se concederá, previa evaluación, por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, atendiendo a los criterios señalados en la Ley 25/1990, 20 de diciembre, del Medicamento, y disposiciones que la desarrollan.

3. Los medicamentos autorizados sólo podrán comercializarse respetando las condiciones concretas establecidas en la resolución administrativa.

4. Toda modificación, transmisión y extinción de las autorizaciones de las especialidades farmacéuticas deberá constar en el Registro de Especialidades Farmacéuticas que, a estos efectos, tendrá, del mismo modo que la inscripción, carácter constitutivo.

#### Artículo 5. *Documentación relativa a pruebas de medicamentos.*

1. Las pruebas y ensayos que se practiquen con la finalidad de solicitar una autorización, habrán de realizarse con arreglo a protocolos bien definidos y sus responsables deberán adoptar las medidas precisas para poder garantizar la adecuada calidad, fiabilidad y reproducibilidad de los resultados. Sobre ellos se fundamentará la atribución de las propiedades al medicamento en la solicitud de autorización.

2. En particular, los expertos que elaboran los informes a los que se refiere el artículo 6 habrán de acreditar especialmente que en el desarrollo de las pruebas se han respetado las buenas prácticas de laboratorio, las buenas prácticas clínicas, y que en la experimentación animal han sido observadas las obligaciones que establece la legislación vigente.

3. En el anexo II de este Real Decreto se incluyen las normas y protocolos analíticos, toxicológicos, farmacológicos y clínicos que deben cumplimentarse en la confección del expediente de registro.

#### Artículo 6. *Intervención de expertos.*

1. De acuerdo con lo establecido en el anexo II, en la preparación de la documentación de registro intervendrán expertos que habrán de elaborar un informe crítico de evaluación sobre los siguientes aspectos de la documentación de registro:

a) Documentación química, farmacéutica y biológica (pruebas analíticas, químicas, fisico-químicas, biológicas o microbiológicas).

b) Documentación toxicológica y farmacológica (pruebas preclínicas).

c) Documentación clínica.

2. Según sus cualificaciones, la función de estos expertos consistirá en:

a) Evaluar los trabajos relacionados con su disciplina (análisis, toxicología, farmacología y ciencias experimentales análogas, ensayos clínicos) y emitir un juicio crítico sobre los resultados obtenidos.

b) Describir las comprobaciones que se hayan realizado, así como dictaminar especialmente:

1.º En el caso del experto en la documentación química, farmacéutica y biológica, si el producto guarda conformidad con la composición declarada, proporcionando para ello todas las justificaciones pertinentes en relación con los métodos de control que utilizará el fabricante.

2.º En el caso del experto en la documentación toxicológica o farmacológica, cuál es la toxicidad del producto y cuáles son sus propiedades farmacológicas comprobadas.

3.º En el caso del experto en la documentación clínica, si ha podido encontrar en las personas tratadas con el producto los efectos correspondientes a los informes aportados por el solicitante; si el producto se tolera bien; qué posología aconseja y cuáles son las eventuales contraindicaciones y efectos secundarios.

c) Justificar el recurso eventual a la documentación bibliográfica en las solicitudes abreviadas.

### Capítulo II

#### Autorización de especialidades farmacéuticas

##### Sección 1.ª *Formato de las solicitudes*

#### Artículo 7. *Solicitud de autorización.*

1. Con objeto de lograr la autorización sanitaria, el solicitante deberá presentar la correspondiente solicitud de inscripción en el Registro de Especialidades Farmacéuticas de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, en los modelos previstos al efecto. Dichos modelos serán acordes con los que se establezcan en la Comunidad Europea y se irán actualizando conforme a los avances científicos y técnicos.

La documentación se presentará, al menos, en la lengua española oficial del Estado.

De acuerdo con las orientaciones de las autoridades sanitarias de los Estados miembros de la Comunidad Europea, la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios determinará, no obstante, lo indicado en el párrafo anterior, la parte o partes de la documentación que pueden presentarse en otro idioma y también determinará la parte o partes de la documentación que pueden presentarse por medio de soportes distintos al papel, así como los sistemas de lectura que sean compatibles.

2. La solicitud habrá de ir acompañada de las siguientes informaciones y documentos que se relacionan a continuación, estructurados de la siguiente forma:

#### Primera parte

##### *Resumen del expediente*

#### A. Datos administrativos.

##### I. Datos referidos al solicitante de la autorización:

1. Nombre o razón social.
2. Domicilio o sede social.
3. Director técnico del solicitante.

##### II. Datos referidos a la especialidad farmacéutica:

1. Denominación de la especialidad farmacéutica.
2. Composición cualitativa y cuantitativa.
3. Forma farmacéutica.
4. Contenido de los envases propuestos.
5. Grupo terapéutico solicitado.
6. Vía de administración.
7. Plazo de caducidad y condiciones de conservación.
8. Condiciones de dispensación.

##### III. Datos referidos a las sustancias medicinales:

1. Nombre o razón social del fabricante.
2. Domicilio o sede social del fabricante.

IV. Datos referidos a la fabricación y control de la especialidad farmacéutica, en los casos especiales en que proceda:

1. Nombre o razón social del laboratorio fabricante.
2. Domicilio o sede social del laboratorio fabricante.
3. Nombre del director técnico.
4. Además:

- a) Nombre o razón social, domicilio o sede social y director técnico de otros fabricantes, si los hubiera.
- b) Nombre o razón social, domicilio o sede social y director técnico del laboratorio importador, si difiere del titular.

V. Datos referidos a la comercialización de la especialidad farmacéutica, en los casos especiales en que proceda:

1. Nombre o razón social del laboratorio que va a comercializar la especialidad (si difiere del titular o del fabricante) y documento acreditativo de su autorización sanitaria.

2. Domicilio o sede social.
3. Nombre del director técnico.

#### VI. Autorizaciones de fabricación:

Documento acreditativo de que el o los fabricantes están autorizados por las autoridades sanitarias del país donde estuviera establecido y, si procede, copia del contrato de fabricación.

VII. Situación del registro de la especialidad farmacéutica en otros países:

1. Certificados de las autorizaciones del medicamento obtenidas en otros países, así como copias de todos los resúmenes de las características del producto

(ficha técnica) aprobados por los Estados miembros de la Comunidad Europea, y aquellas otras pendientes de resolución.

#### B. Resumen de las características del producto.

I. Propuesta de resumen de las características del producto (ficha técnica), según el formato previsto en el anexo III de este Real Decreto.

II. Bocetos o maquetas del embalaje exterior, etiqueta y prospecto, así como copia de las especificaciones de los tipos de envase.

#### C. Informes de experto.

#### Segunda parte

##### *Documentación química, farmacéutica y biológica*

#### Tercera parte

##### *Documentación toxicológica y farmacológica*

#### Cuarta parte

##### *Documentación clínica*

3. La solicitud habrá de estar firmada por el solicitante y avalada con la firma del director técnico del solicitante, que responderá de la autenticidad de la documentación.

4. Se acompañará a la solicitud una declaración en la que se manifieste tener, en cantidad suficiente, muestras de las materias primas, productos intermedios, producto final y material de envasado primario y dosificadores para la realización de un control completo y para la validación de los métodos de control propuestos.

5. Si fueran necesarias comprobaciones analíticas de las sustancias medicinales, excipientes o productos terminados, así como la verificación de cuantos extremos se consideren precisos en la fabricación y control del medicamento, la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios promoverá, a través de los servicios correspondientes, una visita de inspección en la que se precentarán y recogerán, en su caso, las muestras correspondientes, incluidas aquellas necesarias para pruebas contradictorias y dirimentes.

6. Cuando el solicitante desee presentar varias solicitudes de inscripción en el Registro de Especialidades Farmacéuticas, que contengan documentación técnica similar, podrá presentar una solicitud completa y hacer referencia en las restantes a la documentación que fuera idéntica, siempre que la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios lo estime conveniente. Estas referencias sólo podrán efectuarse respecto de la segunda, tercera y cuarta partes de la documentación que se mencionan en el apartado 2 de este artículo.

7. Toda la documentación a la que se refiere este artículo se presentará por duplicado; la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios remitirá uno de los ejemplares al Centro Nacional de Farmacobiología.

#### Artículo 8. *Denominación de la especialidad farmacéutica.*

1. La especialidad farmacéutica habrá de designarse por su nombre. En caso de que existan varias presentaciones y/o varias dosificaciones del mismo medicamento, en la denominación deberá figurar la forma farmacéutica y/o la dosificación (en su caso, lactantes, niños, adultos).

2. La denominación de la especialidad farmacéutica seguirá los criterios establecidos en los artículos 15 y 16 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento.

3. El registro del nombre de una especialidad farmacéutica en la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios no garantiza la explotación exclusiva de la misma. La inscripción deberá cancelarse a petición de parte interesada que acredite su derecho con arreglo a la legislación de propiedad industrial, previo el oportuno procedimiento, en el que, en todo caso, se concederá audiencia al titular de la inscripción.

#### Artículo 9. *Requisitos que ha de reunir el solicitante.*

El solicitante, futuro titular del registro de una especialidad farmacéutica, deberá estar establecido en la Comunidad Europea.

Si tiene su sede en España, habrá de estar inscrito en el Registro Unificado de Laboratorios. Si tiene su sede en otro país de la Comunidad Europea, deberá acreditar que está autorizado. En ambos casos, deberá contar con los medios materiales y personales necesarios para cumplir las obligaciones establecidas en los artículos 34 a 38, será el responsable del cumplimiento de las obligaciones derivadas de la autorización y constará como titular de la misma a los efectos previstos en el artículo 24.

#### Artículo 10. *Contenido de los informes de experto.*

1. Los informes de experto, que forman parte de la documentación de la solicitud, contendrán una evaluación crítica de la calidad del producto y de los estudios realizados en animales y seres humanos y deberán poner de manifiesto todos los datos pertinentes para la evaluación. Deberán estar redactados de modo que puedan comprenderse las propiedades, calidad, especificaciones propuestas y métodos de control, seguridad, eficacia, ventajas e inconvenientes del producto.

2. De los informes se desprenderá en particular:

a) Del informe sobre la documentación química, farmacéutica y biológica, si el medicamento es conforme con la composición declarada, presenta la adecuada calidad, los métodos de control propuestos se ajustan al estado de los conocimientos científicos del momento, la formulación y forma farmacéutica se adecuan a los fines propuestos y el envase es idóneo para la correcta conservación.

b) Del informe sobre la documentación toxicológica y farmacológica, los efectos tóxicos y las propiedades farmacológicas, además de acreditar el cumplimiento de las buenas prácticas de laboratorio y de la legislación vigente sobre experimentación animal.

c) Del informe sobre la documentación clínica, si el medicamento es eficaz y seguro para la indicación o indicaciones propuestas y si la dosificación prevista es la adecuada.

3. A cada uno de estos informes habrán de acompañarse los datos personales del experto, «currículum» académico y profesional, experiencia y relación profesional que existe entre el experto y el solicitante. Los informes irán firmados por los expertos indicando el lugar y fecha de su edición.

4. Al establecer el formato detallado del expediente de solicitud, la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios determinará la estructura y contenido que habrán de tener los informes, junto con tablas orientativas para recoger el resumen de los resultados de los ensayos.

#### Artículo 11. *Solicitudes abreviadas.*

1. Sin perjuicio del derecho relativo a la protección de la propiedad industrial y comercial, el Ministerio de Sanidad y Consumo establecerá las normas apropiadas

para permitir que un solicitante de autorización de un medicamento esencialmente similar a otro ya autorizado, respecto del cual no concurren los requisitos establecidos en el apartado 3 de este artículo pueda, con el consentimiento expreso del titular de la autorización, referir algunas partes de su solicitud al expediente original. El titular del referido expediente original deberá proporcionar al solicitante las partes citadas para que éste pueda asumir la responsabilidad del medicamento.

2. La documentación toxicológica, farmacológica y clínica podrá ser sustituida por bibliografía cuando se trate de sustancias medicinales ya conocidas y suficientemente experimentadas, de forma que su eficacia, seguridad de uso y reacciones adversas sean ya conocidas y consten en la literatura científica.

3. Se admitirá también una solicitud abreviada de todo o parte de la documentación toxicológica, farmacológica y clínica, cuando el solicitante demuestre que el medicamento es esencialmente similar a otro ya autorizado en la Comunidad Europea, conforme a las normas comunitarias, y comercializado en España, siempre que desde la primera autorización comunitaria hayan transcurrido al menos:

- a) Diez años para los medicamentos autorizados por el procedimiento de concertación.
- b) Seis años en los demás casos.

4. No obstante lo establecido en los apartados anteriores, siempre habrá de presentarse la documentación química, farmacéutica y biológica completa y una demostración de que el medicamento que se pretende registrar es intercambiable con el ya autorizado, manteniendo la misma eficacia y seguridad.

5. La Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, de acuerdo con los criterios de la Comunidad Europea, establecerá los requisitos específicos, respecto a la composición, forma farmacéutica, ensayos y demás aspectos que proceda, que debe cumplir el medicamento para que sea considerado esencialmente similar a otro autorizado.

6. El Ministerio de Sanidad y Consumo determinará aquellos productos biológicos que no son susceptibles de autorización mediante solicitudes abreviadas.

#### Artículo 12. *Asociaciones a dosis fijas.*

Las asociaciones de medicamentos habrán de justificarse, conforme establece el artículo 30 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento. Particularmente, en las solicitudes de especialidades nuevas que contengan sustancias conocidas, pero no asociadas todavía con fines terapéuticos, se deberán aportar los resultados de las pruebas toxicológicas, farmacológicas y clínicas relativas a la asociación. Las pruebas relativas a cada componente individual podrán referirse a documentación bibliográfica.

En su conjunto, la documentación presentada habrá de demostrar las ventajas respecto a la utilización aislada de sus componentes.

#### Artículo 13. *Solicitud simplificada carente de documentación referida a la materia prima.*

En las condiciones que establezca el Ministerio de Sanidad y Consumo, podrá autorizarse la presentación de solicitudes en las que los datos relativos al método de fabricación, al control de calidad durante la fabricación y a la validación del proceso de las materias primas se remitan a la documentación presentada directamente por el fabricante de la materia prima. En estos casos el solicitante ha de recibir, al menos, la información necesaria para encontrarse en condiciones de certificar

la conformidad de cada lote con las especificaciones autorizadas.

Las relaciones entre el solicitante y el fabricante de la materia prima constarán por escrito, aplicándose las normas previstas para la fabricación por contrato. El fabricante de la materia prima se comprometerá expresamente a garantizar la homogeneidad de los lotes y a no modificar el proceso de fabricación o las especificaciones sin el consentimiento del solicitante. Dichas modificaciones requerirán autorización de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.

De conformidad con el artículo 14 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, la responsabilidad del fabricante de materias primas no excluye, en ningún caso, la plena responsabilidad del titular de la autorización.

## Sección 2.<sup>a</sup>

### Procedimiento

#### Artículo 14. *Objetivos de la evaluación de medicamentos.*

El procedimiento de evaluación de una solicitud de autorización de un medicamento tiene por objeto:

- Verificar que las materias primas, los productos intermedios y el producto final son conformes a las especificaciones y que los métodos de control utilizados por el fabricante y descritos en el expediente son adecuados.
- Comprobar que el fabricante está en condiciones de llevar a cabo la fabricación y de efectuar los controles según los métodos descritos en el expediente.
- Garantizar la seguridad y eficacia valorando la relación entre beneficio y riesgo.
- Establecer, sobre la base de las pruebas y ensayos realizados, las condiciones en que se han de comercializar, a fin de garantizar un uso seguro y eficaz.

#### Artículo 15. *Garantía de confidencialidad.*

1. La solicitud de autorización, la documentación que se acompañe y los informes de evaluación tendrán carácter confidencial. El deber de guardar secreto obliga a todos los que hayan intervenido en su tramitación y evaluación, incluso a los expertos a los que la Comisión Nacional de Evaluación de Medicamentos solicite asesoramiento y a los laboratorios que colaboren en la realización de comprobaciones.

2. No obstante lo establecido en el apartado anterior, los informes de evaluación podrán ser remitidos por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios a las autoridades sanitarias de los Estados miembros de la Comunidad, siempre que exista causa justificada y se garantice la confidencialidad.

De igual modo se actuará en la cooperación con terceros Estados con los que España tenga suscritos convenios sobre evaluación de medicamentos, con sujeción a los términos establecidos en cada convenio.

3. La confidencialidad no impedirá, sin embargo, la remisión de la información necesaria con fines de inspección que, en todo caso, respetará dicha confidencialidad.

#### Artículo 16. *Plazos para la resolución del procedimiento.*

1. La Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios resolverá concediendo o denegando la autorización sanitaria de la especialidad farmacéutica, dentro del plazo de ciento veinte días desde la presentación de la solicitud.

2. En casos excepcionales, este plazo podrá prorrogarse por un período adicional de noventa días. La prórroga se notificará al interesado antes de la expiración del plazo.

3. El cómputo de los plazos se interrumpirá cuando para la evaluación de la documentación sean necesarias informaciones o pruebas complementarias que deba aportar el solicitante y comenzará a correr de nuevo una vez aportadas las informaciones o pruebas.

Si el solicitante no aportara las pruebas o documentos requeridos en el plazo fijado por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios o, en su defecto, en el plazo de un mes, se advertirá al solicitante que transcurridos tres meses se producirá la caducidad del procedimiento, con archivo de las actuaciones.

## Sección 3.<sup>a</sup>

### Evaluación del expediente

#### Artículo 17. *Admisión a trámite.*

1. A la vista de la documentación exigida en la sección 1.<sup>a</sup>, la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios efectuará su bastateo y la comprobación general de la solicitud.

2. Si la solicitud no cumpliera los requisitos señalados en los artículos de la referida sección o no se hubiesen pagado las tasas legalmente establecidas se requerirá al interesado para que, en un plazo de diez días subsane las faltas o acompañe los documentos preceptivos, con apercibimiento de que, si no lo hiciese, se archivará la solicitud sin más trámite. Este incidente interrumpirá el cómputo de los plazos.

3. A cada solicitud se asignará un número identificativo, consistente en las dos últimas cifras del año en que se presente, seguido de un número correlativo según el orden de recepción en el registro.

#### Artículo 18. *Actuaciones de la Comisión Nacional de Evaluación de Medicamentos durante la instrucción.*

1. Conforme establece el apartado 5 del artículo 21 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, el expediente de solicitud será sometido en su conjunto a la Comisión Nacional de Evaluación de Medicamentos, ante la cual podrá comparecer el interesado en defensa de su solicitud.

Las medidas que acuerde la Comisión Nacional de Evaluación de Medicamentos para emitir su dictamen consultivo, en los términos establecidos en este artículo y en el 21 de este Real Decreto, se tramitarán a través de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.

Dicha Dirección General garantizará la coordinación de todas las actividades de evaluación, impulsará de oficio el procedimiento y adoptará las medidas necesarias para el cumplimiento de los plazos establecidos en el artículo 16.

2. Para el estudio de la documentación, se podrá recabar el asesoramiento de expertos con cualificaciones debidamente reconocidas en el mundo científico y profesional.

3. La Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios podrá someter la especialidad farmacéutica, sus materias primas, productos intermedios y otros componentes, a examen del Centro Nacional de Farmacobiología, que, en caso de carecer de los medios necesarios o no poder cumplir con los plazos establecidos, deberá acudir a otro laboratorio nacional o extranjero.

4. Cuando sea necesario, se someterá la especialidad farmacéutica, las materias primas, los productos intermedios y otros componentes a las comprobaciones

analíticas oportunas, de acuerdo con las previsiones del artículo siguiente. En todo caso, dichas comprobaciones se exigirán cuando se trate de medicamentos nuevos, cuando se necesiten especiales controles o comprobaciones o cuando, a juicio de la Comisión, sea preciso comprobar la capacidad del solicitante de garantizar el cumplimiento de las especificaciones en cada uno de los lotes del producto.

5. Toda la actuación de la Comisión Nacional de Evaluación de Medicamentos se documentará por escrito, conforme establece el artículo 55 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común.

#### Artículo 19. *Comprobaciones analíticas.*

1. En caso de que, conforme a lo previsto en el apartado 5 del artículo 7 de este Real Decreto, fueran requeridas muestras de las materias primas, de los productos intermedios, del producto final y del material de envasado el solicitante las proporcionará en cantidad suficiente, en un plazo que no excederá de quince días, para su evaluación en el Centro Nacional de Farmacobiología, que emitirá dictamen de evaluación en el plazo de dos meses a partir de la recepción de las muestras. Este dictamen se remitirá a la Comisión Nacional de Evaluación de Medicamentos.

2. El Centro Nacional de Farmacobiología, a través de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, podrá encargar la realización de todas o parte de las comprobaciones a un laboratorio nacional o extranjero cuando carezca de medios o no pueda cumplir los plazos.

#### Artículo 20. *Informe de evaluación.*

1. Treinta días antes del cumplimiento del plazo al que se refiere el artículo 16, la Comisión Nacional de Evaluación de Medicamentos elaborará un dictamen y, si procede, un comentario del expediente sobre los resultados de las pruebas químicas, farmacéuticas, biológicas o microbiológicas, de las toxicológicas y farmacológicas y de las clínicas y trasladará todo lo actuado a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.

2. El dictamen de evaluación habrá de mantenerse actualizado.

#### Artículo 21. *Audiencia.*

1. Elaborado el dictamen de evaluación, la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios dará vista de lo actuado al solicitante, concediéndole un plazo no inferior a diez días ni superior a quince para que alegue y presente los documentos y justificaciones que estime pertinentes.

2. En sus alegaciones el interesado podrá solicitar una nueva revisión del expediente por parte de la Comisión Nacional de Evaluación de Medicamentos, aportando las informaciones complementarias que considere relevantes.

Asimismo, el solicitante podrá solicitar la presentación de alegaciones orales ante la Comisión Nacional de Evaluación de Medicamentos. Esta comunicará al solicitante la fecha en que deberá comparecer.

3. La Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios podrá acordar la realización de pruebas adicionales o la modificación de algunas de las especificaciones de la documentación química, farmacéutica y biológica, así como de las condiciones de comercialización propuestas por el solicitante. Este trámite producirá los efectos previstos en el apartado 3 del artículo 16 hasta que se haya cumplimentado.

4. A petición del solicitante se podrá acordar la realización de un análisis contradictorio, cuando los motivos del informe desfavorable se fundamenten, total o parcialmente, en los resultados de los análisis practicados conforme al artículo 19. El análisis contradictorio se realizará en el Centro Nacional de Farmacobiología o en el laboratorio que hubiese practicado los primeros análisis, siguiendo las instrucciones del técnico que el solicitante designe, en presencia del responsable de la evaluación analítica, en la fecha que determine el Director del Centro Nacional de Farmacobiología o del laboratorio de que se trate.

Si continúa la disconformidad, la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios designará un perito que practique un nuevo análisis, el cual se llevará a efecto en presencia de todos los técnicos que hayan intervenido con anterioridad.

Para garantía de los interesados, y para facilitar la realización de los análisis contradictorios, el Centro Nacional de Farmacología o el designado al efecto conservará, durante tres meses, ejemplares suficientes de producto.

La realización de este incidente interrumpirá el cómputo de los plazos.

5. La Comisión Nacional de Evaluación de Medicamentos emitirá dictamen definitivo de evaluación en el plazo de veinte días, a contar desde la presentación de las alegaciones.

#### Artículo 22. *Resolución del procedimiento.*

1. Transcurrido el plazo a que se refiere el artículo anterior sin que el solicitante presente escrito alguno o formule alegaciones, se formulará, sin más trámite, propuesta de resolución.

2. Fuera del caso previsto en el apartado anterior, la propuesta de resolución se formulará en los diez días siguientes a la recepción del dictamen definitivo de evaluación a que se refiere el artículo anterior.

3. A la vista de la propuesta a que se refieren los apartados anteriores, la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios adoptará la resolución que proceda. Contra dicha resolución podrá interponerse recurso ordinario en el plazo de un mes, de conformidad con lo establecido en el artículo 114 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común.

4. Si la resolución concediera la autorización sanitaria, el solicitante presentará, si procede, su solicitud de fijación de precios y comenzará la tramitación del procedimiento conforme a lo previsto en el Real Decreto 271/1990, de 23 de febrero, sobre reorganización de la intervención de precios de los medicamentos de uso humano, finalizado el cual se efectuarán, en su caso, los trámites previstos en el Real Decreto 83/1993, de 22 de enero, por el que se regula la selección de los medicamentos a efectos de su financiación por el Sistema Nacional de Salud.

#### Sección 4.<sup>a</sup>

##### *Contenidos y efectos de la resolución*

#### Artículo 23. *Condiciones de la autorización sanitaria.*

La resolución a la que se refiere el artículo anterior determinará las condiciones sanitarias de comercialización de una especialidad farmacéutica que vendrán establecidas por:

a) Condiciones de dispensación conforme a lo establecido en el artículo 29.

- b) Ficha técnica aprobada, que constituye la información esencial de la especialidad.
- c) Prospecto y etiquetado.
- d) Contenido del envase, adecuado a las indicaciones y duración del tratamiento previsto.
- e) Condiciones especiales de distribución, si procede.
- f) Número definitivo de registro.

**Artículo 24. Contenido de la autorización de comercialización.**

1. En el documento de autorización deberán figurar, al menos, los siguientes datos:

- a) Denominación de la especialidad.
- b) Número de registro.
- c) Composición cuantitativa y cualitativa completa.
- d) Forma farmacéutica.
- e) Grupo terapéutico.
- f) Formatos autorizados con sus respectivos Códigos Nacionales.
- g) En su caso, precios autorizados.
- h) Inclusión y modalidad, en su caso, o exclusión de la prestación farmacéutica de la Seguridad Social, con cargo a ésta o a fondos estatales afectos a la sanidad, conforme a lo establecido en el artículo 94 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, y disposiciones que lo desarrollan.
- i) Condiciones de conservación y caducidad.
- j) Condiciones de dispensación.
- k) Nombre y dirección del titular de la autorización.
- l) Nombre y dirección del fabricante, en su caso.
- m) Nombre y dirección del comercializador, en su caso.

2. A esta autorización habrá que acompañar preceptivamente los textos y demás características de la ficha técnica, prospecto y etiquetado.

3. Simultáneamente a la autorización de la especialidad, se inscribirá en el Registro de Especialidades Farmacéuticas con el número definitivo.

4. Cada número de registro se referirá únicamente a una composición, una forma farmacéutica, una dosis por unidad de administración y una presentación para la venta. Si existieran en un mismo registro varios formatos o tamaños de envase autorizados, a cada uno se le asignará un Código Nacional.

En el caso de una especialidad que deba administrarse con un aplicador exclusivo que permite ser utilizado repetidas veces, podrá admitirse en el mismo registro una presentación con aplicador y otra sin él, asignando un Código Nacional a cada una de las presentaciones.

**Artículo 25. Denegación de la autorización.**

La resolución que deniegue la autorización de una especialidad farmacéutica habrá de fundarse en alguna de las causas establecidas en el artículo 23 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, debiendo informarse al interesado de los recursos y de los plazos para interponerlos.

**Artículo 26. Conservación del expediente.**

El titular de la autorización de una especialidad farmacéutica deberá mantener actualizado el expediente aportado para obtener aquélla, incorporando al mismo cuantos datos, informes o modificaciones tecnológicas impongan los avances de la ciencia y los procedimientos de correcta fabricación y control.

**Artículo 27. Publicación.**

Las autorizaciones de especialidades farmacéuticas se publicarán trimestralmente y a efectos informativos en el «Boletín Oficial del Estado», recogiendo el número de registro, el nombre de la especialidad, la composición en sustancias medicinales, el nombre del titular de la autorización las condiciones de prescripción y dispensación y, en su caso, el precio autorizado.

**Artículo 28. Responsabilidad.**

La autorización de una especialidad farmacéutica se concede sin perjuicio de la responsabilidad civil o penal del fabricante y, en su caso, del titular de la autorización de comercialización.

**Artículo 29. Condiciones de dispensación.**

1. Como norma general, los medicamentos sólo se dispensarán con receta. En particular, se autorizarán con receta médica aquellos medicamentos en los que concurran alguna de las causas siguientes, según la evaluación de la documentación que acompaña a la solicitud:

- a) Que revistan peligro directo o indirecto para la salud en las condiciones normales de empleo, si se utilizan sin control médico.
- b) Que se utilicen frecuentemente, y de forma muy considerable, en condiciones anormales de utilización y ello pueda suponer, directa o indirectamente, un peligro para la salud.
- c) Que contengan sustancias o preparados de dichas sustancias cuya actividad y/o efectos secundarios no se conocen con detalle.
- d) Que se administren por vía parenteral, salvo casos excepcionales.

2. Dentro de las especialidades farmacéuticas, cuya dispensación requiere prescripción facultativa, existirán las siguientes subcategorías:

- a) Dispensable con receta ordinaria.
- b) Dispensable con receta para tratamientos de larga duración.
- c) Sujetas a condiciones especiales de prescripción.
- d) Sujetas a condiciones restringidas de prescripción y/o dispensación reservada a determinados medios especializados.

3. Se incluirán en el grupo de medicamentos sometidos a condiciones especiales de prescripción aquellos que:

- a) Contengan, en dosis no liberadas, una sustancia estupefaciente o psicotrópica.
- b) Puedan ser objeto, en caso de utilización anormal, de riesgo considerable de abuso medicamentoso, puedan provocar toxicodependencia o ser desviados para usos ilegales.
- c) Contengan alguna sustancia que, por su novedad o propiedades, pueda ser incluida en este grupo preventivamente.

4. Se autorizarán con condiciones restringidas de prescripción y/o dispensación aquellas especialidades farmacéuticas que:

- a) Por sus propiedades farmacológicas, su novedad o interés para la salud pública puedan quedar reservadas a tratamientos que se prestan en el medio hospitalario.
- b) Se empleen en el tratamiento de patologías que se deben diagnosticar en un medio hospitalario o institución con medios adecuados de diagnóstico, aunque

su administración y seguimiento puedan realizarse fuera del hospital o de la institución.

c) Se destinen a pacientes ambulatorios, pero su empleo pueda producir efectos adversos muy graves, lo cual requiere, en su caso, la prescripción por un médico especialista y una vigilancia especial durante el tratamiento.

5. Las decisiones de incluir un medicamento dentro de las categorías de prescripción con condiciones especiales o restringidas habrá de fundamentarse en alguna de las causas enumeradas en este artículo.

6. No obstante lo establecido en el apartado 1, podrán autorizarse especialidades que no requieren prescripción facultativa en los casos que establece el artículo 31 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento.

En particular, la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, podrá establecer excepciones a la aplicación de los apartados anteriores, teniendo en cuenta la dosis máxima única o la dosis máxima diaria, la dosificación, la forma farmacéutica, determinados envases y otras condiciones de utilización que garanticen el uso adecuado del medicamento.

#### Artículo 30. *Autorizaciones sometidas a condiciones especiales.*

En la autorización se podrán imponer las siguientes condiciones:

a) Exigir para los envases determinadas medidas de seguridad que prevengan la producción de accidentes, especialmente en relación con la infancia y personas con capacidad disminuida.

b) Limitar la vigencia de la autorización por un período de tiempo determinado y revisable en función de los resultados que se obtengan con la utilización del medicamento valorado tras oportunos estudios.

c) Realizar nuevos estudios analíticos, toxicológicos farmacológicos o clínicos e informar de los resultados cuando el medicamento se haya autorizado por motivos de interés público, a pesar de necesitar una evaluación más completa.

d) Cuando concurren motivos de salud pública, el Ministerio de Sanidad y Consumo podrá someter a autorización previa cada lote de fabricación de medicamentos inmunológicos y de productos biológicos, en particular de aquéllos fabricados con nuevas tecnologías, tecnologías modificadas o que presenten un carácter de novedad para un fabricante determinado, así como exigir, antes de su puesta en circulación, la presentación de muestras de cada lote de medicamentos hemoderivados.

Los referidos controles se considerarán realizados, cuando ante el Ministerio de Sanidad y Consumo se acredite documentalmente que el lote ha sido conformado por la autoridad competente de otro Estado miembro de la Comunidad Europea.

#### Artículo 31. *Alteración del régimen de autorización.*

Las condiciones de la autorización de una especialidad farmacéutica podrán ser modificadas en los términos establecidos en el artículo 25 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento.

Estas resoluciones se acordarán previo dictamen de la Comisión Nacional de Evaluación de Medicamentos, una vez instruido el procedimiento con audiencia del interesado. Contra las resoluciones de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, podrá interponerse recurso ordinario en el plazo de un mes de conformidad con lo establecido en el artículo 114 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico

de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común.

#### Artículo 32. *Validez temporal.*

1. La autorización de las especialidades farmacéuticas tendrá una validez de cinco años, revalidable por iguales períodos, previa petición del interesado al menos tres meses antes del vencimiento.

La revalidación de la autorización comportará, en su caso, la reevaluación del expediente, actualizado conforme al avance del estado técnico y científico.

2. El incumplimiento de la revalidación en el plazo previsto dará lugar a la extinción de la autorización, previa instrucción del oportuno procedimiento con audiencia del interesado.

#### Artículo 33. *Convalidación anual de la intención de comercialización.*

1. No obstante lo establecido en el artículo anterior, la autorización deberá ser convalidada todos los años previa solicitud de su titular en cualquier día del mes de noviembre, mediante escrito dirigido a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, que contenga una declaración simple de intención de comercialización.

La declaración a la que se refiere este artículo incluye el compromiso formal de mantener las especialidades en el mercado.

La Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios acusará recibo, con lo que quedará convalidada para el año siguiente, sin perjuicio de lo dispuesto en el artículo 39.

2. La declaración podrá presentarse también mediante personación del interesado en la dependencia correspondiente de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, que recogerá testimonio de dicha voluntad, del que se dará copia al interesado.

3. El incumplimiento de este trámite de declaración dará lugar a la extinción de la autorización previa instrucción del correspondiente procedimiento con audiencia del interesado.

### Capítulo III

#### Obligaciones del titular de la autorización

#### Artículo 34. *Obligación de observar las condiciones de la autorización.*

1. El titular de una autorización de una especialidad farmacéutica está obligado a observar en la comercialización, además de las obligaciones generales que señala la legislación vigente, las condiciones en las que se concedió la autorización de comercialización.

2. Cualquier modificación de las condiciones de la autorización establecidas en los artículos 23 y 24, así como la de los procedimientos de fabricación y los controles no podrán realizarse sin autorización.

#### Artículo 35. *Obligación de respetar la continuidad en el servicio.*

1. Los titulares de la autorización adoptarán las medidas necesarias para que la especialidad sea comercializada en el curso del año que sigue a su autorización y habrán de comunicar a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios la fecha prevista para la fabricación del primer lote comercial, así como su puesta en el mercado, a fin de que quede constancia en el expediente de registro y pueda verificarse la realización de los controles sobre el producto acabado, de acuerdo

con los métodos descritos en la documentación del registro.

2. La fecha prevista para la puesta en el mercado de la especialidad será asimismo comunicada por el titular de la autorización a las Comunidades Autónomas, las cuales informarán a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios de la efectiva comercialización de la misma.

3. Si la comercialización de la especialidad no se realizara en el plazo previsto en el apartado anterior, la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, previa instrucción del procedimiento con audiencia del interesado, podrá proceder a la anulación del registro.

**Artículo 36. Obligación de actualizar el expediente y el procedimiento de fabricación.**

1. Conforme establece el artículo 26, el titular de una autorización deberá actualizar el expediente con arreglo al estado de la ciencia y de la técnica.

2. En particular, el titular de la autorización deberá tener en cuenta, con relación a los métodos de control, los avances de la técnica y el progreso de la ciencia e introducir las modificaciones necesarias para que la especialidad sea controlada según métodos científicos generalmente aceptados. Estas modificaciones habrán de ser aprobadas por el Ministerio de Sanidad y Consumo.

3. La no actualización del expediente podrá ser causa de suspensión o revocación de la autorización, previa instrucción del procedimiento con audiencia del interesado.

**Artículo 37. Obligación de promover el uso racional del medicamento e informar de las reacciones adversas.**

1. El titular de la autorización está obligado a difundir entre los profesionales sanitarios, como mínimo, la ficha técnica de la especialidad, junto con las informaciones que establece el apartado 5 del artículo 19 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento. Además deberá enviar la ficha técnica a la Comunidad Autónoma correspondiente.

2. El titular de la autorización mantendrá debidamente registradas las reacciones adversas que le sean comunicadas. Este registro estará a disposición de las autoridades inspectoras.

3. El titular de la autorización notificará sin demora al Ministerio de Sanidad y Consumo y a la Comunidad Autónoma correspondiente, toda reacción adversa no prevista en el expediente y, en caso necesario, propondrá las modificaciones oportunas en la ficha técnica, etiquetado y prospecto.

**Artículo 38. Obligación de informar de la retirada de lotes del mercado.**

El titular de la autorización de un medicamento deberá comunicar a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, a las Comunidades Autónomas y a las autoridades de todos los países donde se haya distribuido, con la rapidez adecuada a cada caso y exponiendo los motivos, toda acción emprendida para retirar un lote del mercado.

**Capítulo IV**

**Procedimiento para la suspensión y revocación de la autorización**

**Artículo 39. Causas de suspensión y revocación. Medidas preventivas.**

1. La Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios podrá acordar la suspensión o revocación de

la autorización de una especialidad farmacéutica, por las causas previstas en el artículo 26 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento. La resolución se dictará en el plazo máximo de noventa días, previa instrucción del oportuno procedimiento, con audiencia al interesado. Contra dicha resolución podrá interponerse recurso ordinario en el plazo de un mes, de conformidad con lo establecido en el artículo 114 de la Ley de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común.

2. Podrá imponerse la suspensión temporal por tiempo no superior a un año en los casos c), d), f) y h) del artículo 26 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento. La suspensión será levantada una vez hayan sido corregidos los defectos que la motivaron, previa visita de inspección.

3. También procederá la suspensión preventiva, hasta que se resuelva el procedimiento de suspensión o revocación, cuando esta medida se fundamente en motivos de salud pública. Se impondrá mediante resolución motivada incluso inmediatamente antes de la incoación del procedimiento. En estos casos, el interesado habrá de retirar del mercado el producto a su costa, sin perjuicio de una actuación de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios cuando la urgencia del caso lo requiera. Los gastos que ocasionen estas medidas correrán a cargo del interesado.

4. Con independencia de los procedimientos de suspensión o revocación, la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios puede prohibir la comercialización de los lotes de una especialidad que incumplan las normas vigentes.

**Artículo 40. Procedimiento.**

1. En el procedimiento de suspensión o revocación se seguirán los trámites previstos para el registro de especialidades farmacéuticas, salvo que, con carácter previo al informe de la Comisión Nacional de Evaluación de Medicamentos, el Centro Nacional de Farmacobiología o la Comisión Nacional de Farmacovigilancia hayan de emitir dictamen consultivo, según lo establecido en el apartado primero del artículo 27 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento.

2. Los procedimientos de suspensión o revocación son compatibles con los sancionadores cuando en la causa de suspensión o revocación concurren conductas tipificadas en la Ley.

3. La suspensión o revocación de medicamentos autorizados por el procedimiento de concertación se acordará previo dictamen del Comité de Especialidades Farmacéuticas, conforme a lo establecido en el apartado 3 del artículo 51.

4. Las resoluciones de suspensión y revocación que se adopten se publicarán en el «Boletín Oficial del Estado», serán notificadas al Comité de Especialidades Farmacéuticas y, en lo que pueda afectar a la salud pública de terceros países, se pondrán en conocimiento de la Organización Mundial de la Salud.

**Capítulo V**

**Modificaciones y suspensiones voluntarias en el Registro**

**Sección 1.ª**

**Modificaciones del titular y el fabricante**

**Artículo 41. Transmisión y modificación del fabricante.**

1. Están sometidos a autorización por parte de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios:

a) Las transferencias o transmisiones de especialidades farmacéuticas registradas.

b) Todo cambio en el fabricante o fabricantes de la especialidad farmacéutica autorizada, aunque no cambie el titular de la autorización.

2. La concesión del cambio en el titular de la autorización, sin que se produzcan modificaciones en el fabricante, exigirá en el adquirente, además de los requisitos establecidos en el artículo siguiente, reunir las condiciones establecidas en el artículo 9 y contar con los medios personales y materiales necesarios para cumplir las obligaciones recogidas en los artículos 34 a 38.

3. Los cambios que hayan de introducirse en las condiciones de la autorización de la especialidad farmacéutica, a causa de la transferencia o cambio de fabricante, se regirán por lo establecido en la sección segunda de este capítulo.

4. Las modificaciones a las que se refiere esta sección, que se pretendan introducir durante la tramitación del procedimiento de autorización de un medicamento, se regirán por los criterios de esta sección y motivarán una tramitación incidental, que interrumpirá los plazos establecidos en el artículo 16.

La resolución que deniegue los cambios solicitados, por considerar que, en el nuevo adquirente no concurren las condiciones legales del titular o fabricante de la especialidad, paralizará la tramitación del procedimiento de autorización sanitaria. Dentro de los tres meses siguientes a esta notificación, el solicitante podrá renunciar a las modificaciones solicitadas, con lo que seguirá adelante la tramitación del procedimiento de autorización.

Transcurridos tres meses sin la comunicación de la renuncia, se producirá la caducidad del procedimiento con archivo de las actuaciones.

#### Artículo 42. *Requisitos de la solicitud y procedimiento.*

1. Las solicitudes de modificación del titular o del solicitante de una autorización de comercialización incluirán las informaciones previstas en los párrafos I y II del apartado A y en los párrafos I y II del apartado B del artículo 7.2 de este Real Decreto y, además:

- a) Documento de la autorización, en su caso, objeto de la transferencia.
- b) Documento público en el que se fundamenta la transferencia.
- c) Declaración del adquirente de obligarse a cumplir las condiciones a que está sometida la autorización incluyendo las de respetar los métodos de fabricación y control.
- d) En caso de que el fabricante difiera del adquirente, contrato de fabricación por terceros.

2. En los casos de concentración o fusión entre varios laboratorios, los interesados podrán presentar la solicitud de transferencia antes de que se haya consumado la concentración, acompañando el acuerdo adoptado. En estos casos la autorización se concederá bajo la condición suspensiva de la realización definitiva del acuerdo, que habrá de comunicarse a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios y a la Comunidad Autónoma correspondiente.

3. Las solicitudes de modificación del fabricante incluirán las informaciones de los párrafos III y IV del apartado A del artículo 7.2 y, además:

- a) Documentación acreditativa de las autoridades sanitarias de que el fabricante está autorizado para realizar la actividad que se solicita y de que dispone de los medios apropiados para ello.
- b) En su caso, contrato de fabricación por terceros.
- c) Informaciones de la segunda parte del apartado 2 del artículo 7. No será necesario presentar esta información si se acredita documentalmente que el fabri-

cante dispone de la información actualizada presentada para el registro de la especialidad farmacéutica.

d) Informe de los controles efectuados por el fabricante para asegurar el cumplimiento de los métodos de control y garantizar que el medicamento fabricado cumple con las especificaciones autorizadas.

4. Los cambios de titular y fabricante se solicitarán aportando los datos recogidos en los apartados anteriores.

5. Se podrán dictar normas adicionales acerca del formato que han de tener las solicitudes de transferencia. La autorización se concederá previa visita de inspección, si procede, con audiencia de los interesados.

#### Artículo 43. *Obligación de garantizar la continuidad en el servicio.*

Cuando, como consecuencia de una transferencia o cambio del fabricante, se suspenda la comercialización, el nuevo titular de la autorización adoptará las medidas necesarias para cumplir lo previsto en el artículo 35 de este Real Decreto.

### Sección 2.<sup>a</sup>

#### *Modificaciones en la especialidad farmacéutica*

#### Artículo 44. *Modificaciones incluidas en esta sección.*

Están sujetos a autorización por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, por los procedimientos previstos en los artículos 45 y 46, las siguientes modificaciones en el expediente de Registro de las Especialidades Farmacéuticas ya autorizadas:

1. Modificaciones de las sustancias activas. Las solicitudes que se realicen bajo este epígrafe se referirán a la supresión o sustitución de sustancias medicinales y/o a modificaciones en el proceso de producción que puedan influir en las características de las sustancias activas presentes en la especialidad, siempre que supongan una mejora terapéutica.

2. Modificación de las indicaciones terapéuticas.

3. Modificación de la información sustancial de la ficha técnica.

Las solicitudes que se realicen bajo este epígrafe se referirán a las que, para su aprobación, requieran evaluación de trabajos científicos, tales como: modificación de pautas posológicas o formas de aplicación de la especialidad, cambios en los apartados de contraindicaciones, efectos adversos, precauciones, entre otros.

4. Modificación en la dosificación de la especialidad.

Las solicitudes que se realicen bajo este epígrafe se referirán a ajustes en la dosificación de la especialidad motivados por la evolución racional hacia concentraciones más eficaces o más seguras, como consecuencia del mayor conocimiento del medicamento y, eventualmente, resultados de farmacovigilancia.

5. Modificación de la forma farmacéutica.

Las solicitudes que se realicen bajo este epígrafe se referirán a modificaciones de la forma farmacéutica dentro de la misma vía, motivadas por una mejora de las condiciones de administración o de la estabilidad.

6. Modificación no sustancial de la información de la ficha técnica.

7. Modificación de los excipientes.

8. Modificación de los materiales de envasado y acondicionamiento.

Las solicitudes que se realicen bajo este epígrafe se referirán a cambios en el material de acondicionamiento con trascendencia analítica, que afecten a instrumentos

de dosificación o materiales empleados en la fabricación de los envases.

#### 9. Modificación de los formatos autorizados.

Las solicitudes que se realicen bajo este epígrafe se referirán a la concesión de nuevos formatos o a la supresión de los ya autorizados.

#### 10. Modificación del proceso de fabricación o control.

Las solicitudes que se realicen bajo este epígrafe incluirán los cambios en los métodos de fabricación o control previstos en la documentación química, farmacéutica, biológica y microbiológica, originados por los avances de la técnica y el progreso de la ciencia, así como la introducción de las modificaciones necesarias para que la especialidad farmacéutica sea controlada según métodos científicos generalmente aceptados.

#### 11. Modificaciones en la información del etiquetado y del prospecto.

### Artículo 45. Procedimiento ordinario.

1. Requerirá autorización por el procedimiento ordinario de registro y, por tanto, dictamen de la Comisión Nacional de Evaluación de Medicamentos cualquier modificación de una especialidad farmacéutica, ya registrada, que afecte a:

- Las sustancias medicinales.
- La indicación terapéutica.
- La información sustancial de la ficha técnica.
- La dosificación.
- La forma farmacéutica.
- Los excipientes.

y cualquier otra modificación que pueda afectar a la biodisponibilidad de una especialidad farmacéutica ya registrada.

2. Los cambios en los excipientes, que no modifiquen la biodisponibilidad del producto, se autorizarán, según lo previsto en el artículo siguiente, por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, que podrá solicitar, cuando sea necesario, los asesoramientos oportunos.

3. Los cambios a que se refieren los apartados anteriores se solicitarán según el formato previsto para la solicitud de registro, aunque sólo habrán de aportar las modificaciones introducidas junto con los informes de experto que evalúen la conveniencia de estos cambios.

### Artículo 46. Procedimiento abreviado.

1. Las modificaciones del registro que se limiten a las informaciones no sustanciales de la ficha técnica, al etiquetado o al prospecto, y cualquier otra no incluida en el artículo anterior, se solicitarán por escrito motivado en el que se justificarán las causas de los cambios que pretenden introducirse, acompañando, en su caso, los datos o informaciones que actualicen el expediente.

2. La Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios resolverá después de solicitar, cuando sea necesario, los asesoramientos oportunos.

La resolución se adoptará en un plazo máximo de noventa días a partir de la presentación de la solicitud. Contra dicha resolución podrá interponerse recurso ordinario en el plazo de un mes, de conformidad con lo establecido en el artículo 114 de la Ley de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común.

### Sección 3.ª

#### Suspensiones voluntarias de la comercialización

### Artículo 47. Suspensión temporal.

Además del caso previsto en el artículo 39, se podrán autorizar suspensiones temporales de la comercializa-

ción de una especialidad farmacéutica, cuando el titular de la autorización justifique su solicitud en motivos tecnológicos, científicos, o cualesquiera otros proporcionados, siempre que no produzcan lagunas terapéuticas.

## Capítulo VI

### Evaluación, autorización y registro de otros medicamentos de fabricación industrial de uso humano

#### Artículo 48. Envase clínico.

1. La Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios podrá autorizar que en determinados casos las especialidades farmacéuticas puedan ser acondicionadas en envase clínico que contenga un número de unidades notablemente superior al autorizado para su venta al público.

2. La Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios establecerá:

a) Los medicamentos susceptibles de envase clínico.

b) El número de unidades de contenido de los envases clínicos según la forma farmacéutica adoptada para su administración.

3. Además de las menciones exigidas por los reglamentos sobre etiquetado, tendrá que figurar en caracteres claramente visibles: «prohibida su venta al detalle».

4. En ningún caso los envases clínicos podrán comercializarse como medicamentos prefabricados.

#### Artículo 49. Alérgenos.

1. Los alérgenos empleados en la elaboración de vacunas antialérgicas habrán de evaluarse, autorizarse y registrarse adecuando lo previsto en los capítulos anteriores a sus características particulares.

2. La preparación y las garantías de identificación e información se regirán por lo dispuesto en el artículo 8 del Real Decreto 288/1991, de 8 de marzo, por el que se regulan los medicamentos inmunológicos de uso humano.

3. El Ministerio de Sanidad y Consumo aprobará las disposiciones particulares sobre las condiciones de registro de los alérgenos.

## Capítulo VII

### Procedimientos comunitarios. Cooperación con los Estados miembros de la Comunidad Europea

#### Artículo 50. Mutuo reconocimiento de autorizaciones españolas en el procedimiento multiestado.

Cuando el titular de una autorización de una especialidad obtenida en España desee ampliar dicha autorización al menos a dos Estados miembros de la Comunidad Europea, informará a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios y le transmitirá las actualizaciones del expediente original que pretenda presentar acompañadas de los preceptivos informes de experto, indicando los países en los que se pretende produzca efectos la solicitud multiestado. La Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios remitirá copia del informe de evaluación actualizado a los Estados miembros destinatarios de la solicitud.

En caso de oposición, la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios remitirá copia del informe de evaluación al Comité de Especialidades Farmacéuticas.

**Artículo 51. España como Estado destinatario en una solicitud de mutuo reconocimiento por el procedimiento multiestado.**

1. Cuando España sea destinataria de una solicitud de mutuo reconocimiento por el procedimiento multiestado, la Comisión Nacional de Evaluación de Medicamentos emitirá su informe teniendo debidamente en cuenta el informe de evaluación, actualizado, emitido por el Estado autorizante.

2. Si existieran motivos para no conceder la autorización, una vez agotados los medios ordinarios de cooperación con el primer autorizante, la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios presentará las objeciones motivadas al Comité de Especialidades Farmacéuticas.

3. Recibido el dictamen del Comité de Especialidades Farmacéuticas, sin más trámite que la audiencia al interesado, se formulará propuesta de resolución que será adoptada por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios en el plazo de sesenta días desde la recepción del dictamen. Esta resolución habrá de ser notificada al Comité de Especialidades Farmacéuticas.

**Artículo 52. Participación en el procedimiento de concertación.**

Quando el Estado español sea destinatario de un procedimiento de concertación y no actúe como ponente, resolverá, una vez emitido el informe del Comité de Especialidades Farmacéuticas, de acuerdo con la forma prevista en el apartado 3 del artículo anterior, siendo en este caso el plazo de treinta días a partir de la recepción del dictamen.

**Artículo 53. Participación del Estado español como ponente en el procedimiento de concertación.**

1. Cuando la solicitud de autorización se refiera a un medicamento de los incluidos en la lista A del anexo I, y el Estado español actúe como ponente, la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios se asegurará de que el interesado remite al Comité de Especialidades Farmacéuticas copia del expediente completo y actualizado de la solicitud de autorización, y a los miembros del Comité un resumen del expediente que incluya el resumen de las características del producto y los informes de experto.

Durante la evaluación se seguirá el procedimiento ordinario, pero se realizará en cooperación con aquellos Estados miembros que hayan sido designados como componentes, emitiendo en colaboración con ellos el informe de evaluación, que se notificará al resto de los países destinatarios.

La Comisión Nacional de Evaluación de Medicamentos pondrá los medios adecuados para aprobar su informe de modo que el Comité de Especialidades Farmacéuticas pueda emitir su dictamen treinta días antes de que expire el plazo al que se refiere el artículo 16.

2. Emitido el dictamen del Comité de Especialidades Farmacéuticas se seguirán los trámites establecidos en el apartado 3 del artículo 51, siendo en este caso el plazo de treinta días a partir de la recepción del dictamen.

**Artículo 54. Notificación al Comité de Especialidades Farmacéuticas.**

Quando la solicitud no se someta al procedimiento de concertación por el motivo al que alude el artículo 3, la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios notificará al Comité de Especialidades Farmacéuticas la solicitud presentada conforme a lo establecido en el apartado 2 del artículo 7, junto con la propuesta de ficha técnica.

El titular de una autorización concedida según este artículo informará a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios de cualquier solicitud que presente dentro de los cinco años siguientes, directamente o con su consentimiento, en cualquier otro Estado miembro de la Comunidad Europea, siempre que tenga por objeto un producto que contenga la misma sustancia medicinal obtenida por medio del mismo procedimiento de síntesis y se someterá el asunto al Comité de Especialidades Farmacéuticas para que emita el correspondiente dictamen.

**Artículo 55. Procedimiento de concertación para los medicamentos de alta tecnología.**

1. Cuando, a petición del interesado, la Comisión Nacional de Evaluación de Medicamentos considere que la especialidad se encuentra incluida en la lista B del anexo I de este Real Decreto, someterá la cuestión al Comité de Especialidades Farmacéuticas a través de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. En caso de que el Comité de Especialidades Farmacéuticas considere que la solicitud no está incluida dentro del ámbito del procedimiento de concertación, se seguirán los trámites previstos en los artículos 17 y siguientes.

2. La consulta al Comité de Especialidades Farmacéuticas interrumpirá el cómputo del plazo, que no se reanudará hasta que se haya recibido opinión de dicho Comité.

3. Cuando el Comité de Especialidades Farmacéuticas admita la solicitud al procedimiento de concertación y una vez emitido su dictamen, se procederá conforme al apartado 3 del artículo 51, siendo en este caso el plazo de treinta días a partir de la recepción del dictamen.

**Artículo 56. Suspensión o retirada de la autorización de medicamentos autorizados por el procedimiento de concertación.**

Antes de acordar la retirada o suspensión de un medicamento autorizado conforme al procedimiento de concertación, será preciso solicitar dictamen al Comité de Especialidades Farmacéuticas.

No obstante lo establecido en el párrafo anterior, en casos de urgencia, la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios podrá acordar la suspensión preventiva de la autorización hasta que se haya resuelto lo conveniente, una vez recibido el dictamen del Comité de Especialidades Farmacéuticas.

**Artículo 57. Solicitudes de interés comunitario.**

Quando la Comisión Nacional de Evaluación de Medicamentos considere que una solicitud de autorización es de interés comunitario, someterá la cuestión al Comité de Especialidades Farmacéuticas, a través de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Recibido el dictamen del Comité, se procederá conforme establece el apartado 3 del artículo 51.

**Artículo 58. Mutuo reconocimiento de las evaluaciones.**

1. Se reconoce validez a la evaluación de especialidades farmacéuticas practicada conforme a las normas comunitarias.

2. Cuando un solicitante presente una solicitud para el procedimiento de autorización nacional de una especialidad farmacéutica ya autorizada en otro Estado miembro de la Comunidad Europea, se podrá solicitar del Estado que concedió la primera autorización el informe de evaluación actualizado. Esta solicitud interrumpirá el plazo de la tramitación hasta que se reciba el citado informe.

3. Una vez hechas las comprobaciones que se consideren necesarias, la Comisión Nacional de Evaluación

de Medicamentos emitirá informe reconociendo validez a la evaluación practicada por el primer Estado miembro.

4. Si la Comisión Nacional de Evaluación de Medicamentos considerara que existen motivos que impiden el reconocimiento, y una vez agotados los medios de cooperación con el primer autorizante, remitirá la cuestión al Comité de Especialidades Farmacéuticas a través de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios para que emita dictamen. Esta solicitud interrumpirá el cómputo del plazo hasta que se reciba el dictamen del Comité de Especialidades Farmacéuticas.

5. Recibido dicho dictamen, se formulará propuesta de resolución, previa audiencia del interesado y seguirá la tramitación ordinaria.

**Disposición adicional primera. *Carácter básico.***

El presente Real Decreto se adopta en desarrollo de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, y es legislación de productos farmacéuticos a los efectos previstos en el artículo 149.1.16.<sup>a</sup> de la Constitución.

**Disposición adicional segunda. *Aplicación a medicamentos y productos homeopáticos.***

La aplicación del presente Real Decreto a la evaluación, autorización y registro de los medicamentos y productos homeopáticos se ajustará a las disposiciones que, en desarrollo de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, acuerde el Gobierno.

**Disposición adicional tercera. *Empleo de colorantes.***

Sólo se podrán emplear en la fabricación de medicamentos los colorantes expresamente autorizados que se relacionan en el anexo IV.

Las condiciones de pureza y métodos de análisis para su control serán los establecidos en el Real Decreto 3177/1983, de 16 de noviembre, por el que se aprueba la Reglamentación técnico sanitaria de aditivos alimentarios, y disposiciones que lo complementan y desarrollan.

Para los medicamentos no se distinguirá entre colorantes para la coloración en la masa y en superficie y colorantes para la coloración sólo en superficie.

**Disposición adicional cuarta. *Desestimación presunta.***

Cuando la solicitud del interesado no sea objeto de resolución expresa en el plazo que corresponda, se entenderá que queda desestimada.

**Disposición transitoria primera. *Aplicación del procedimiento de registro.***

Sólo se aplicará el procedimiento de registro establecido en el presente Real Decreto a las solicitudes que se presenten cuando haya entrado en vigor.

**Disposición transitoria segunda. *Revisión de los expedientes de registro.***

Los titulares de las autorizaciones de comercialización revisarán los expedientes de registro conforme a lo establecido en el presente Real Decreto.

En particular, presentarán en el acto de la revalidación quinquenal las informaciones debidamente actualizadas a las que se refiere el apartado 2 del artículo 7, excepto las previstas en las partes segunda, tercera y cuarta de dicho artículo.

**Disposición transitoria tercera. *Acuerdos de revisión de especialidades autorizadas.***

Se autoriza a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios a suscribir acuerdos con los represen-

tantes de la industria farmacéutica para la revisión sistemática de las especialidades autorizadas con anterioridad a la entrada en vigor de este Real Decreto.

**Disposición derogatoria única. *Derogación normativa.***

Quedan derogados los artículos 31, 33 al 50 y 59 al 64 del Decreto 2464/1963, de 10 de agosto, por el que se regulan los laboratorios de especialidades farmacéuticas y el registro, distribución y publicidad de las mismas; el Decreto 1416/1973, de 10 de mayo, sobre regulación del registro farmacéutico; el Real Decreto 3152/1977, de 7 de noviembre, por el que se da nueva regulación al registro de especialidades farmacéuticas; el artículo segundo, a), del Real Decreto 2730/1981, de 19 de octubre, sobre registro de las especialidades farmacéuticas publicitarias; el Real Decreto 424/1988, de 29 de abril, de reforma del procedimiento de registro de especialidades farmacéuticas y otras normas sobre medicamentos, y cuantas normas de igual o inferior rango se opongan a lo dispuesto en el presente Real Decreto.

**Disposición final primera. *Publicación de directrices sobre el anexo II.***

El Ministerio de Sanidad y Consumo podrá publicar directrices relativas al anexo II, sobre calidad, seguridad y eficacia, de acuerdo con las orientaciones que dicte la Comunidad Europea.

**Disposición final segunda. *Facultades de desarrollo.***

Se faculta al Ministro de Sanidad y Consumo para dictar las disposiciones necesarias para la ampliación y desarrollo del presente Real Decreto.

**Disposición final tercera. *Actualización de los anexos.***

Se faculta al Ministro de Sanidad y Consumo para actualizar los anexos de este Real Decreto conforme al avance de los conocimientos científicos y técnicos de acuerdo con las orientaciones del Derecho Farmacéutico comunitario.

Dado en Madrid a 21 de mayo de 1993.

JUAN CARLOS R.

El Ministro de Sanidad y Consumo,  
JOSE ANTONIO GRIÑAN MARTÍNEZ

**ANEXO I**

**Lista de medicamentos sometidos al procedimiento comunitario de concertación**

A. Medicamentos obtenidos a partir de los procedimientos biotecnológicos siguientes:

- 1.º Tecnología del ADN recombinante.
- 2.º Expresión controlada de genes que codifican proteínas biológicamente activas en procariontes o eucariotas, incluidas las células transformadas de mamíferos.
- 3.º Métodos basados en hibridomas y anticuerpos monoclonales.

B. Otros medicamentos de alta tecnología:

- 1.º Otros procedimientos biotecnológicos que constituyan una innovación de importancia en opinión de la autoridad competente.
- 2.º Medicamentos cuyo nuevo modo de administración constituye, en opinión de la autoridad competente, una innovación importante.

3.º Medicamentos que contengan una sustancia nueva o para una indicación totalmente nueva que, en opinión de la autoridad competente, presente un interés importante en el plano terapéutico.

4.º Medicamentos nuevos a base de radioisótopos que, en opinión de la autoridad competente, presenten un interés importante en el plano terapéutico.

5.º Medicamentos cuya fabricación se base en procedimientos que, en opinión de la autoridad competente, presente un avance técnico importante como, por ejemplo, la electroforesis bidimensional en microgravedad.

## ANEXO II

### Normas y protocolos analíticos, toxicológicos farmacológicos y clínicos en materia de pruebas de medicamentos

#### INTRODUCCION

Los datos y documentos que acompañan a las solicitudes de autorización sanitaria, de conformidad con el artículo 7 de este Real Decreto, se presentarán en cuatro partes, respetando los requisitos que se exponen en el presente anexo y teniendo en cuenta las directrices publicadas por la Comisión de las Comunidades Europeas en el volumen II («Nota explicativa para los solicitantes de autorizaciones de comercialización de medicamentos de uso humano en los Estados miembros de la Comunidad Europea»), de las normas sobre medicamentos de uso humano de la Comunidad Europea.

Al confeccionar el expediente para la solicitud de autorización sanitaria, los solicitantes deberán tener en cuenta las directrices comunitarias sobre calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos publicadas en el volumen III de las normas sobre medicamentos de uso humano en la Comunidad Europea y en sus suplementos, directrices sobre la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos de uso humano.

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

En los apartados generales del presente anexo aparecen los requisitos para todas las categorías de medicamentos. Además, hay apartados que contienen requisitos específicos adicionales aplicables a los radiofármacos y a los medicamentos biológicos, como las vacunas, los sueros, las toxinas, los alérgenos y los medicamentos derivados de la sangre y plasma humanos. Los requisitos específicos adicionales para los medicamentos biológicos se aplicarán también a los medicamentos obtenidos mediante los procedimientos mencionados en la lista A y en el párrafo 1.º de la lista B del anexo I de este Real Decreto.

Habrá de acreditarse que en la experimentación animal se han observado las disposiciones legales.

#### PRIMERA PARTE

##### RESUMEN DEL EXPEDIENTE

###### A. Datos administrativos.

El medicamento objeto de la solicitud deberá identificarse por su nombre y el nombre de la sustancia o

sustancias medicinales (principio o principios activos), junto con la forma farmacéutica, el modo de administración, la dosificación y la presentación final, incluido el envase.

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

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

Se adjuntarán a los datos administrativos copias de la autorización del laboratorio, la lista de los países en los que se haya concedido la autorización, copias de todos los resúmenes de las características del producto aprobados por los Estados miembros de la Comunidad Europea y la lista de los países donde se haya presentado la solicitud.

###### B. Resumen de las características del producto.

El solicitante propondrá un resumen de las características del producto de conformidad con el anexo III de este Real Decreto.

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

###### C. Informes de expertos.

De conformidad con el artículo 6 de este Real Decreto, las partes farmacéutica, farmacotoxicológica y clínica del expediente completo deberán contar con un informe de experto.

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

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

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

#### SEGUNDA PARTE

##### PRUEBAS QUIMICAS, FARMACEUTICAS Y BIOLÓGICAS DE LOS MEDICAMENTOS

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

Todos los procedimientos deberán describirse de forma detallada con objeto de que puedan reproducirse las pruebas de control que se efectúen cuando se soliciten; deberá, asimismo, describirse con el necesario detalle todo aparato o equipo especial que pueda utilizarse, acompañando la descripción, cuando sea posible, con esquemas. La fórmula de los reactivos deberá completarse, en su caso, con el método de preparación. En

el caso de procedimientos analíticos incluidos en la farmacopea europea o en la farmacopea de un Estado miembro de la Comunidad Europea, esta descripción podrá sustituirse por una referencia precisa a la farmacopea en cuestión.

Para determinar la aplicación de las farmacopeas, ténase en cuenta lo establecido por el apartado cuarto del artículo 55 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento.

#### A. Composición cualitativa y cuantitativa de los componentes.

Los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización según lo dispuesto en la segunda parte del apartado 2 del artículo 7 de este Real Decreto se presentarán con arreglo a las siguientes disposiciones:

##### 1. Composición cualitativa.

a) Se entenderá por «composición cualitativa» todos los componentes del medicamento, la designación o descripción:

1.º De la sustancia o sustancias medicinales.

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

3.º Los componentes de la cobertura exterior de los medicamentos (cápsulas de gelatina blanda o dura, etcétera) que vayan a ser ingeridos o administrados al paciente de otra forma.

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

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

En un generador, tanto los radionucleidos padre como hijo, se considerarán principios activos.

2. Se entenderá por «terminología usual» que debe ser empleada para la designación de los componentes de la especialidad farmacéutica.

1.º Cuando se trate de productos que figuren en la farmacopea europea o, en su defecto, en la farmacopea de algún Estado miembro en la Comunidad Europea, la denominación principal recogida en el encabezamiento de la correspondiente monografía con referencia a la farmacopea de que se trate.

2.º Para los restantes productos, la denominación común internacional recomendada por la Organización Mundial de la Salud, que podrá ir acompañada de otra denominación común o, en su defecto, de la denominación científica exacta; los productos que carezcan de denominación común internacional o denominación científica exacta se designarán mediante referencia a su origen y al modo de obtención, completándose estos datos con cualquier otra observación de utilidad, si ello fuere necesario.

3.º Para los colorantes, la designación por el indicativo «E» conforme a las previsiones de la disposición adicional segunda de este Real Decreto.

##### 3. Composición cuantitativa.

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

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

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

Se expresará también, como información adicional:

1.º En el caso de inyectables, la masa o las unidades de actividad biológica de cada principio activo contenido en el recipiente unitario, teniendo en cuenta, si es necesario, el volumen utilizable del producto tras la reconstitución.

2.º En los medicamentos que se administren en forma de gotas, la masa o las unidades de actividad biológica de cada principio activo contenido en el número de gotas correspondiente a un miligramo o a un gramo de preparación.

3.º Cuando se trate de jarabes, emulsiones, suspensiones, granulados o cualquier otra presentación farmacéutica que se administre en dosis, la masa o las unidades de actividad biológica de cada principio activo por dosis.

b) Los principios activos presentes en forma de compuestos o derivados se designarán cuantitativamente por su masa total y, si fuera necesario o procedente, por la masa de la fracción o fracciones activas de la molécula.

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

d) Los datos cuantitativos de los productos alergénicos se expresarán en unidades de actividad biológica, salvo cuando se trate de productos alergénicos bien definidos, en cuyo caso la concentración podrá expresarse en masa/unidad de volumen.

e) El requisito de expresar el contenido en principios activos en términos de masa de las fracciones activas, como se ha indicado en el párrafo c) anterior, no es obligatorio para los radiofármacos. Cuando se trate de radionucleidos, la radiactividad se expresará en becquerelios, fijando la fecha y, si fuera necesario, la hora, haciendo referencia al uso horario. Deberá indicarse el tipo de radiación.

##### 4. Desarrollo farmacéutico.

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

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

#### B. Descripción del método de preparación.

1. La descripción de métodos de preparación que deberá acompañar a la solicitud de autorización se redactará de forma que ofrezca una idea clara del carácter de las operaciones efectuadas.

Con este fin, dicha descripción deberá incluir como mínimo:

1.º Una referencia a las diferentes fases del proceso de fabricación que permita apreciar si los procedimientos utilizados para producir la presentación farmacéutica han podido provocar una alteración de los componentes.

2.º En caso de fabricación en serie, información completa sobre las medidas adoptadas para garantizar la homogeneidad del producto acabado.

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

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

5.º Estudios experimentales de validación del procedimiento de fabricación cuando éste sea poco habitual o sea de importancia decisiva para el producto.

6.º En el caso de productos estériles, los pormenores de los procedimientos asépticos o los procesos de esterilización que se empleen.

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

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

#### C. Control de los materiales de partida.

1. A los efectos del presente apartado, se entenderá por «materiales de partida» todos los componentes del medicamento y, si fuera necesario, del envase, así y como se establece en el apartado A.1.

En el caso de:

1.º Un principio activo que no esté descrito en la farmacopea europea ni en la farmacopea de un Estado miembro de la Comunidad Europea, o de

2.º Un principio activo descrito en la farmacopea europea o en la farmacopea de un Estado miembro de la Comunidad Europea, si se prepara siguiendo un método que pueda dejar impurezas no mencionadas en la monografía de la farmacopea, y cuya calidad no pueda ser controlada convenientemente por esta monografía, que haya sido fabricado por una persona distinta del solicitante, este último podrá disponer que el fabricante de dicho principio proporcione directamente a las autoridades competentes la descripción del control de calidad durante la fabricación y de la validación del proceso. En este caso, sin embargo, el fabricante deberá proporcionar al solicitante todos los datos que puedan resultar necesarios para que éste último pueda asumir la res-

ponsabilidad del medicamento. El fabricante deberá comprometerse por escrito frente al solicitante a garantizar la homogeneidad de los lotes y a no modificar el proceso de fabricación o las especificaciones sin haberle informado. Se deberán presentar a las autoridades competentes los datos y documentos en apoyo de esta solicitud de modificación.

En los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización deberán figurar los resultados de las pruebas, incluidos los análisis de los lotes, en particular en el caso de los principios activos, relacionados con el control de calidad de todos los componentes utilizados. Los datos y documentos se presentarán con arreglo a las prescripciones siguientes:

a) Materiales de partida inscritos en las farmacopeas.

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

Para los restantes productos, se aplicarán, en su caso, las monografías de la farmacopea de un Estado miembro de la Comunidad Europea en relación con los productos que se fabriquen en el territorio nacional.

Será suficiente la conformidad de los componentes respecto a las prescripciones de la farmacopea europea o de la farmacopea de un Estado miembro de la Comunidad Europea. En estos casos, la descripción de los métodos de análisis podrá sustituirse por una referencia detallada a la farmacopea de que se trate.

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

En todos los casos, los colorantes deberán reunir los requisitos que se exigen en la disposición adicional tercera de este Real Decreto.

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

En aquellos casos en que las especialidades de la monografía de la farmacopea europea o de la farmacopea de un Estado miembro no sean suficientes para garantizar la calidad del producto, se podrán exigir especificaciones más apropiadas al titular de la autorización de la especialidad farmacéutica.

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

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

b) Materias primas no inscritas en una farmacopea.

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

1.º La denominación de la sustancia, que cumplirá los requisitos del apartado A, 2, se completará con sinónimos comerciales o científicos.

2.º La definición de sustancia, redactada de forma similar a la que se emplea en la farmacopea europea, se acompañará de todas las explicaciones necesarias, en particular por lo que respecta a la estructura molecular, si ha lugar; éstas explicaciones deberán ir acompañadas de una descripción adecuada del método de síntesis. Cuando los productos no puedan definirse más que por un método de preparación, éste deberá detallarse lo suficiente como para caracterizar un producto constante en cuanto a su composición y a sus efectos.

3.º Los medios de identificación, que podrán describirse en forma de técnicas completas que se siguen para la obtención del producto y en forma de pruebas que deban efectuarse rutinariamente.

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

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

6.º Cuando se utilicen materias de origen animal o humano, se describirán las medidas para asegurar la ausencia de agentes potencialmente patógenos.

7.º Por lo que respecta a los radionucleidos, se indicará la naturaleza del radionucleido, la identidad de isótopo, las impurezas probables, el portador, el uso y la actividad específica.

8.º Cualquier precaución especial que deba tomarse para la conservación del material de partida y, de ser necesario, el período máximo de almacenamiento antes de un nuevo análisis.

c) Caracteres fisicoquímicos que pueden modificar la biodisponibilidad.

Las informaciones que figuran a continuación, referentes a los principios activos inscritos o no en las farmacopeas, deberán proporcionarse, en tanto que elementos de la descripción general de los principios activos, cuando condicionen la biodisponibilidad del medicamento:

- 1.º Forma cristalina y coeficientes de solubilidad.
  - 2.º Dimensión de las partículas, en su caso tras pulverización.
  - 3.º Estado de hidratación.
  - 4.º Coeficiente de separación aceite/agua. (Se podrán solicitar también los valores pK/pH si estiman que esta información es indispensable.)
- Los tres primeros párrafos no se aplicarán a las sustancias que se utilicen únicamente en solución.

2. Los resultados del presente apartado se aplicarán a los medicamentos biológicos, tales como vacunas, sueros, toxinas, productos alergénicos o medicamentos derivados de la sangre o el plasma humanos.

A efectos del presente apartado, se entenderá por material de partida toda sustancia empleada en la fabricación del medicamento, incluidos los componentes del medicamento y, cuando sea necesario, de su envase, como se indica en el apartado A.1 anterior, al igual que los materiales básicos tales como microorganismos, teji-

dos de origen vegetal o animal, células o fluidos (incluida la sangre) de origen humano o animal, así como diseños celulares biotecnológicos. Se describirá y documentará el origen y la historia de los materiales de partida.

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

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

b) Los materiales de siembra, los bancos de células, las mezclas de suero o plasma sin elaborar y demás materiales de origen biológico, así como, siempre que sea posible, los materiales básicos de los que se hayan obtenido deberán someterse a pruebas para comprobar que estén libres de agentes adventicios.

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

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

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

d) En el caso de productos alergénicos se describirán las especificaciones y los métodos de control de los materiales básicos. La descripción deberá incluir datos referentes a la recogida, el tratamiento previo y el almacenamiento.

e) Cuando se trate de medicamentos derivados de la sangre y del plasma humanos, deberán describirse y documentarse el origen y los criterios de recogida, transporte y almacenamiento de los materiales básicos.

Deberán emplearse mezclas definidas de materiales básicos.

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

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

1. Entre los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización, deberán incluirse aquellos que se refieran a los controles que hayan podido efectuarse sobre productos que se hallen en una fase intermedia del proceso de fabricación con objeto de garantizar la permanencia de las características tecnológicas y la regularidad del proceso de fabricación.

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

Lo anterior será igualmente aplicable cuando el control de calidad del producto final dependa de las pruebas que se efectúen durante la fabricación, especialmente

en caso de que el producto se defina principalmente por su proceso de preparación.

2. Cuando se trate de medicamentos biológicos tales como vacunas, sueros, toxinas, alérgenos y medicamentos derivados de la sangre y el plasma humanos, los procedimientos y los criterios de admisibilidad publicados como recomendaciones de la OMS (requisitos para sustancias biológicas) servirán de directrices para todos los controles de las fases de producción que no estén especificados en la farmacopea europea, o, en su defecto, en la farmacopea de un Estado miembro de la Comunidad Europea.

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

3. En el caso de productos alérgenos modificados o adsorbidos, los productos alérgenos se caracterizarán cualitativa y cualitativamente en una fase intermedia, lo más tarde posible dentro del proceso de fabricación.

#### E. Pruebas de control del producto final.

1. A efectos de control del producto acabado, se entenderá por lote de un producto acabado el conjunto de unidades de una forma farmacéutica que provenga de una misma cantidad inicial de material y hayan sido sometidos a la misma serie de operaciones de fabricación y esterilización o, en el caso de un proceso de producción continuo, el conjunto de unidades fabricadas en un lapso de tiempo determinado.

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

Entre los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización, deberán incluirse especialmente aquellos que se refieran a los controles efectuados en el producto acabado. Dichos controles se presentarán con arreglo a las siguientes prescripciones.

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

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

#### a) Caracteres generales del producto acabado.

Determinados controles de las características generales de un producto figurarán siempre entre las pruebas

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

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

Además, las formas farmacéuticas sólidas que deban ser administradas por vía oral serán sometidas a estudios *in vitro* de la liberación y la velocidad de disolución del principio o los principios activos; dichos estudios se efectuarán igualmente en caso de administración por otra vía si se estima necesario.

#### b) Identificación y determinación del principio o principios activos.

La identificación y la determinación del principio o principios activos se efectuará, bien sobre una muestra representativa del lote de fabricación, bien sobre un determinado número de unidades analizadas aisladamente.

Salvo debida justificación, la desviación máxima tolerable del contenido de principio activo en el producto acabado no podrá ser superior a  $\pm 5$  por 100 en el momento de la fabricación.

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

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

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

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

#### c) Identificación y dosificación de los componentes del excipiente.

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

La técnica presentada para la identificación de los colorantes deberá permitir verificar que son los que figuran en la relación del anexo IV de este Real Decreto.

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

#### d) Pruebas de seguridad.

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

2. Para todos los controles de medicamentos biológicos, tales como vacunas, sueros, toxinas, productos alergénicos o medicamentos derivados de la sangre o el plasma humanos, que no estén especificados en la farmacopea europea o, en su defecto, de la Comunidad Europea, en la farmacopea de un Estado miembro, servirán como directrices los procedimientos y los criterios de admisibilidad publicados como recomendaciones de la OMS (requisitos para sustancias biológicas).

3. En el caso de radiofármacos, se describirá la pureza radionucleídica, la pureza radioquímica y la actividad específica. Para el contenido de radiactividad, la desviación del valor indicado en la etiqueta no deberá ser superior  $\pm 10$  por 100.

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

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

#### F. Pruebas de estabilidad.

1. Los datos y documentos que deberán adjuntarse a la solicitud de autorización, se presentarán con arreglo a las indicaciones siguientes:

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

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

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

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

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

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

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

### TERCERA PARTE

#### PRUEBAS TOXICOLÓGICAS Y FARMACOLÓGICAS

##### I. Introducción:

1. Los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización conforme a lo dispuesto en la tercera parte del apartado 2 del artículo 7 de este Real Decreto se presentarán con arreglo a las siguientes indicaciones.

Habrá de acreditarse el cumplimiento de las buenas prácticas de laboratorio exigidas en la legislación vigente, en la realización de las pruebas de seguridad que se realicen.

Las pruebas toxicológicas y farmacológicas deberán poner de manifiesto:

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

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

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

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

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

En todos los casos, las pruebas de tolerancia local, después de una administración reiterada, deberán realizarse con especial cuidado e incluir exámenes histológicos. Deberán también investigarse las posibilidades de sensibilización, así como el posible poder cancerígeno.

en los casos a los que se refiere el apartado E de la sección II de la presente parte.

3. En el caso de medicamentos biológicos, tales como vacunas, sueros, toxinas, productos alergénicos y medicamentos derivados de la sangre o el plasma humanos, puede ser necesario adaptar los requisitos de la presente parte para algunos productos determinados; por esta razón, el solicitante deberá justificar el programa de las pruebas.

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

1.º Todas las pruebas que requieran la administración reiterada del producto se diseñarán de modo que tengan en consideración la posible inducción de anticuerpos e interferencia por parte de éstos.

2.º Deberá preverse un estudio de la función reproductora, de la toxicidad embrionaria, fetal y perinatal, del potencial mutágeno, así como del potencial carcinógeno. Cuando los efectos sean atribuibles a componentes distintos del principio o los principios activos, el estudio podrá sustituirse por la validación de la eliminación de aquéllos.

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

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

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

## II. Realización de las pruebas:

### A. Toxicidad.

#### 1. Toxicidad por dosis única:

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

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

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

tren modificaciones macroscópicas en la autopsia. Se procurará obtener la máxima información a partir de los animales utilizados en el estudio.

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

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

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

#### 2. Toxicidad por administración continuada (toxicidad «subaguda» y «crónica»):

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

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

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

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

El investigador deberá además justificar las dosis que elija.

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

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

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

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

animal utilizada y del estado de los conocimientos científicos.

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

#### B. Estudio de la función reproductora.

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

#### C. Toxicidad embrionaria, fetal y perinatal.

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

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

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

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

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

#### D. Potencial mutágeno.

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

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

#### E. Poder cancerígeno.

Se exigirá habitualmente efectuar pruebas dirigidas a revelar efectos cancerígenos:

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

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

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

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

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

#### F. Farmacodinamia.

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

Este estudio deberá efectuarse siguiendo dos planteamientos distintos.

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

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

Las técnicas experimentales, a no ser que sean las que se utilicen habitualmente, se describirán de forma tal que permitan su reproducción, debiendo el investigador demostrar su validez. Los resultados de la prueba deberán expresarse claramente y deberá hacerse referencia a su significación estadística cuando ello sea importante para la prueba.

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

Las pruebas de combinaciones de sustancias activas podrán justificarse, bien por necesidades farmacológicas, bien por indicaciones clínicas.

En el primer caso, el estudio farmacodinámico deberá poner en evidencia aquellas interacciones que hagan recomendable la combinación para el uso clínico.

En el segundo caso, cuando la experiencia clínica tenga por fin justificar científicamente la combinación de sustancias, se exige que el investigador compruebe si los efectos esperados de la combinación pueden demostrarse en animales y que investigue, como mínimo, la importancia de los efectos secundarios.

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

#### G. Farmacocinética.

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

distribución, la biotransformación y la excreción de la sustancia.

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

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

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

Cuando se trate de nuevas combinaciones de sustancias conocidas que hayan sido estudiadas con arreglo a las disposiciones del presente Real Decreto, no será necesario exigir las investigaciones farmacocinéticas cuando las pruebas toxicológicas y la experimentación clínica justifiquen su omisión.

#### H. Tolerancia local.

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

### CUARTA PARTE

#### DOCUMENTACION CLINICA

Los datos y documentos que deberán adjuntarse a la solicitud de autorización, según lo dispuesto en la cuarta parte del apartado 2 del artículo 7 de este Real Decreto, se presentarán de conformidad con lo dispuesto a continuación.

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

Habrà de acreditarse que los ensayos clínicos se han practicado, en su caso, de acuerdo con lo establecido en el Título III de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento y disposiciones que lo desarrollan.

#### A. Requisitos generales.

Los datos clínicos que se suministren deberán permitir formarse una opinión suficientemente fundada y científicamente válida acerca de si la especialidad responde a los criterios previstos para la concesión de la autorización sanitaria. Por este motivo, es preceptivo que se comuniquen los resultados de todos los ensayos clínicos que se hayan realizado, tanto favorables como desfavorables.

Los ensayos clínicos deberán ir siempre precedidos de las necesarias pruebas farmacológicas y toxicológicas en animales, efectuadas con arreglo a lo dispuesto en la tercera parte del presente anexo. El investigador deberá conocer las conclusiones de los exámenes farmacológico y toxicológico y, por tanto, el solicitante deberá proporcionarle, como mínimo, el manual de investigador, que consistirá en toda la información pertinente cono-

cida antes del inicio de un ensayo clínico, e incluirá datos químicos, farmacéuticos y biológicos, datos toxicológicos, farmacocinéticos y farmacodinámicos en animales así como los resultados de ensayos clínicos anteriores, con datos útiles que justifiquen la naturaleza, la escala y la duración del ensayo propuesto; a petición del investigador se deberán suministrar los informes farmacológicos y toxicológicos completos. Cuando se trate de materias de origen humano o animal, se emplearán todos los medios disponibles, antes del inicio del ensayo, para garantizar que no se transmiten agentes infecciosos.

#### B. Realización de los ensayos.

La realización de los ensayos clínicos se efectuará según lo establecido en el Real Decreto que los regula.

#### C. Presentación de los resultados.

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

1.º El protocolo, incluyendo la justificación, los objetivos, el diseño estadístico y la metodología del ensayo, con las condiciones en las que se efectúa y gestiona así como los pormenores del producto de investigación que se emplee.

2.º El(los) certificado(s) de auditoría, cuando se disponga de él(ellos).

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

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

2. Los anteriores datos sobre los ensayos clínicos se remitirán a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. No obstante, el solicitante podrá omitir parte de esta información con el consentimiento de dicha Dirección General. A petición de ésta, deberá enviar sin demora la documentación completa.

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

a) El número de los pacientes tratados, distribuidos por sexo.

b) La selección y la distribución por edad de los grupos de pacientes en los grupos experimental y control.

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

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

1.º No ha sido sometido a ninguna terapia.

2.º Ha recibido un placebo.

3.º Ha recibido otro medicamento de efecto conocido.

4.º Ha recibido un tratamiento no medicamentoso.

e) La frecuencia de los efectos secundarios observados.

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

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

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

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

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

- a) Los posibles fenómenos de habituación, de adicción o de abstinencia.
- b) Las interacciones observadas con otros medicamentos que se administren simultáneamente.
- c) Los criterios con arreglo a los cuales se excluyó a determinados pacientes del ensayo.
- d) Toda muerte que se haya producido durante el ensayo o durante el período de seguimiento.

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

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

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

#### D. Farmacología clínica.

##### 1. Farmacodinamia.

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

- 1.º La relación dosis-respuesta y su curso temporal.
- 2.º La justificación de la posología y las condiciones de administración.
- 3.º Cuando sea posible, el modo de acción.

Se describirá la acción farmacodinámica no relacionada con la eficacia.

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

##### 2. Farmacocinética.

Se describirán las siguientes características farmacocinéticas:

- 1.º Absorción (velocidad y magnitud)
- 2.º Distribución.
- 3.º Metabolismo.
- 4.º Excreción.

Deberán describirse los aspectos significativos desde el punto de vista clínico, incluyendo la implicación de los datos cinéticos para el régimen de dosificación, espe-

cialmente para los pacientes de riesgo y las diferencias entre el hombre y las especies animales utilizadas en los estudios preclínicos.

##### 3. Interacciones.

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

Si existen interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas entre la sustancia y otros medicamentos o sustancias tales como el alcohol, la cafeína, el tabaco o la nicotina, cuya ingestión simultánea resulta probable, o si dichas interacciones resultan verosímiles, éstas deberán describirse y comentarse, especialmente desde el punto de vista de la importancia clínica y de la relación con la declaración de las interacciones médicas en la ficha técnica.

##### E. Biodisponibilidad/bioequivalencia.

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

Además, deberá evaluarse la biodisponibilidad cuando sea necesario para demostrar la bioequivalencia de los medicamentos a los que se refieren los artículos 11 y 13 de este Real Decreto.

##### F. Eficacia y seguridad clínicas.

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

En la medida de lo posible, y muy especialmente cuando se trate de ensayos en los que no puede medirse objetivamente el efecto del producto se tomarán medidas para evitar un sesgo, incluyendo métodos de aleatorización y métodos ciegos.

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

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

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

5. Para las vacunas y sueros, el estado inmunológico y la edad de la población incluida en el ensayo y la epidemiología local tienen una importancia decisiva, por

lo que deberán controlarse a lo largo del ensayo y describirse con todo detalle.

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

Los estudios de control para vacunas y productos alergénicos incluirán pruebas inmunológicas adecuadas y, en su caso, la determinación de anticuerpos.

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

7. Se señalarán uno por uno y se comentarán todos los acontecimientos adversos, incluidos los valores de laboratorio anormales, y en particular:

1.º Cuando se trate de una experiencia globalmente adversa.

2.º En función de la naturaleza, gravedad y causalidad de los efectos.

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

1.º La enfermedad que es objeto del tratamiento.

2.º Otros enfoques terapéuticos.

3.º Características particulares en subgrupos de pacientes.

4.º Datos preclínicos de toxicología y farmacología.

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

G. Documentación para las solicitudes de autorización en circunstancias excepcionales.

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

1.º Porque los casos para los que están indicados los productos en cuestión se presentan tan raramente que el solicitante no puede razonablemente estar obligado a proporcionar los informes completos.

2.º Porque el estado de desarrollo de la ciencia no permite proporcionar los informes completos.

3.º Porque los principios de deontología médica comúnmente admitidos prohíben recoger esta información.

La autorización sanitaria podrá concederse con las siguientes reservas:

a) El solicitante concluirá, dentro de un plazo especificado por la autoridad competente, un programa de estudios determinado cuyos resultados constituirán la base de una nueva evaluación de la relación beneficio/riesgo.

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

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

H. Experiencia posterior a la comercialización.

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

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

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

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

### ANEXO III

#### Contenido de la ficha técnica

1. Nombre del medicamento.
2. Composición cualitativa y cuantitativa.
3. Forma farmacéutica.
4. Datos clínicos:
  - a) Indicaciones terapéuticas.
  - b) Posología y forma de administración.
  - c) Contraindicaciones.
  - d) Advertencias y precauciones especiales de empleo.
  - e) Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.
  - f) Embarazo y lactancia.
  - g) Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.
  - h) Reacciones adversas.
  - i) Sobredosificación.
5. Propiedades farmacológicas:
  - a) Propiedades farmacodinámicas.
  - b) Propiedades farmacocinéticas.
  - c) Datos preclínicos sobre seguridad.
6. Datos farmacéuticos:
  - a) Relación de excipientes.
  - b) Incompatibilidades.
  - c) Período de validez.
  - d) Precauciones especiales de conservación.
  - e) Naturaleza y contenido del recipiente.
  - f) Instrucciones de uso/manipulación.
  - g) Nombre o razón social y domicilio permanente o sede social del titular de la autorización.

### ANEXO IV

#### Relación de materias colorantes autorizadas para la coloración de medicamentos

- E-100 Curcumina.
- E-101 Lactoflavina (riboflavina).
- E-102 Tartracina.
- E-104 Amarillo de quinoleína.
- E-110 Amarillo anaranjado S.
- E-120 Cochinilla, ácido carmínico.
- E-122 Azorubina.
- E-123 Amaranto.

- E-124 Rojo cochinilla A (Ponceau 4R).
- E-127 Eritrosina.
- E-131 Azul patentado V.
- E-132 Indigotina (carmin de indigo).
- E-140 Clorofilas.
- E-141 Complejos cúpricos de clorofilas y clorofilinas.
- E-142 Verde ácido brillante BS (Verde lisamina).
- E-150 Caramelo.
- E-151 Negro brillante BN.
- E-153 Carbón medicina vegetal.
- E-160 Carotenoides:
  - a) Alfa, beta y gamma caroteno.
  - b) Bixina, norbixina (Rocou Annato).
  - c) Capsatina, capsorubina.
  - d) Licopeno.
  - e) Beta-apo-8'-carotenal.
  - f) Ester etílico del ácido beta-apo-8'-carotenoico (C30).

## E-161 Xantófilas:

- a) Flavoxatina.
- b) Lutefina.
- c) Ciptoxatina.
- d) Rubixantina.
- e) Violoxantina.
- f) Rodoxantina.
- g) Cantaxantina.

## E-162 Rojo de remolacha y betanina.

## E-163 Antocianos.

## E-170 Carbonato cálcico.

## E-171 Bióxido de titanio.

## E-172 Óxidos e hidróxidos de hierro.

## E-173 Aluminio.

## E-174 Plata.

## E-175 Oro.