

# I. Disposicións xerais

## MINISTERIO DE EDUCACIÓN E CIENCIA

**19246** *CORRECCIÓN de erros do Real decreto 1467/2007, do 2 de novembro, polo que se establece a estrutura do bacharelato e se fixan as súas ensinanzas mínimas. («BOE» 267, do 7-11-2007.)*

Advertido erro, por omisión, no Real decreto 1467/2007, do 2 de novembro, polo que se establece a estrutura do bacharelato e se fixan as súas ensinanzas mínimas, publicado no «Boletín Oficial del Estado», suplemento en lingua galega n.º 29, do 7 de novembro de 2007, procédese a efectuar a oportuna rectificación:

Na páxina 3604, segunda columna, a seguir do «ao se enfrontar a situacións prácticas da vida real», debe incorporarse o texto seguinte:

### «ANEXO II

#### Horario

Horario escolar, expresado en horas, correspondente aos contidos básicos das ensinanzas mínimas para o bacharelato:

Ciencias para o mundo contemporáneo: 70.  
Educación física: 35.  
Filosofía e cidadanía: 70.  
Historia da filosofía: 70.  
Historia de España: 70.  
Lingua castelá e literatura: 210.  
Lingua estranxeira: 210.

Para cada unha das seis materias de modalidade: 90.

De acordo co establecido no artigo 6.3 da Lei orgánica de educación, as comunidades autónomas que teñan lingua cooficial disporán, para a organización das ensinanzas da dita lingua, do 10 por cento do horario escolar total que deriva deste anexo, para o cal poderán detraer de cada unha das materias un máximo da terceira parte do horario asignado neste anexo.

Os contidos referidos a estruturas lingüísticas que poidan ser compartidos por varias linguas nun mesmo curso poderán ser impartidos de maneira conxunta. Neste caso, se a lingua de ensino destas estruturas comúns for diferente do castelán, deberase garantir que o alumnado recibe ensinanzas de lingua e literatura castelá ou en lingua castelá nun número de horas non inferior ao que corresponda á área en aplicación dos criterios anteriores.

Os alumnos que, de acordo co disposto na disposición adicional terceira, cursen ensinanzas de relixión disporán dunha asignación horaria mínima de 70 horas no conxunto da etapa.»

## MINISTERIO DE SANIDADE E CONSUMO

**19249** *REAL DECRETO 1345/2007, do 11 de outubro, polo que se regula o procedemento de autorización, rexistro e condicións de dispensación dos medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. («BOE» 267, do 7-11-2007.)*

A normativa actual en materia de medicamentos contribuíu a que no mercado se atopen medicamentos con probadas garantías de calidade, seguranza e eficacia. Non obstante, á luz da experiencia adquirida, a Unión Europea considerou necesario adoptar novas medidas para favorecer o funcionamento do mercado interior, sen esquecer en ningún momento a consecución dun elevado nivel de protección da saúde humana, para o cal se avanza na incorporación de criterios e procedementos harmonizados para a avaliación e autorización de medicamentos e se afonda en medidas orientadas á avaliación continuada da seguranza destes.

A Lei 29/2006, do 26 de xullo, de garantías e uso racional de medicamentos e produtos sanitarios recolle estes criterios e procedementos, e é o instrumento polo que se traspoñen en gran parte as últimas disposicións comunitarias sobre os medicamentos.

Este real decreto completa a transposición da Directiva 2004/27/CE do Parlamento Europeo e do Consello, do 31 de marzo, pola que se modifica a Directiva 2001/83/CE, do Parlamento Europeo e do Consello, do 6 de novembro de 2001, pola que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano, que harmoniza e compila nun só texto a normativa comunitaria sobre medicamentos de uso humano, e a Directiva 2004/24/CE, do Parlamento Europeo e do Consello, do 31 de marzo, pola que se modifica, no que se refire aos medicamentos tradicionais a base de plantas, a Directiva 2001/83/CE.

A transposición da Directiva 2004/27/CE implica a modificación, entre outras normas, do Real decreto 767/1993, do 21 de maio, polo que se regula a avaliación, autorización, rexistro e condicións de dispensación de especialidades farmacéuticas de uso humano e outros medicamentos fabricados industrialmente, e outras disposicións en materia de medicamentos especiais. Por iso, e dado que a modificación afecta unha gran cantidade de preceptos, faise necesaria a elaboración dunha nova disposición que integre as normas orixinarias e as súas posteriores modificacións.

Os aspectos fundamentais da Directiva 2004/27/CE obxecto de transposición neste real decreto, refírense á necesidade de mellorar o funcionamento dos procedementos de autorización de medicamentos, polo que se revisou o procedemento de autorización nacional e espe-

cialmente o de recoñecemento mutuo, co fin de reforzar a posibilidade de cooperación entre Estados membros e, así mesmo, co mesmo fin, incorpórase un novo procedemento de autorización comunitario denominado descentralizado e establécense garantías de confidencialidade na avaliación e transparencia e publicidade das decisións.

A necesidade de garantir un adecuado seguimento dos efectos terapéuticos e do perfil de seguraza de cada novo medicamento, fai que a autorización de comercialización se deba renovar cinco anos despois de concedida. Unha vez ratificada esa autorización, o período de validez debe ser, normalmente, ilimitado, sen prexuízo da avaliación continuada dos riscos a través de sistemas adecuados de farmacovixilancia e de estudos de utilización de medicamentos en condicións reais de uso.

Por outra banda, o marco lexislativo europeo prevé a posibilidade de que un medicamento autorizado non sexa comercializado, establecendo que toda autorización que non faga efectiva a comercialización do medicamento durante tres anos consecutivos perda a validez. Non obstante, débense establecer excepcións a esta norma cando estean xustificadas por razóns de saúde pública ou interese xeral.

Co fin de evitar unha duplicidade de normas, decídese aplicar ás modificacións das autorizacións de comercialización nacionais os mesmos criterios de tipificación dos procedementos comunitarios e adóptase o Regulamento (CE) 1084/2003 da Comisión, do 3 de xuño de 2003, relativo ao exame das modificacións dos termos das autorizacións de comercialización de medicamentos para uso humano e medicamentos veterinarios concedidas pola autoridade competente dun Estado membro, así como as súas sucesivas actualizacións.

Outro aspecto fundamental do medicamento é a súa identificación e información que debe constar na etiquetaxe e no prospecto deste, como garantía do seu correcto uso, promovendo a seguraza e a eficacia na súa utilización. A Directiva 2004/27/CE, en canto á etiquetaxe e prospecto, persegue definir normas comúns na materia, deixando unha ampla marxe ás lexislacións nacionais, sobre todo no relacionado coas garantías de autenticidade e correcta identificación, para garantir un elevado nivel de protección dos consumidores e permitir o uso correcto dos medicamentos a partir dunha información completa e comprensible.

A transposición desta directiva implica a modificación do Real decreto 2236/1993, do 17 de decembro, polo que se regula a etiquetaxe e prospecto dos medicamentos de uso humano, e afecta unha gran cantidade de preceptos, polo que se considerou oportuno e seguindo o criterio comunitario de unificar a lexislación nun texto, recoller esta materia co procedemento de autorización, rexistro e condicións de dispensación dos medicamentos de uso humano.

Co mesmo criterio de unificación, recóllense neste real decreto os medicamentos especiais que contaban coa súa propia lexislación e que quedan agora integrados nesta mesma norma. Así, derróganse os reais decretos 479/1993, do 2 abril, polo que se regulan os medicamentos radiofármacos de uso humano, 478/1993, do 2 de abril, polo que se regulan os medicamentos derivados do sangue e plasma humano, 288/1991, do 8 de marzo, polo que se regulan os medicamentos inmunolóxicos de uso humano, 2208/1994, do 16 de novembro, que regula os medicamentos homeopáticos de uso humano de fabricación industrial e o 1800/2003, do 26 de decembro, que regula os gases medicinais; este último foi sometido ao procedemento de información en materia de normas e regulamentacións técnicas previsto na Directiva 98/34/CE e cuxo contido se incluíu nesta disposición.

A Directiva 2004/24/CE do Parlamento Europeo e do Consello do 31 de marzo de 2004, modifica, no que se refire aos medicamentos tradicionais a base de plantas, a

Directiva 2001/83/CE, harmonizando as lexislacións dos Estados membros no relativo aos medicamentos tradicionais a base de plantas e asegura as necesarias garantías de calidade, seguraza e eficacia destes medicamentos, evitando as diferenzas existentes que poderían repercutir sobre a protección da saúde pública.

A principal novidade consiste en establecer un procedemento de rexistro simplificado para os medicamentos tradicionais a base de plantas. A peculiaridade deste procedemento atópase en que para obter un rexistro como medicamento tradicional a base de plantas se terá en conta o amplo uso tradicional, polo que as probas clínicas e preclínicas que se acostuman exixir con carácter xeral para a inscrición dun medicamento de uso humano non serán necesarias, aínda que as autoridades competentes poderían solicitar información adicional para avaliar a seguraza, se se considerase necesario. Para a efectiva aplicación deste procedemento establécese un período transitorio ata o 30 de abril de 2011, en liña coas exixencias comunitarias. Esta adecuación á nova regulación supón unha derogación da lexislación vixente ata o momento, sen que por iso quede afectado negativamente o sector, posto que as plantas tradicionalmente consideradas como medicinais calquera que sexa a súa forma de presentación sempre que non teñan a consideración de medicamentos e se ofrezan sen referencia a propiedades terapéuticas, diagnósticas ou preventivas, poderanse vender libremente, quedando sometidas, en caso de reuniren os criterios exixidos, á lexislación alimentaria.

Por outra parte, a Orde SCO/3461/2003, do 26 de novembro, mediante a cal se modificou o anexo II do Real decreto 767/1993, incorporando ao ordenamento xurídico español a Directiva 2003/63/CE da Comisión, do 25 de xuño de 2003, derrógase e o seu contido incorpórase como anexo I deste real decreto. A Directiva 2003/63/CE ten unha grande importancia por establecer requisitos normalizados para o expediente de autorización de comercialización dos medicamentos en todos os Estados membros. Isto conseguiuase coa implementación do documento técnico común (DTC). Actualmente este documento harmonizado constitúe a base fundamental para a conseguinte implantación de instrumentos telemáticos para a tramitación automatizada de solicitudes. A utilización de ferramentas informáticas de xestión é, pola súa vez, un elemento esencial para o obxectivo de dar acceso público ás decisións da Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios, así como á información de medicamentos rigorosa e obxectiva que acompaña cada autorización.

Con este real decreto queda derogada a lexislación nacional sobre o procedemento de autorización de comercialización dos medicamentos, que traspoñía diversas directivas comunitarias que foron derogadas e codificadas pola Directiva 2001/83/CE.

Como anexo II recóllense os datos que deben figurar na ficha técnica do medicamento.

No anexo III inclúese a información que se debe incluír na etiquetaxe dos medicamentos.

No anexo IV establécense os símbolos, siglas e lendas que deben aparecer na etiquetaxe dos medicamentos.

O anexo V recolle os datos que debe conter como mínimo o prospecto e que se elabora de acordo coa ficha técnica do medicamento.

Este real decreto adóptase en desenvolvemento da Lei 29/2006, do 26 de xullo, de garantías e uso racional dos medicamentos e produtos sanitarios, e ten carácter de lexislación de produtos farmacéuticos para os efectos previstos no artigo 149.1.16.<sup>a</sup> da Constitución; garantindo, no que concirne ao tratamento dos datos persoais o respecto á Lei orgánica 15/1999, do 13 de decembro, de protección de datos de carácter persoal, e a súa normativa de desenvolvemento.

Finalmente, no proceso de elaboración desta norma consultáronse, entre outros, as comunidades autónomas e os sectores afectados.

Na súa virtude, por proposta do ministro de Sanidade e Consumo, coa aprobación previa da ministra de Administracións Públicas, de acordo co Consello de Estado e logo de deliberación do Consello de Ministros na súa reunión do día 11 de outubro de 2007,

## DISPÓÑO:

### CAPÍTULO I

#### Disposicións xerais

##### Artigo 1. *Obxecto.*

Este real decreto ten por obxecto regular os medicamentos de uso humano fabricados industrialmente e en particular:

- a) Os requisitos da solicitude para a autorización de comercialización.
- b) Os procedementos de autorización, suspensión e revogación da autorización, así como das modificacións das condicións de autorización.
- c) A ficha técnica, a etiquetaxe e o prospecto.
- d) As condicións particulares para determinadas clases de medicamentos.
- e) As obrigas do titular.
- f) Os procedementos comunitarios.
- g) A inscrición no rexistro de medicamentos, incluídos os medicamentos especiais regulados no capítulo IV.

##### Artigo 2. *Definicións.*

Para os efectos desta disposición entenderase por:

1. **Medicamento:** toda substancia ou combinación de substancias que se presente como posuidora de propiedades para o tratamento ou a prevención de enfermidades en seres humanos, ou que se poida usar ou administrar a seres humanos co fin de restaurar, corrixir ou modificar as funcións fisiolóxicas exercendo unha acción farmacolóxica, inmunolóxica ou metabólica, ou de establecer un diagnóstico médico;

2. **Principio activo:** toda materia, calquera que sexa a súa orixe –humana, animal, vexetal, química ou doutro tipo– á cal se lle atribúe unha actividade apropiada para constituír un medicamento.

3. **Excipiente:** aquela materia que, incluída nas formas galénicas, se engade aos principios activos ou ás súas asociacións para servirles de vehículo, posibilitar a súa preparación e estabilidade, modificar as súas propiedades organolépticas ou determinar as propiedades físicoquímicas do medicamento e a súa biodisponibilidade.

4. **Materia prima:** toda substancia –activa ou inactiva– empregada na fabricación dun medicamento, xa permaneza inalterada, se modifique ou desapareza no transcurso do proceso.

5. **Forma galénica ou forma farmacéutica:** a disposición a que se adaptan os principios activos e excipientes para constituír un medicamento. Defínese pola combinación da forma en que o produto farmacéutico é presentado polo fabricante e a forma en que é administrado.

6. **Presentación:** cada unha das combinacións en que o medicamento está disposto para a súa utilización incluíndo composición, forma farmacéutica, dose e formato.

7. **Formato:** número de unidades contidas no envase e/ou o contido deste.

8. **Nome do medicamento:** identifica o medicamento e consta da denominación do medicamento, dose e forma

farmacéutica e cando proceda, a mención dos destinatarios: lactantes, nenos ou adultos.

9. **Denominación común:** a denominación oficial española (DOE) atribuída a cada principio activo pola Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios, no seu defecto, a denominación común internacional (DCI) recomendada pola Organización Mundial da Saúde ou, no seu defecto, a denominación común usual.

10. **Dose do medicamento:** o contido de principio activo, expresado en cantidade por unidade de toma, por unidade de volume ou de peso en función da presentación.

11. **Ficha técnica ou resumo das características do produto:** documento autorizado pola axencia, onde se reflicten as condicións de uso autorizadas para o medicamento e se recolle a información científica esencial para os profesionais sanitarios.

12. **Acondicionamento primario:** o envase ou calquera outra forma de acondicionamento que se encontre en contacto directo co medicamento.

13. **Embalaxe exterior:** a embalaxe en que se encontre o acondicionamento primario.

14. **Etiquetaxe:** as informacións que constan na embalaxe exterior e no acondicionamento primario.

15. **Prospecto:** a información escrita, dirixida ao paciente ou usuario, que acompaña o medicamento.

16. **Medicamentos especiais:** son aqueles medicamentos que requiren un tratamento especial para efectos de demostrar a súa calidade, seguranza e eficacia.

17. **Extensión de liña:** a segunda e sucesivas solicitudes de autorización e inscrición no rexistro doutras formas farmacéuticas, vías de administración e/ou dose dun medicamento xa autorizado, así como aquelas modificacións que requiran a presentación dunha nova solicitude de autorización, de acordo coa norma europea que regula as modificacións de autorización de medicamentos outorgadas pola autoridade competente dun Estado membro.

18. **Medicamento hemoderivado:** medicamentos a base de constituíntes sanguíneos preparados industrialmente por establecementos públicos ou privados; os ditos medicamentos comprenden, en particular, albúmina, factores de coagulación e inmunoglobulinas de orixe humana.

19. **Medicamento inmunolóxico:** é todo medicamento consistente en vacinas, toxinas, soros e alérxenos:

a) As vacinas, toxinas ou soros que comprenden, en particular:

1.º Os axentes utilizados para provocar unha inmunidade activa como a vacina anticolérica, o BCG, a vacina antipoliomielítica, a vacina antivariólica.

2.º Os axentes utilizados para diagnosticar o estado de inmunidade, en particular, a tuberculina e a tuberculina PPD, as toxinas utilizadas nos test de Schick e de Dick, a brucelina.

3.º Os axentes utilizados para provocar unha inmunidade pasiva, como a antitoxina diftérica, a globulina antivariólica, a globulina antilinfocítica.

b) Os produtos alérxénicos que comprenden calquera medicamento destinado a detectar ou provocar unha alteración adquirida e específica na resposta inmunolóxica a un axente alerxizante.

20. **Vacinas individualizadas:** son as preparadas con axentes inmunizantes, a concentración e dilución específica con base na correspondente prescrición facultativa para un paciente determinado.

21. **Alérxeno:** todo produto destinado a identificar ou provocar unha modificación específica e adquirida da resposta inmunolóxica a un axente alerxizante.

22. **Radiofármaco:** calquera produto que, cando estea preparado para o seu uso con finalidade terapéutica



ou diagnóstica, conteña un ou máis radionucleidos (isótopos radioactivos).

23. Xerador: calquera sistema que incorpore un radionucleido (radionucleido pai) que na súa desintegración orixine outro radionucleido (radionucleido fillo) que se utilizará como parte integrante dun radiofármaco.

24. Equipamento reactivo: calquera preparado industrial que se deba combinar co radionucleido para obter o radiofármaco final.

25. Precursor: todo radionucleido producido industrialmente para a marcación radioactiva doutras substancias antes da súa administración.

26. Preparación extemporánea dun radiofármaco: é a preparación no momento do seu uso dun radiofármaco listo para o seu uso a partir da marcación radioisotópica dun equipamento ou de mostras autólogas do propio paciente (células, proteínas), cun radionucleido precursor ou un radionucleido producido por un xerador de radionucleido. Esta preparación soamente se poderá realizar baixo petición mediante prescrición médica e se se cumpren as normas de correcta preparación extemporánea de radiofármacos que se publicarán posteriormente.

27. Medicamentos a base de plantas: o medicamento que conteña exclusivamente como principios activos, substancias vexetais, preparados vexetais ou combinacións destes.

28. Medicamento tradicional a base de plantas: o medicamento a base de plantas que cumpra as condicións establecidas no artigo 51.

29. Substancias vexetais: as plantas, principalmente enteiras, fragmentadas ou cortadas, as partes de plantas, algas, fungos e liques non tratados, normalmente en forma seca pero tamén frescos. Determinados exsudados que non foron sometidos a un tratamento específico considéranse tamén substancias vexetais. As substancias vexetais defínense precisamente pola parte da planta utilizada e a denominación botánica de acordo co sistema binomial que inclúe xénero, especie, variedade e autor.

30. Preparados vexetais: os que se obteñen sometendo as substancias vexetais a tratamentos como extracción, destilación, prensadura, fraccionamento, purificación, concentración ou fermentación. Inclúense as substancias vexetais trituradas ou pulverizadas, as tinturas, os extractos, os aceites esenciais, os zumes espremidos e os exsudados tratados.

31. Medicamento homeopático: o obtido a partir de substancias denominadas cepas homeopáticas, de acordo cun procedemento de fabricación homeopático descrito na Farmacopea Europea, ou na Real Farmacopea Española ou, no seu defecto, nunha farmacopea utilizada de forma oficial nun país da Unión Europea. Un medicamento homeopático poderá conter varios principios activos.

32. Gases medicinais: é o gas ou mestura de gases destinado a entrar en contacto directo co organismo humano e que, actuando principalmente por medios farmacolóxicos, inmunolóxicos ou metabólicos, se presente dotado de propiedades para previr, diagnosticar, tratar, aliviar ou curar enfermidades ou doenzas. Considéranse gases medicinais os utilizados en terapia de inhalación, anestesia, diagnóstico «in vivo» ou para conservar e transportar órganos, tecidos e células destinados ao transplante, sempre que estean en contacto con eles.

Entenderase por gases medicinais licuados o oxíxeno líquido, nitróxeno líquido e protóxido de nitróxeno líquido, así como calquera outro que, con similares características e utilización, se poida fabricar no futuro.

33. Titular da autorización de comercialización: é a persoa física ou xurídica responsable da comercialización do medicamento para o que obtivo a preceptiva autorización de comercialización. Para tal efecto crearase un rexistro de titulares de autorizacións de comercialización.

34. Representante do titular da autorización de comercialización: a persoa física ou xurídica, normal-

mente coñecida como representante local, designada polo titular da autorización de comercialización para representalo en España.

35. Medicamento xenérico: o medicamento que teña a mesma composición cualitativa e cuantitativa en principios activos e a mesma forma farmacéutica, e cuxa bioequivalencia co medicamento de referencia fose demostrada por estudos adecuados de biodisponibilidade.

### Artigo 3. *Ámbito de aplicación e exclusións.*

1. Este real decreto é de aplicación aos medicamentos de uso humano e aos medicamentos especiais de uso humano, fabricados industrialmente ou en cuxa fabricación interveña un proceso industrial no referente aos procedementos e requisitos para a presentación de solicitudes de autorización, a súa avaliación, requisitos para a autorización de comercialización, ficha técnica, etiquetaxe e prospecto incluíndo condicións de prescrición e dispensación, así como a inclusión dos medicamentos autorizados no correspondente rexistro oficial.

2. Quedan excluídos do ámbito de aplicación deste real decreto:

a) Os medicamentos de terapia avanzada recollidos no artigo 47 da Lei 29/2006, do 26 de xullo, elaborados integramente e utilizados, sen ánimo de lucro, en centros vinculados ao Sistema Nacional de Saúde, e que esa preparación se realice en centros autorizados para tal fin polo Ministerio de Sanidade e Consumo e sexan medicamentos en fase de investigación clínica ou sexan medicamentos que a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios considere que satisfán as garantías de calidade, seguranza, eficacia, identificación e información.

b) O sangue completo, o plasma e as células sanguíneas de orixe humana.

3. Esta disposición non é de aplicación no referido ás solicitudes, avaliación e autorización, para os medicamentos recollidos no anexo I do Regulamento (CE) 726/2004 do Parlamento Europeo e do Consello, do 31 de marzo de 2004, polo que se establecen procedementos comunitarios para a autorización e supervisión de medicamentos de uso humano e veterinario e polo que se crea a Axencia Europea de Medicamentos. Non obstante, si lles será de aplicación o previsto no artigo 21.3 e os anexos III e IV.

### Artigo 4. *Carácter da autorización de comercialización.*

1. Ningún medicamento fabricado industrialmente poderá ser posto no mercado sen a previa autorización de comercialización outorgada pola Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios ou pola Comisión Europea, e inscrición no rexistro de medicamentos, de acordo cos procedementos establecidos para cada caso.

Toda modificación, transmisión, suspensión e revogación da autorización de comercialización dun medicamento deberá ser autorizada e constar no rexistro de medicamentos autorizados que, para estes efectos, terá, do mesmo modo que a inscrición, carácter constitutivo, agás no caso dos medicamentos autorizados pola Comisión Europea.

2. Cando un medicamento obtivese unha autorización de comercialización inicial, toda dosificación, forma farmacéutica, vía de administración e presentación adicionais, así como calquera modificación e ampliación que se introduza terá tamén que obter unha autorización. Todas estas autorizacións de comercialización consideraranse pertencentes á mesma autorización global de comercialización, en particular, para os efectos da aplicación dos períodos de exclusividade de datos, así como para as modificacións posteriores da autorización que

afecten todo un conxunto de medicamentos dun mesmo titular que conteñan o mesmo principio activo.

## CAPÍTULO II

### Autorización de medicamentos

#### SECCIÓN 1.<sup>a</sup> SOLICITUDES

##### Artigo 5. *Requisitos do solicitante dunha autorización de comercialización.*

O solicitante da autorización de comercialización dun medicamento debe estar establecido na Unión Europea. O solicitante poderá designar un representante legal co cal se entenderán as actuacións derivadas da tramitación da solicitude de autorización do medicamento ou das súas posteriores modificacións. Así mesmo, o solicitante poderá indicar na solicitude o titular da autorización de comercialización proposto para España.

##### Artigo 6. *Solicitude de autorización de comercialización de medicamentos fabricados industrialmente.*

1. As solicitudes de autorización de comercialización de medicamentos presentaranse en calquera dos lugares previstos no artigo 38.4 da Lei 30/1992, do 26 de novembro, de réxime xurídico das administracións públicas e do procedemento administrativo común, dirixidas á Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios.

Así mesmo e conforme o previsto no artigo 38.9 da mencionada lei, as solicitudes poderanse presentar por medios telemáticos.

2. O modelo de solicitude deberase axustar ao que, en cada momento, estableza a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios, de acordo cos modelos normalizados aprobados pola Comisión Europea.

3. A documentación presentarse, cando menos, en castelán. Malia o anterior, a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios poderá establecer que unha ou varias partes da documentación científico-técnica se poidan presentar noutro idioma.

4. As solicitudes de autorización de medicamentos deberán ir acompañadas do documento acreditativo do pagamento da taxa.

5. A solicitude, cuxo modelo poderá ser obtido a través da páxina web da Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios, deberá comprender cando menos os datos e documentos que a continuación se relacionan. O expediente presentarse en formato normalizado de acordo co establecido no anexo I deste real decreto:

- a) Nome ou razón social e domicilio ou sede social do solicitante e, se é o caso, do fabricante, DNI/NIE ou CIF;
- b) Nome do medicamento;
- c) Composición cualitativa e cuantitativa de todos os compoñentes do medicamento, incluíndo a da súa denominación común internacional (DCI) recomendada pola Organización Mundial da Saúde, e a súa equivalencia coa denominación oficial española (DOE), cando a teña, ou a mención da denominación química pertinente en ausencia das anteriores. No caso de substancias e preparados vexetais declararanse de acordo co establecido para estes;
- d) Avaliación do risco que o medicamento podería representar para o ambiente. Este impacto deberase estudar e deberanse prever, caso por caso, as disposicións particulares destinadas a limitalo;
- e) Descrición do modo de fabricación;
- f) Indicacións terapéuticas, contraindicacións e reaccións adversas;
- g) Posoloxía, forma farmacéutica, forma e vía de administración e período ou prazo de validez previsto;

h) Indicacións sobre as medidas de precaución e de seguranza que se deben adoptar ao almacenar o medicamento, ao administralo aos pacientes e ao eliminar os produtos residuais, xunto coa indicación de calquera risco potencial que o medicamento puidese presentar para o ambiente;

i) Descrición dos métodos de control utilizados polo fabricante;

j) Resultado das probas:

- 1.º Farmacéuticas (físicoquímicas, biolóxicas ou microbiolóxicas).
- 2.º Preclínicas (toxicolóxicas e farmacolóxicas).
- 3.º Clínicas.

Os documentos e información relativos aos resultados das probas farmacéuticas, preclínicas e clínicas deberán ir acompañados de resumos detallados e informes de expertos, que formarán parte da correspondente solicitude e quedarán integrados no expediente de autorización. Estes informes deben ser elaborados e asinados por persoas que posúan as cualificacións técnicas e profesionais necesarias, avaladas nun currículo que se xuntará ao informe;

k) Unha descrición detallada dos sistemas de farmacovixilancia e, cando corresponda, do plan de xestión de riscos que o solicitante vaia crear;

l) Unha declaración do solicitante segundo a cal os ensaios clínicos levados a cabo fóra da Unión Europea cumpren os principios éticos e normas de boa práctica clínica previstos no Real decreto 223/2004, do 6 de febreiro, polo que se regulan os ensaios clínicos con medicamentos;

m) Ficha técnica ou resumo das características do produto de acordo co anexo II, unha maqueta do deseño e contido da embalaxe exterior e do acondicionamento primario, así como o prospecto de acordo coa normativa ao respecto, para efectos de garantir a adecuada comprensión polos cidadáns;

n) documento acreditativo de que o fabricante está autorizado no seu país para fabricar medicamentos;

ñ) se é o caso, unha copia da autorización de comercialización obtida para o medicamento noutro Estado membro ou nun terceiro país xunto coa ficha técnica e o prospecto aprobados ou propostos, se é o caso, xunto coa lista dos Estados membros en que se estea estudando unha solicitude de autorización, así como calquera denegación dunha solicitude de autorización, tanto na Unión Europea como nun país terceiro, e os motivos de tal decisión. Sen prexuízo do que se establece no artigo 62.3 deste regulamento, débese proceder á actualización desta información sempre que cheguen a coñecemento do solicitante ou titular da autorización feitos que afecten ou alteren a información achegada ou que consta na solicitude;

o) Documento acreditativo de que o solicitante dispón dunha persoa cualificada responsable da farmacovixilancia, así como da infraestrutura necesaria en España para informar sobre toda reacción adversa que se sospeite ou que se produza en España, ou nun país terceiro.

##### Artigo 7. *Requisitos específicos da autorización de medicamentos xenéricos.*

1. Respecto dos medicamentos xenéricos definidos no artigo 2.35, os diferentes sales, ésteres, éteres, isómeros, mesturas de isómeros, complexos ou derivados dun principio activo consideraranse un mesmo principio activo, a menos que teñan propiedades considerablemente diferentes en canto a seguranza e/ou eficacia, en cuxo caso o solicitante deberá facilitar datos suplementarios para demostrar a seguranza e/ou eficacia da diversidade de sales, ésteres ou derivados dun principio activo autorizado. As diferentes formas farmacéuticas orais de

liberación inmediata consideraranse unha mesma forma farmacéutica. O solicitante poderá estar exento de presentar os estudos de biodisponibilidade se pode demostrar que o medicamento xenérico satisfai os criterios pertinentes definidos nas correspondentes directrices detalladas.

2. Sen prexuízo do dereito relativo á protección da propiedade industrial e comercial, o solicitante non terá obriga de facilitar os resultados dos ensaios preclínicos e clínicos se pode demostrar que o medicamento é xenérico dun medicamento de referencia que está ou foi autorizado, de acordo coa presente disposición, desde hai oito anos como mínimo por un Estado membro ou na Unión Europea por procedemento centralizado. Para estes efectos, enténdese por medicamento de referencia aquel autorizado con base nun expediente completo.

3. Os medicamentos xenéricos dun medicamento de referencia, autorizado de acordo con esta disposición, non se comercializarán ata transcorridos dez anos desde a data da autorización inicial do medicamento de referencia.

Este período de dez anos ampliarase ata un máximo de once anos se, durante os primeiros oito anos do período de dez anos, o titular da autorización de comercialización do medicamento de referencia obtén unha autorización para unha ou varias indicacións terapéuticas novas e, durante a avaliación científica previa á súa autorización, se establece que as ditas indicacións achegarán un beneficio clínico significativo en comparación coas terapias existentes.

4. Cando o medicamento de referencia non estea autorizado en España, o solicitante deberá indicar na súa solicitude o nome do Estado membro en que estea ou fose autorizado e a data de autorización. A Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios solicitaralle á autoridade competente do outro Estado membro unha confirmación, no prazo dun mes, de que o medicamento de referencia está ou foi autorizado, xunto coa composición completa do medicamento de referencia e, en caso necesario, calquera outra documentación que considere pertinente.

5. Os medicamentos xenéricos deberanse designar coa denominación oficial española do principio activo e, no seu defecto, coa denominación común usual ou científica da dita substancia, acompañada, se é o caso, do nome ou marca do titular ou fabricante; así mesmo, poderanse denominar cunha marca sempre que non se poida confundir cunha denominación oficial española ou unha denominación común internacional nin inducir a erro sobre as propiedades terapéuticas ou a natureza do medicamento.

Os medicamentos xenéricos identificaranse por levar a continuación do seu nome as siglas EFX.

#### Artigo 8. *Requisitos específicos da autorización de medicamentos con solicitude combinada con datos suplementarios.*

Cando o medicamento non se axuste aos requisitos de medicamento xenérico do punto 1 do artigo anterior, cando a bioequivalencia non poida ser demostrada por medio de estudos de biodisponibilidade ou cando haxa diferenzas nos principios activos, as indicacións terapéuticas, a dosificación, a forma farmacéutica ou a vía de administración con respecto ás do medicamento de referencia, deberanse facilitar os resultados dos ensaios preclínicos e/ou clínicos adecuados suplementarios.

#### Artigo 9. *Requisitos específicos da autorización de medicamentos biolóxicos similares a outro de referencia.*

1. As solicitudes de autorización deberán incluír os resultados dos ensaios preclínicos e clínicos adecuados

cando un medicamento biolóxico que sexa similar a un produto biolóxico de referencia non cumpra as condicións da definición de medicamentos xenéricos, debido a diferenzas relacionadas coas materias primas ou diferenzas no proceso de fabricación do medicamento biolóxico e do medicamento biolóxico de referencia.

2. A documentación deberase axustar aos criterios establecidos no documento técnico común (DTC) acordado na Unión Europea e recollido no anexo I así como ao disposto nas directrices detalladas específicas para cada materia.

#### Artigo 10. *Requisitos específicos da autorización de medicamentos baseados en principios activos suficientemente comprobados.*

1. O solicitante non terá obriga de facilitar os resultados de ensaios preclínicos e clínicos propios se pode demostrar que o principio activo do medicamento tivo un uso médico ben establecido cando menos durante dez anos dentro da Unión Europea e presenta unha eficacia recoñecida, así como un nivel aceptable de seguranza en virtude das condicións previstas no anexo I.

2. Neste caso, os resultados dos ensaios substituiranse por unha documentación bibliográfico-científica que proporcione evidencia científica adecuada.

3. O establecido neste artigo non será de aplicación a produtos que deban cumprir as condicións sinaladas nos artigos 7, 8 e 9.

#### Artigo 11. *Solicitudes de novas asociacións de principios activos autorizados.*

As solicitudes de medicamentos que conteñan asociación de principios activos presentes na composición de medicamentos autorizados, pero que non fosen combinados aínda con fins terapéuticos, deberán achegar os resultados dos ensaios preclínicos e/ou clínicos relativos á nova asociación, sen necesidade de facilitar a documentación relativa a cada principio activo individual.

#### Artigo 12. *Solicitudes de autorización de medicamentos con consentimento expreso do titular dunha autorización previa ou dun expediente en trámite de rexistro.*

1. Tras a concesión dunha autorización de comercialización, o titular desta poderá consentir que outro solicitante faga uso da documentación farmacéutica, preclínica e clínica que conste no expediente do seu medicamento, para o estudo dunha solicitude posterior dun medicamento que teña a mesma composición cualitativa e cuantitativa en substancias activas e a mesma forma farmacéutica. Esta situación deberana certificar ambas as partes na documentación que se lle xunte á solicitude, significando a exactitude de ambos os expedientes en todos os aspectos farmacéuticos, preclínicos e clínicos, excepto nos aspectos de identificación e deseño da etiquetaxe do medicamento.

2. O solicitante dun expediente en trámite poderá, así mesmo, consentir a outro solicitante a presentación doutra solicitude baseada en idéntica documentación farmacéutica, preclínica e clínica, xuntando no segundo expediente certificación por ambas as partes desta autorización e da exactitude de ambas as documentacións en todos os aspectos farmacéuticos, preclínicos e clínicos, excepto nos aspectos de identificación e deseño da etiquetaxe do medicamento.

#### Artigo 13. *Período de exclusividade para novas indicacións de principios activos suficientemente coñecidos.*

Cando se autorice unha nova indicación para un principio activo suficientemente coñecido, concederáse un



período dun ano de exclusividade de datos, non acumulativo a outros períodos de protección de datos, sempre e cando se levasen a cabo estudos clínicos e/ou preclínicos significativos en relación coa nova indicación.

#### SECCIÓN 2.<sup>a</sup> PROCEDEMENTO DE AUTORIZACIÓN

##### Artigo 14. *Obxectivos do procedemento de autorización.*

1. O procedemento de autorización ten por obxecto comprobar que o medicamento:

- a) Alcanza os requisitos de calidade establecidos.
- b) É seguro e non produce en condicións normais de utilización efectos tóxicos ou indeseables desproporcionados con respecto ao beneficio que procura.
- c) É eficaz nas indicacións terapéuticas aprobadas.
- d) Está correctamente identificado e vai acompañado da información precisa para a súa utilización.

2. A avaliación dos efectos terapéuticos positivos do medicamento apreciarase en relación con calquera risco relacionado coa calidade, a seguranza e a eficacia do medicamento para a saúde do paciente ou a saúde pública, entendido como relación beneficio-risco.

3. O establecido neste artigo será, así mesmo, de aplicación ás modificacións que se produzan na autorización e seguirá sendo aplicable, mentres o produto estea no mercado, de acordo coas novas evidencias que con respecto á súa seguranza e efectividade se vaian obtendo.

4. En calquera momento a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios poderá comprobar que se cumpren os requisitos do punto 1 anterior.

##### Artigo 15. *Garantías de confidencialidade.*

A documentación da solicitude de autorización e os informes de experto terán carácter confidencial.

##### Artigo 16. *Admisión a trámite e validación da solicitude.*

1. A Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios, no prazo de dez días naturais desde a presentación da solicitude, verificará que esta reúne os requisitos previstos, e notificaralle ao solicitante a súa admisión a trámite con indicación do procedemento aplicable e a identificación do expediente, así como do prazo para a notificación da resolución.

2. No caso de que a solicitude non reúna os requisitos establecidos, requirirase o solicitante para que emende as deficiencias no prazo máximo de dez días naturais, con indicación de que se así non o fixese se arquivará a súa solicitude, logo de resolución que se ditará nos termos establecidos no artigo 42 da Lei 30/1992, do 26 de novembro.

3. O prazo máximo para a notificación da resolución do procedemento de autorización de medicamentos será de 210 días naturais, que comezarán a se computar a partir do día seguinte á data de presentación dunha solicitude válida.

4. En caso de que o medicamento obxecto da solicitude fose previamente autorizado noutro Estado membro, o mesmo titular non poderá presentar solicitude ante a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios, nin será admitida a trámite, agás se a solicitude se presenta de acordo co procedemento de recoñecemento mutuo establecido no artigo 72, ou se se trata dunha extensión de liña dun medicamento autorizado en España a través do procedemento nacional.

5. En caso de que o medicamento obxecto da solicitude estea sendo avaliado noutro Estado membro, deberá ser comunicado polo solicitante á Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios. A Axencia infor-

mará o interesado que deberá tramitar a súa solicitude por procedemento de recoñecemento mutuo ou ben por procedemento descentralizado, de acordo co establecido nos artigos 72 e 73, arquivando a súa solicitude se procede.

##### Artigo 17. *Avaliación da documentación farmacéutica, preclínica e clínica e emisión do correspondente informe.*

1. Admitida a trámite a solicitude, a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios realizará a avaliación do expediente e emitirá informe de avaliación. Para tal efecto, poderá requirir documentación complementaria ou aclaracións ao solicitante sobre calquera extremo obxecto da solicitude, establecendo un prazo de tres meses, que excepcionalmente se poderá ampliar a seis, para a presentación da dita documentación. Cando a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios faga uso desta facultade, o prazo previsto no punto terceiro do artigo anterior quedará suspendido ata que se proporcionen os datos complementarios requiridos.

2. O informe de avaliación será motivado e recollerá os aspectos farmacéuticos, preclínicos e clínicos do medicamento.

3. No proceso de avaliación, a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios poderá someter o medicamento, as súas materias primas, produtos intermedios e outros compoñentes a exame dos seus laboratorios oficiais de control; así mesmo, poderá solicitar a colaboración doutro laboratorio nacional acreditado para tal efecto pola propia Axencia, a un laboratorio oficial de control comunitario ou dun país terceiro.

##### Artigo 18. *Ditame do Comité de Avaliación de Medicamentos de Uso Humano.*

A Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios poderá solicitar ao Comité de Avaliación de Medicamentos de Uso Humano o seu ditame sobre as solicitudes de novas autorizacións de medicamentos, e solicitudes de modificacións maiores de autorizacións de comercialización de acordo co establecido no artigo 63, para o cal remitirá ao dito Comité o informe de avaliación e, se é o caso, proposta da ficha técnica e o prospecto.

En todo caso, os ditames do Comité de Avaliación de Medicamentos de Uso Humano non terán carácter vinculante.

##### Artigo 19. *Causas e procedemento de denegación.*

1. A solicitude de autorización dun medicamento poderá ser denegada polas seguintes razóns, cando:

- a) A relación beneficio-risco non sexa favorable;
- b) Non se xustifique suficientemente a eficacia terapéutica;
- c) O medicamento non teña a composición cualitativa e cuantitativa declarada ou careza da calidade adecuada;
- d) Os datos e informacións contidos na documentación da solicitude de autorización sexan erróneos ou incumpran a normativa de aplicación na materia.

2. En caso de que o resultado da avaliación sexa desfavorable por algunha das causas previstas no punto anterior, ou existan diferenzas substanciais da información do medicamento con respecto á proposta realizada polo solicitante, a Subdirección Xeral de Medicamentos de Uso Humano da Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios porao de manifesto ao interesado co fin de que, nun prazo de quince días, poida efectuar as alegacións e presentar a documentación que considere oportuna.

3. Efectuadas alegacións por parte do solicitante, a Axencia modificará o informe de avaliación e, se procede, de acordo co artigo anterior, será remitido ao Comité de Avaliación de Medicamentos de Uso Humano, co fin da emisión do oportuno ditame.

#### Artigo 20. *Resolución.*

1. Finalizada a instrución do procedemento, ditarase resolución motivada que se lle notificará ao interesado con expresión dos recursos que procedan de acordo co previsto na normativa vixente.

2. Cando os resultados da avaliación sexan favorables, a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios emitirá resolución autorizando a comercialización, sen prexuízo das obrigas derivadas das normas sobre financiamento público.

3. A resolución de autorización dun medicamento conterá as condicións de autorización e formarán parte dela os datos administrativos, a ficha técnica, a etiquetaxe e o prospecto.

4. No documento de autorización deberán figurar, polo menos, os seguintes datos:

- a) Nome do medicamento.
- b) Número de rexistro.
- c) Grupo terapéutico.
- d) Forma farmacéutica.
- e) Vía de administración.
- f) Presentacións autorizadas cos seus respectivos códigos nacionais.
- g) Condicións de conservación e caducidade.
- h) Condicións de prescrición e dispensación.
- i) Nome e enderezo do titular da autorización.
- j) Nome e enderezo do representante do titular da autorización de comercialización, se é o caso.
- k) Nome e enderezo do fabricante, tanto do principio activo como do medicamento en caso de que difiran.
- l) Composición cualitativa e cuantitativa completa.

#### Artigo 21. *Inscripción no rexistro de medicamentos.*

1. A autorización do medicamento inscribírase de oficio no Rexistro de Medicamentos da Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios.

2. Cada número de rexistro referirase a unha composición, unha forma farmacéutica, unha dose por unidade de administración incluíndo todas as presentacións para a venda. Cada unha das presentacións será identificada polo seu correspondente código nacional.

No caso dun medicamento que se deba administrar cun dispositivo aplicador exclusivo que permita ser utilizado repetidas veces, poderase admitir no mesmo rexistro unha presentación cun dispositivo aplicador e outra sen el, asignando un código nacional a cada unha das presentacións.

Tamén se poderán admitir baixo o mesmo número de rexistro outros supostos cando así o determine a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios.

3. No caso dos medicamentos relacionados no anexo do Regulamento (CE) 726/2004, a posta no mercado deberá ser comunicada á Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios para efectos da súa inclusión no rexistro de medicamentos autorizados.

#### Artigo 22. *Transparencia e publicidade.*

1. A Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios asegurará o acceso público ás súas decisións sobre a autorización ou denegación de comercialización dun medicamento, as súas modificacións, suspensións e revogacións, cando todas elas sexan firmes en vía administrativa, así como a ficha técnica, de conformidade co

disposto na Lei orgánica 15/1999, do 13 de decembro, de protección de datos de carácter persoal.

2. Será, así mesmo, de acceso público o informe de avaliación motivado, logo de supresión de calquera información comercial de carácter confidencial, de acordo coas directrices que adopte Comisión Europea.

#### Artigo 23. *Responsabilidade do titular e do fabricante.*

1. O titular da autorización de comercialización de cada medicamento será o responsable do cumprimento das obrigas derivadas da autorización e deberá contar cos medios materiais e persoais necesarios para cumprir as obrigas derivadas dela.

2. A autorización dun medicamento concederase sen prexuízo da responsabilidade civil ou penal do fabricante ou fabricantes e, así mesmo, do fabricante ou fabricantes implicados no proceso de fabricación do produto ou da súa materia prima e, se é o caso, do titular da autorización de comercialización.

#### Artigo 24. *Condicións de prescrición e dispensación dos medicamentos.*

1. A Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios clasificará o medicamento como:

- a) Medicamento suxeito a prescrición médica.
- b) Medicamento non suxeito a prescrición médica.

Dentro dos medicamentos cuxa dispensación requira prescrición médica existirán as seguintes subcategorías:

- 1.º Medicamentos suxeitos a prescrición médica de dispensación renovable ou non renovable.
- 2.º Medicamentos suxeitos a prescrición médica especial.
- 3.º Medicamentos de prescrición médica restrinxida, de utilización reservada a determinados medios especializados.

2. Os medicamentos someteranse a prescrición médica especial cando:

- a) Conteñan, en doses non exentas, unha substancia clasificada como estupefaciente ou psicótropo de acordo cos convenios internacionais sobre a materia.
- b) Poidan ser obxecto, en caso de utilización anormal, de risco considerable de abuso medicamentoso, poidan provocar toxicodependencia ou ser desviados para usos ilegais.
- c) Conteñan algunha substancia que, pola súa novidade ou propiedades, se considere necesaria a súa inclusión neste grupo como medida de precaución.

3. Os medicamentos someteranse a prescrición médica restrinxida cando:

- a) A causa das súas características farmacolóxicas ou pola súa novidade, ou por motivos de saúde pública, se reserven para tratamentos que soamente se poidan utilizar ou seguir en medio hospitalario ou centros asistenciais autorizados (medicamentos de uso hospitalario).
- b) Se utilicen no tratamento de enfermidades que deban ser diagnosticadas en medio hospitalario ou en establecementos que dispoñan de medios de diagnóstico adecuados ou por determinados médicos especialistas, aínda que a administración e seguimento se poida realizar fóra do hospital (medicamentos de diagnóstico hospitalario de prescrición por determinados médicos especialistas).
- c) Estean destinados a pacientes ambulatorios, pero cuxa utilización poida producir reaccións adversas moi graves, o que requirirá, se é o caso, prescrición por determinados médicos especialistas e unha vixilancia especial



durante o tratamento (medicamentos de especial control médico).

4. Malia o disposto nos puntos anteriores, a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios poderá establecer excepcións a estes tendo en conta o seguinte:

a) A dose máxima única ou a dose máxima diaria, a dosificación, a forma farmacéutica, determinados envases e/ou

b) Outras condicións de utilización que garantan o uso adecuado do medicamento.

5. A Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios poderá modificar de oficio a clasificación outorgada a un medicamento, de acordo cos criterios expostos neste artigo, cando da reavaliación do expediente se desprendan novos datos que o xustifiquen.

6. A Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios poderá cualificar como medicamentos non suxeitos a prescrición médica aqueles que vaian destinados a procesos ou condicións que non necesiten un diagnóstico preciso e cuxos datos de avaliación toxicolóxica, clínica ou da súa utilización e vía de administración non exixan prescrición médica.

7. Cando, con base en ensaios clínicos ou estudos preclínicos significativos, a autorización de medicamento suxeito a prescrición médica se modifícase pola de medicamento non suxeito a prescrición médica ou viceversa, concederase un período dun ano de exclusividade de datos para estes desde a autorización da modificación.

8. O Ministerio de Sanidade e Consumo establecerá as condicións e requisitos específicos para a aplicación de cada unha destas categorías de prescrición e dispensación.

#### Artigo 25. *Medicamentos publicitarios.*

1. Poderán ser obxecto de publicidade destinada ao público os medicamentos que cumpran todos os requisitos que se relacionan a continuación:

a) Que non se financien con fondos públicos.

b) Que pola súa composición e obxectivo estean destinados e concibidos para a súa utilización sen a intervención dun médico que realice o diagnóstico, a prescrición ou o seguimento do tratamento.

c) Que non conteñan na súa composición substancias psicotrópicas nin estupefacientes.

2. O cumprimento destes requisitos verificarao con carácter previo a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios mediante o outorgamento da preceptiva autorización.

#### Artigo 26. *Autorizacións sometidas a condicións especiais.*

1. En circunstancias excepcionais, a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios poderá autorizar un medicamento baseado nunha solicitude cuxos datos preclínicos ou clínicos estean incompletos, cando o solicitante poida xustificar por razóns obxectivas e verificables que non pode subministrar datos completos sobre a eficacia e seguranza nas condicións normais de uso do produto, por algunha das razóns seguintes:

a) Os casos para os cales está indicado o medicamento preséntanse tan raramente que o solicitante non pode razoablemente estar obrigado a proporcionar as evidencias detalladas;

b) O estado actual de desenvolvemento da ciencia non permite proporcionar información completa;

c) Os principios de deontoloxía médica comunmente admitidos prohiben recoller esta información.

2. Nestas circunstancias, a autorización concedida pola Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios será revisable anualmente e supeditada á obriga por parte do solicitante de cumprir as seguintes condicións segundo proceda:

a) Realizar, dentro do prazo establecido pola Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios, un programa de estudos determinado cuxos resultados constituirán a base dunha nova avaliación da relación beneficio/risco.

b) Cualificar o medicamento como suxeito a prescrición médica e, en caso necesario, autorizar unicamente a súa administración se se efectúa baixo estrito control médico, a ser posible nun centro hospitalario.

c) Incluír a información dispoñible na ficha técnica explicando as limitacións dos datos, así como no prospecto e en calquera outra información médica, destacando que, en relación con determinados aspectos, non existen aínda datos concluíntes sobre o medicamento en cuestión.

#### Artigo 27. *Prazo de validez e renovación da autorización.*

1. A autorización dun medicamento terá unha validez de cinco anos. Esta poderase renovar transcorrido o dito prazo logo de reavaliación da relación beneficio/risco. Unha vez renovada a autorización, terá carácter indefinido, agás que razóns de farmacovixilancia xustifiquen o seu sometemento a un novo procedemento de renovación.

2. O procedemento de renovación iniciarase por solicitude do titular da autorización do medicamento. A solicitude presentarase ante a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios, cando menos seis meses antes de que expire a súa validez.

3. A solicitude de renovación presentarase en calquera dos lugares previstos no artigo 38.4 da Lei 30/1992, do 26 de novembro, e de acordo co formato de solicitude publicado pola Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios.

4. A Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios notificará a resolución antes da expiración da validez da autorización. En caso de que a resolución sexa negativa seguirase o disposto no artigo 68.

5. A autorización quedará extinguida se non se presenta solicitude de renovación da autorización, no prazo establecido, agás que a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios, mediante resolución, acorde manter a vixencia da autorización.

#### Artigo 28. *Comercialización efectiva.*

1. O titular da autorización comunicarlle de forma expresa á Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios a data de comercialización efectiva de cada medicamento. A dita comunicación será realizada por cada unha das autorizacións de comercialización, como mínimo quince días antes de se efectuar esa comercialización.

2. O titular da autorización efectuará anualmente unha declaración de intención de comercialización do medicamento de forma expresa. Esta comunicación efectuarase ante a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios durante o mes de outubro do ano anterior, xuntando xustificación do pagamento da correspondente taxa. No caso de non presentar esta declaración, entenderase que se solicita a suspensión da autorización de comercialización de acordo co artigo 69.1, iniciándose o correspondente procedemento.

3. Cada autorización de comercialización dun medicamento perderá a súa validez se, nun prazo de tres anos, o titular non procede á comercialización efectiva deste.

O período dos tres anos empezará a contar a partir do día seguinte da data da notificación da resolución de autorización emitida pola Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios.

4. A autorización de comercialización dun medicamento perderá tamén a súa validez, se unha vez autorizado e comercializado se deixa de encontrar de forma efectiva no mercado durante tres anos consecutivos.

5. Cando un titular dunha autorización de comercialización manifieste á Axencia a súa intención de non continuar a comercialización dun medicamento, a Axencia poderá facer pública esta situación, instando outros laboratorios que poidan estar interesados a solicitar unha autorización de comercialización dese medicamento, con base nos artigos 7, 8, 10 e 12, segundo proceda.

6. Non obstante, cando concorran razóns de saúde ou de interese sanitario, como no suposto de se orixinar lagoa terapéutica, xa sexa no mercado en xeral ou na prestación farmacéutica do Sistema Nacional de Saúde, a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios manterá a validez da autorización e exixirá a comercialización efectiva do medicamento.

7. A Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios procederá a anotar as anteriores circunstancias no Rexistro de Medicamentos.

### CAPÍTULO III

#### Etiquetaxe e prospecto

##### SECCIÓN 1.<sup>a</sup> DISPOSICIÓN XERAIS DA ETIQUETAXE E PROSPECTO

**Artigo 29.** *Obxectivos da etiquetaxe e prospecto: garantías de identificación e información para o uso racional do medicamento.*

1. A etiquetaxe e o prospecto do medicamento deberán ser conformes coa información da súa ficha técnica.

2. A etiquetaxe e o prospecto garantirán a inequívoca identificación do medicamento, proporcionando a información necesaria para a súa correcta administración e uso polos pacientes ou usuarios e, se é o caso, polos profesionais sanitarios.

3. A etiquetaxe e o prospecto, no seu deseño e contido, facilitarán a adecuada comprensión e coñecemento do medicamento polo cidadán. O prospecto deberá ser lexible, claro, asegurando a súa comprensión polo paciente e reducindo ao mínimo os termos de natureza técnica.

**Artigo 30.** *Autorización da información contida na etiquetaxe e prospecto.*

1. Os textos e demais características da etiquetaxe e do prospecto forman parte da súa publicidade do medicamento e requirirán autorización da Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios.

As modificacións requirirán, así mesmo, autorización previa da Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios e resolveranse conforme o procedemento establecido para as modificacións da autorización.

2. Os textos presentaranse, cando menos, en castelán. Ademais, tamén se poderán redactar noutros idiomas, sempre que en todos eles figure a mesma información. Nestes casos, coa solicitude xuntarase a documentación acreditativa da fidelidade da tradución.

3. No caso dos medicamentos orfos, as informacións previstas na etiquetaxe poderanse redactar, logo de solicitude debidamente motivada, nunha lingua oficial da Unión Europea, naqueles casos que determine a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios.

4. Así mesmo, cando o destino do medicamento non sexa a entrega directa ao paciente, a Axencia Española de

Medicamentos e Produtos Sanitarios poderá dispensar da obriga de facer figurar determinadas informacións na etiquetaxe e o prospecto, así como de redactar o prospecto en castelán.

5. Sen prexuízo do anterior, nos casos dos puntos 3 e 4, o titular da autorización de comercialización porá á disposición da Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios a información da etiquetaxe e/ou do prospecto en castelán, de maneira que se poida facer dispoñible para os cidadáns e profesionais interesados.

##### SECCIÓN 2.<sup>a</sup> GARANTÍAS DE IDENTIFICACIÓN DO MEDICAMENTO: ETIQUETAXE

**Artigo 31.** *Requisitos xerais.*

1. A etiquetaxe do medicamento deberá incluír a información detallada no anexo III.

2. Os datos que se deben mencionar obrigatoriamente na etiquetaxe dos medicamentos estarán expresados en caracteres facilmente lexibles, claramente comprensibles e indelebles. Estes datos non inducirán a erro sobre a natureza do produto nin sobre as súas propiedades terapéuticas.

**Artigo 32.** *Garantías de autenticidade e rastrexabilidade da etiquetaxe.*

A embalaxe exterior ou, no seu defecto, o acondicionamento primario incorporará os elementos que permitan a autenticación do produto, así como a información necesaria para determinar a rastrexabilidade do medicamento desde a súa fabricación ata a súa dispensación ao cidadán, incluíndo para iso a identificación que se establece regulamentariamente.

**Artigo 33.** *Incorporación de símbolos e motivos gráficos.*

1. Será obrigatorio incluír na etiquetaxe os símbolos recollidos no anexo IV.

2. Poderase autorizar a inclusión doutros motivos gráficos que, sendo conformes coa ficha técnica, e non tendo carácter publicitario, sexan adecuados para facilitar a interpretación polos pacientes e usuarios de determinadas mencións do anexo III.

**Artigo 34.** *Obriga de declarar determinados excipientes.*

Na etiquetaxe, na declaración da composición do medicamento, incluíranse os excipientes de declaración obrigatoria cuxo coñecemento resulte necesario para unha correcta administración e uso do medicamento.

Os excipientes de declaración obrigatoria iranse actualizando conforme os avances científicos e técnicos e de acordo co que se estableza na Unión Europea.

**Artigo 35.** *Garantía de correcta identificación: nome do medicamento.*

1. O nome con que se comercialice o medicamento definido no artigo 2.8, deberá reunir os requisitos establecidos legalmente e en ningún caso poderá inducir a erro sobre as propiedades terapéuticas ou a natureza do medicamento.

A denominación poderá ser un nome de fantasía que non se poida confundir coa denominación común, definida no artigo 2.9 ou ben a denominación común ou científica do principio activo, acompañada dunha marca comercial ou do nome do titular ou fabricante da autorización de comercialización.

2. Evitaranse aquelas denominacións que poidan inducir a erro na prescrición ou dispensación a causa de denominacións xa existentes no mercado farmacéutico,

do uso doutras denominacións anteriores ou dos hábitos de prescrición.

3. En xeral, e de acordo co establecido nos dous puntos anteriores, non serán admisibles as denominacións de medicamentos cando:

a) A súa prescrición ou dispensación poida dar lugar a confusión fonética ou ortográfica co doutro medicamento ou con produtos sanitarios, cosméticos ou alimentarios.

b) Fose utilizada nun medicamento cuxa autorización fose revogada e non transcorresen cinco anos desde a súa revogación, excepto que teñan a mesma composición en principios activos.

c) Teña parecido ortográfico cunha denominación oficial española, cunha denominación común internacional recomendada ou proposta pola Organización Mundial da Saúde, ou cunha denominación común usual ou científica.

d) Se trate de medicamentos publicitarios e doutros medicamentos con publicidade dirixida ao público, cuxa denominación non poderá ser igual ou inducir a confusión co doutro medicamento suxeito a prescrición médica ou financiado con fondos públicos.

#### SECCIÓN 3.<sup>a</sup> GARANTÍAS DE INFORMACIÓN DO MEDICAMENTO: PROSPECTO

##### Artigo 36. *Requisitos xerais do prospecto.*

1. O prospecto é a información escrita que acompaña o medicamento, dirixida ao paciente ou ao usuario. Nel identifícase o titular da autorización e, se é o caso, o nome do representante do titular da autorización de comercialización e o responsable da fabricación do medicamento, declárase a súa composición e danse instrucións para a súa administración, uso e conservación, así como os seus efectos adversos, interaccións, contraindicacións e demais datos que se determinan no anexo V, co fin de propor o seu máis correcto uso e a observancia do tratamento prescrito, así como as medidas que se vaian adoptar en caso de intoxicación.

2. O prospecto deberá estar redactado e concibido en termos claros e comprensibles para permitir que os pacientes e usuarios actúen de forma adecuada, cando sexa necesario con axuda dos profesionais sanitarios.

3. O prospecto deberá reflectir os resultados das consultas cos grupos de pacientes ou de usuarios para garantir a súa lexibilidade, claridade e facilidade de comprensión para favorecer o uso correcto do medicamento.

4. Como norma xeral, o prospecto soamente conterá a información concernente ao medicamento a que se refira. Non obstante, a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios poderá autorizar, en determinadas circunstancias, que se inclúa información relativa a distintas doses e formas farmacéuticas dispoñibles dun mesmo medicamento.

5. É obrigatoria a inserción do prospecto en todos os medicamentos, agás se toda a información exixida se inclúe na embalaxe exterior ou, no seu defecto, no acondicionamento primario.

6. O titular da autorización de comercialización garantizará que, logo de solicitude das organizacións de pacientes, o prospecto estea dispoñible en formatos apropiados para as persoas invidentes ou con visión parcial.

##### Artigo 37. *Omisión de indicacións terapéuticas.*

A Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios poderá decidir que certas indicacións terapéuticas non figuren no prospecto ou na ficha técnica, en particular, cando o solicitante dun medicamento xenérico comunique que estas indicacións estivesen cubertas polo

dereito de patentes ou de protección de datos no momento en que o medicamento xenérico se autorice.

##### Artigo 38. *Motivos gráficos.*

Poderase autorizar a inclusión no prospecto de debuxos e doutros motivos gráficos, que complementen a información escrita do prospecto así como outras informacións, sempre que, sendo conformes coa ficha técnica, se xustifiquen por razóns de educación sanitaria ou favorezan unha maior comprensión para o consumidor ou usuario a que se dirixan, e non respondan a criterios de promoción ou publicidade do medicamento.

#### SECCIÓN 4.<sup>a</sup> DISPOSICIÓNS PARTICULARES PARA DETERMINADOS FORMATOS DE MEDICAMENTOS

##### Artigo 39. *Material de acondicionamento dos envases clínicos.*

1. Na embalaxe exterior deberán figurar os datos establecidos na parte primeira do anexo III, coas seguintes excepcións:

a) Supresión do cupón precinto do Sistema Nacional de Saúde.

b) Supresión do recadro ou espazo en branco que permita indicar a posoloxía recitada, duración do tratamento e frecuencia de tomas».

c) Inclusión de forma destacada da lenda: «Envase clínico, prohibida a súa venda polo miúdo».

2. No acondicionamento primario constarán os datos reflectidos na parte segunda do anexo III.

3. O número de prospectos que se inclúan na embalaxe serán os suficientes, dependendo do número de unidades do envase clínico, para garantir a información dos posibles pacientes ou usuarios, e conterán a información que se establece no anexo V.

##### Artigo 40. *Material de acondicionamento das mostras gratuítas.*

O material de acondicionamento das mostras gratuítas, calquera que sexa este, deberá reunir as mesmas características e condicións que as autorizadas para os envases de venda ao público, coas seguintes excepcións:

a) Suprimírase ou anularase o cupón precinto do Sistema Nacional de Saúde.

b) Na embalaxe exterior indicárase de maneira indeleble e ben visible a lenda: «Mostra gratuíta, prohibida a súa venda».

### CAPÍTULO IV

#### Disposicións particulares para determinadas clases de medicamentos

##### SECCIÓN 1.<sup>a</sup> MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS

##### Artigo 41. *Autorización previa de lotes de fabricación de medicamentos hemoderivados.*

1. Por motivos de saúde pública, a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios, de acordo co artigo 45.3 da Lei 29/2006, do 26 de xullo, someterá a autorización previa cada lote de fabricación do produto terminado e condicionará a comercialización á súa conformidade.

2. Exceptúanse do anterior os derivados do plasma que interveñan como excipiente ou como reactivo na produción doutro medicamento ou produto sanitario, os produtos en fase de ensaios clínicos e os medicamentos



senalados no punto 2 do artigo 24 da Lei 29/2006, do 26 de xullo.

3. A autorización previa do lote de fabricación implicará a revisión dos protocolos de produción e control que acompañaran a solicitude e, se é o caso, a realización dos ensaios analíticos que se consideren oportunos.

4. Cando se acredite documentalmente ante a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios que o lote foi certificado pola autoridade competente doutro Estado membro, outorgárase a mencionada autorización sen realizar novas análises.

5. Cando non se precise realizar análise, enténdese autorizado o lote de fabricación se no prazo de cinco días hábiles desde a recepción da solicitude de autorización na Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios esta non require o solicitante para que emende ou mellore a solicitude. A Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios determinará o medio telemático para efectuar a dita solicitude.

6. En caso que a solicitude implique a realización de análise do lote por non contar coa certificación sinalada anteriormente, a dita solicitude resolverase no prazo máximo de 60 días desde a súa presentación.

#### Artigo 42. *Comercio exterior dos medicamentos hemoderivados.*

1. A entrada e saída de medicamentos hemoderivados, das súas materias primas e dos seus intermedios do territorio español está sometida a autorización previa pola Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios.

2. No suposto de saída de medicamentos hemoderivados, requirirase informe previo favorable da Dirección Xeral de Saúde Pública do Ministerio de Sanidade e Consumo.

#### SECCIÓN 2.<sup>a</sup> VACINAS E ALÉRGENOS

#### Artigo 43. *Autorización previa de lotes de fabricación de vacinas e alérxenos.*

1. Por motivos de saúde pública, a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios, de acordo co artigo 45.3 da Lei 29/2006, do 26 de xullo, someterá a autorización previa cada lote de fabricación de produto terminado e condicionará a comercialización á súa conformidade, das seguintes vacinas:

- a) As vacinas víricas.
- b) As vacinas fronte ao tétano, difteria e tose ferina tanto monovalentes como polivalentes.
- c) A vacina antitífica atenuada.

2. A referida autorización previa implicará a revisión dos protocolos de produción e control e, se é o caso, a realización dos ensaios analíticos que se consideren oportunos.

3. Cando se acredite documentalmente ante a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios que o lote foi certificado pola autoridade competente doutro Estado membro da Unión europea, outorgárase a mencionada autorización sen realizar novas análises. Transcorrido o prazo do punto 4 deste artigo sen pronunciamento negativo, e tendo en conta a especial necesidade destes produtos estratéxicos, entenderase o lote conforme para a súa comercialización.

4. No prazo máximo de 60 días naturais desde a recepción da solicitude resolverase o expediente.

5. No caso da vacina da gripe os prazos recollidos nos puntos 3 e 4 serán de 30 días naturais.

#### Artigo 44. *Vacinas individualizadas.*

Para as vacinas de uso individual poderanse establecer limitacións do alcance do indicado no anexo I de acordo coas características destes produtos.

#### Artigo 45. *Recomendacións de uso.*

Naquelas vacinas que se autoricen por procedemento centralizado, descentralizado e recoñecemento mutuo, e conste na súa ficha técnica que se utilizarán de acordo coas recomendacións oficiais, as ditas recomendacións oficiais de uso deberanse xuntar á ficha técnica durante as accións de promoción da vacina.

#### SECCIÓN 3.<sup>a</sup> MEDICAMENTOS RADIOFÁRMACOS

#### Artigo 46. *Autorización de medicamentos radiofármacos.*

Os xeradores de radionucleidos, equipamentos, radionucleidos precursores e radiofármacos fabricados industrialmente teñen a consideración de medicamentos e están sometidos a autorización e rexistro por parte da Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios.

#### Artigo 47. *Exencións.*

1. Non será exixida a autorización para os casos seguintes:

a) A preparación extemporánea dun medicamento radiofármaco, entendida como preparación dun radiofármaco no momento do seu uso, nunha unidade de radiofarmacia autorizada, baixo a supervisión e control dun facultativo especialista en radiofarmacia, para a súa aplicación nun centro ou institución legalmente facultados para iso, se se realiza exclusivamente a partir de xeradores de radionucleidos, radionucleidos precursores e equipamentos debidamente autorizados e conforme as instrucións do fabricante.

b) A preparación no momento do seu uso de mostras autólogas onde participen radionucleidos, así como a extracción de doses individuais de radiofármacos listos para o seu uso, nunha unidade de radiofarmacia autorizada, baixo a supervisión e control dun facultativo especialista en radiofarmacia, para a súa aplicación nun centro ou institución legalmente facultados para iso, se se realiza exclusivamente a partir de xeradores de radionucleidos, radionucleidos precursores, radiofármacos fabricados industrialmente e equipamentos debidamente autorizados e conforme as instrucións do fabricante.

c) Os radiofármacos utilizados para tomografía por emisión de positróns (radiofármacos PET) preparados nunha unidade de radiofarmacia autorizada baixo a supervisión e control dun facultativo especialista en radiofarmacia, sempre que cumpran os seguintes requisitos:

1.º Elaborados integramente e utilizados, sen ánimo de lucro, en centros vinculados ao Sistema Nacional de Saúde,

2.º Sexan substancias en fase de investigación clínica ou sexan medicamentos que a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios considera que satisfán as garantías de calidade, seguranza, eficacia, identificación e información, e que se elaboren en instalacións adecuadas.

#### Artigo 48. *Requisitos específicos da autorización de medicamentos radiofármacos.*

1. As solicitudes de autorización de medicamentos radiofármacos, ademais de cumprir o artigo 6, deberán incluír unha explicación detallada completa da dosimetría

interna da radiación. En caso dos xeradores de radionucleidos, ademais deberase incluír unha descrición xeral do sistema, xunto cunha descrición detallada dos seus compoñentes que poidan afectar a composición ou calidade do radionucleido fillo, así como as características cualitativas e cuantitativas do eluído ou do sublimado. En caso de radiofármacos que precisen unha preparación extemporánea, débense incluír instrucións detalladas suplementarias para a preparación extemporánea e o control de calidade desta preparación e, se é o caso, tempo máximo de almacenamento durante o cal calquera preparado intermedio, como un eluído ou o radiofármaco listo para o seu uso cumpren as especificacións previstas.

2. A documentación deberase axustar aos criterios establecidos no documento técnico común (DTC) acordado na Unión Europea e recollido no anexo I, así como ao disposto nas directrices detalladas específicas para cada materia.

#### Artigo 49. *Cumprimento da lexislación sobre protección sanitaria.*

Os preceptos deste real decreto entenderanse sen prexuízo do disposto pola lexislación sobre protección sanitaria da poboación e dos traballadores expostos, así como das persoas con ocasión de exposicións médicas, contra os riscos das radiacións ionizantes.

#### SECCIÓN 4.<sup>a</sup> MEDICAMENTOS TRADICIONAIS A BASE DE PLANTAS

#### Artigo 50. *Rexistro de medicamentos tradicionais a base de plantas.*

Sen prexuízo do establecido no artigo 51.3 da Lei 29/2006, do 26 de xullo, os medicamentos tradicionais a base de plantas non se poderán comercializar sen a previa inscrición no rexistro de medicamentos tradicionais a base de plantas creado pola Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios.

#### Artigo 51. *Criterios que deben de cumprir os medicamentos tradicionais a base de plantas para rexistrarse polo procedemento simplificado.*

1. Para obter o rexistro simplificado dun medicamento tradicional a base de plantas teranse que cumprir as seguintes condicións:

a) Que os medicamentos teñan indicacións apropiadas exclusivamente para medicamentos tradicionais a base de plantas, que pola súa composición e finalidade, estean destinados e concibidos para a súa utilización sen o control dun médico para efectos de diagnóstico, prescrición ou seguimento dun tratamento.

b) Que se administren sempre de acordo cunha dose ou posoloxía determinada.

c) Que se trate de preparados para uso por vía oral, externo ou por inhalación.

d) Que transcorrese o período de uso tradicional, consistente nun período mínimo de trinta anos dos cales, polo menos quince, se utilizase na Unión Europea.

e) Que a información sobre uso tradicional sexa suficiente e en particular que o produto demostre non ser nocivo nas condicións de uso establecidas e a acción farmacolóxica ou a eficacia do medicamento a base de plantas se poida deducir da experiencia na utilización tradicional.

2. Sen prexuízo do disposto no artigo 2.28, un medicamento tradicional a base de plantas poderá conter vitaminas ou minerais cuxa seguranza estea ben documentada e poderá ser rexistrado de acordo co artigo 50. Nestes casos, a acción das vitaminas e minerais debe ser secundaria con respecto ás substancias activas vexetais no referente ás indicacións específicas autorizadas.

#### Artigo 52. *Procedemento de rexistro simplificado para medicamentos tradicionais a base de plantas.*

1. A solicitude irá acompañada dos datos e documentos seguintes:

a) Os recollidos nas alíneas a) á i), inclusive e na n) do artigo 6.5.

b) Os resultados das probas farmacéuticas (físico-químicas, biolóxicas ou microbiolóxicas).

c) A ficha técnica do produto, sen a información sobre as propiedades farmacolóxicas, se é o caso, unha maqueta do envase e da etiquetaxe, así como o prospecto de acordo coa normativa ao respecto, para efectos de garantir a adecuada comprensión polos usuarios.

d) Documentación acreditativa das autorizacións ou denegacións obtidas polo solicitante noutro Estado membro ou nun terceiro país para o medicamento especificando, se é o caso, os motivos correspondentes á decisión.

e) En caso de asociación de substancias vexetais, preparados vexetais ou combinacións de ambos, incluírase información sobre o uso tradicional da combinación, en particular que o produto demostre non ser nocivo nas condicións de uso e que a acción farmacolóxica ou a eficacia se deduzan do uso e experiencia de longa tradición e se as substancias activas individuais non fosen suficientemente coñecidas, a información referirase así mesmo a estas.

f) Referencias bibliográficas ou informes de experto en que se demostre que o medicamento en cuestión ou un produto equivalente, tal como se cita neste punto, tivo un uso farmacolóxico durante un período mínimo de trinta anos con anterioridade á data de solicitude dos cales, polo menos durante quince, se utilizase na Unión Europea ou que o medicamento obtivese un ditame favorable do Comité de Medicamentos de Plantas da Axencia Europea de Medicamentos que o considere como medicamento tradicional a base de plantas.

O requisito de presentar probas do uso farmacolóxico durante un período de trinta anos cumprírase incluso cando a comercialización do produto non se basease nunha autorización específica. Así mesmo, cumprírase se o número ou a cantidade de ingredientes do medicamento se reducen durante ese período.

g) Documentación bibliográfica, acompañada dun informe de experto, sobre a seguranza do medicamento. A Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios poderá solicitar información adicional para avaliar a seguranza do medicamento tradicional a base de plantas.

2. Non será necesario presentar a documentación relacionada nas alíneas d), f) e g) deste artigo, cando as substancias ou preparados vexetais ou as súas combinacións estean incluídos na lista de substancias e preparados vexetais e de combinacións destes, para o seu uso en medicamentos tradicionais a base de plantas elaborada polo Comité de Medicamentos de Plantas da Axencia Europea de Medicamentos.

As monografías comunitarias elaboradas polo Comité de Medicamentos de Plantas da Axencia Europea do medicamento serán de referencia na preparación da documentación acreditativa do uso tradicional.

3. Cando a solicitude de rexistro de medicamentos tradicionais a base de plantas sexa dun medicamento que estivese en uso na Unión Europea durante menos de 15 anos, pero que se poida acoller por outros motivos ao rexistro simplificado, a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios solicitará un ditame sobre o uso tradicional do medicamento presentado na solicitude ao Comité de Medicamentos de Plantas da Axencia Europea de Medicamentos.

Cando exista unha monografía comunitaria sobre as plantas que forman parte do medicamento proposto, esta será tida en conta na resolución da solicitude de rexistro.

4. A Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios, cando avalíe a solicitude de rexistro dun medicamento a base de plantas terá en consideración os rexistros de medicamentos tradicionais a base de plantas concedidos noutros Estados membros de acordo con esta normativa.

5. En caso de que se solicite o rexistro dun medicamento tradicional a base de plantas que fose rexistrado como tal noutro Estado membro, aplicarase o procedemento de recoñecemento mutuo, sempre que se publiquen unha monografía comunitaria da planta medicinal de uso tradicional, ou o medicamento a base de plantas estea composto por substancias, preparados ou combinacións destes que figuren na lista elaborada polo Comité de Medicamentos de Plantas da Axencia Europea de Medicamentos e publicada pola Comisión Europea.

6. O prazo máximo para a notificación da resolución do procedemento será de seis meses desde o día seguinte á data da presentación dunha solicitude válida. En caso contrario, entenderase desestimada a solicitude, podéndose interpor os recursos administrativos e contencioso-administrativos que sexan procedentes.

#### Artigo 53. *Causas de denegación.*

1. Sen prexuízo das causas de denegación establecidas no artigo 19, denegarase a solicitude de rexistro simplificado de medicamentos tradicionais a base de plantas cando non se cumpra o establecido nos artigos 51 e 52, e cando a información sobre o uso tradicional sexa insuficiente, especialmente se os aspectos farmacolóxicos ou a eficacia non se deducen da súa utilización e experiencia de longa tradición ou o produto sexa nocivo nas condicións normais de uso.

2. Se unha solicitude de rexistro fai referencia a unha substancia ou preparado vexetal ou a unha combinación destes que figure na lista publicada pola Comisión Europea, non se poderá denegar a solicitude de rexistro polas dúas últimas causas recollidas no punto anterior.

3. A Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios notificaralle ao solicitante, á Comisión e a toda autoridade competente que o requira, calquera decisión que adopte relativa á denegación dun rexistro para uso tradicional e as razóns desta última.

#### Artigo 54. *Retirada do mercado.*

Ademais das causas establecidas no artigo 68.1, cando unha substancia, preparado vexetal ou combinación destes deixe de figurar na lista elaborada polo Comité de medicamentos a base de plantas da Axencia Europea de Medicamentos, deixaranse sen efecto as respectivas inscricións anotando estas circunstancias no rexistro de medicamentos tradicionais a base de plantas, a menos que no prazo de tres meses presenten a documentación acreditativa referida no artigo 52.1 e procederase á retirada do mercado dos medicamentos tradicionais de plantas que conteñan algún destes compoñentes.

### SECCIÓN 5.<sup>a</sup> MEDICAMENTOS HOMEOPÁTICOS

#### Artigo 55. *Clases de medicamentos homeopáticos.*

Os medicamentos homeopáticos poderán ser:

a) Con indicación terapéutica aprobada, cuxo procedemento de autorización e rexistro seguirá o establecido no capítulo II, tendo en conta a súa natureza homeopática.

b) Sen indicacións terapéuticas aprobadas, cuxo procedemento de autorización e rexistro será o simplifi-

cado especial de medicamentos homeopáticos, creado para tal efecto pola Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios, sempre e cando cumpran cos requisitos establecidos para ese procedemento. En caso contrario, deberán seguir o procedemento establecido no capítulo II, tendo en conta a súa natureza homeopática.

#### Artigo 56. *Criterios que deben cumprir os medicamentos homeopáticos para rexistrarse polo procedemento simplificado especial.*

Para obter o rexistro simplificado dun medicamento homeopático teranse que cumprir as seguintes condicións:

a) Que a súa vía de administración sexa oral ou externa.

b) Ausencia de indicación terapéutica particular na etiqueta ou en calquera información relativa ao medicamento.

c) Que o seu grao de dilución garanta a inocuidade do medicamento; en particular, o preparado non deberá conter máis dunha parte por 10.000 de tintura nai nin máis dunha centésima parte da dose máis baixa que eventualmente se empregue en medicina alopática daqueles principios activos cuxa presenza nun medicamento alopático implique a obrigatoriedade de presentar receita médica.

#### Artigo 57. *Procedemento de rexistro simplificado especial para os medicamentos homeopáticos.*

1. A solicitude de rexistro, que poderá abarcar toda a serie de medicamentos obtidos a partir da mesma cepa ou cepas homeopáticas, irá acompañada dos datos e documentos seguintes:

a) Denominación científica da cepa ou cepas homeopáticas ou outra denominación recoñecida na Real Farmacopea Española, na Farmacopea Europea ou, no seu defecto, nunha farmacopea utilizada de forma oficial nun país da Unión Europea.

b) Vías de administración, formas farmacéuticas e graos de dilución que se pretenden rexistrar.

c) Memoria descritiva da obtención e control da cepa ou cepas homeopáticas.

d) Xustificación do seu uso homeopático, baseada nunha bibliografía adecuada.

e) Descrición do procedemento de fabricación e control para cada forma farmacéutica, así como dos métodos de dilución e de dinamización utilizados.

f) Información sobre a estabilidade do medicamento.

g) Probas preclínicas ou xustificación da súa ausencia.

h) Documentación bibliográfica, acompañada dun informe de experto, que demostre a seguranza do medicamento.

2. En caso de que se solicite o rexistro simplificado dun medicamento homeopático que fose rexistrado como tal noutros Estados membros, aplicarase o procedemento de recoñecemento mutuo, cuxa solicitude deberá observar o establecido no artigo 16.4.

3. O prazo máximo para a notificación da resolución do procedemento será de 6 meses desde o día seguinte á data da presentación dunha solicitude válida. En caso contrario, entenderase desestimada a solicitude, podéndose interpor os recursos administrativos e contencioso-administrativos que resulten procedentes.

#### Artigo 58. *Etiquetaxe dos medicamentos homeopáticos.*

1. A etiquetaxe e, se é o caso, o prospecto dos medicamentos homeopáticos con indicación terapéutica, axustaranse ás disposicións xerais relativas á etiquetaxe



e prospecto previstos neste real decreto e ás disposicións particulares que se adopten regulamentariamente.

2. A etiquetaxe e, se é o caso, o prospecto dos medicamentos homeopáticos sen indicación terapéutica aprobada, deben incluír, obrigatoriamente, os seguintes datos:

- a) Denominación científica da cepa ou cepas seguida do grao e tipo de dilución empregando os símbolos da farmacopea utilizada; se o medicamento homeopático se compón de varias cepas, a súa denominación científica, co seu grao de dilución na etiquetaxe, poderase completar por un nome de fantasía.
- b) Nome e enderezo do titular da autorización sanitaria e, se é o caso, do fabricante.
- c) Forma e vía de administración.
- d) Data de caducidade expresada claramente (mes e ano). Ademais, os medicamentos cunha estabilidade reducida despois da súa reconstitución, dilución ou a súa apertura, indícarán o tempo de validez da preparación reconstituída, diluída ou tras a súa apertura e incluírán un recadro para a súa consignación polos usuarios.
- e) Forma farmacéutica.
- f) Contido do envase de venda, en peso, volume ou unidades de administración.
- g) Precaucións particulares de conservación, se é o caso.
- h) Advertencias especiais, cando o medicamento as requira.
- i) Lote de fabricación.
- j) Código nacional do medicamento.
- k) A lenda «Medicamento homeopático sen indicacións terapéuticas aprobadas».
- l) Unha advertencia que aconselle ao usuario que consulte a un médico se os síntomas persisten.

#### SECCIÓN 6.<sup>a</sup> GASES MEDICINAIS

##### Artigo 59. *Autorización de comercialización dos gases medicinais.*

Os gases medicinais autorízanse conforme o disposto neste real decreto, tendo en conta as seguintes especificidades:

1. Deberán cumprir coas características técnicas de calidade exixidas na Real Farmacopea Española, na Farmacopea Europea ou, no seu defecto, noutras farmacopeas oficiais dos Estados membros da Unión Europea ou doutro país, ao cal o Ministerio de Sanidade e Consumo lle reconeça unhas exixencias de calidade equivalentes ás referidas farmacopeas.
2. Os gases medicinais que conteñan o mesmo compoñente con calidades axustadas a farmacopeas diferentes, serán considerados produtos distintos para efectos da súa autorización de comercialización.
3. Calquera outro gas medicinal que se pretenda utilizar con finalidade terapéutica antes de estar recoñecido por algunha farmacopea das previstas no punto 1 deste artigo será sometido, para efectos da autorización de comercialización, á avaliación da súa calidade, seguranza e eficacia.

##### Artigo 60. *Condicións particulares.*

Con carácter excepcional e para a atención dos seus pacientes, os centros sanitarios poderán solicitar a un laboratorio farmacéutico debidamente autorizado, a fabricación dunha composición distinta das autorizadas cando se cumpran as seguintes condicións:

- a) Que obedeza á prescrición escrita e motivada dun médico para un paciente concreto.
- b) Que se empreguen na súa elaboración gases medicinais cuxas especificacións estean descritas nas

farmacopeas previstas no punto 1 do artigo anterior e en concentracións distintas das autorizadas.

c) Que a elaboración se efectúe coas mesmas garantías de calidade que os produtos autorizados.

d) Que na etiquetaxe do envase se consigne, como mínimo, a composición porcentual, a identificación do prescriptor e do centro asistencial en que se utilizará, o código de identificación do paciente, a razón social do laboratorio fabricante, o director técnico do laboratorio fabricante, a data de caducidade e as condicións de conservación, se proceden, e o número de protocolo de fabricación e control.

O laboratorio deberá notificar a dita circunstancia á Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios no prazo máximo de quince días a partir da recepción da solicitude, e arquivará a petición escrita do prescriptor xunto co protocolo de fabricación e o certificado de liberación do produto.

##### Artigo 61. *Fornecemento, entrega ou dispensación.*

1. Durante o transporte dos gases medicinais licuados aos depósitos de almacenamento de centros hospitalarios, outros centros asistenciais, ou centros de investigación ou experimentación, xuntárase un certificado asinado e datado onde consten os datos da etiquetaxe, que estará á disposición das autoridades sanitarias. O destinatario arquivará un exemplar da certificación por envío.

2. O fornecemento dos gases medicinais licuados para uso humano, de conformidade co disposto no punto 2 do artigo 52 da Lei 29/2006, do 26 de xullo, poderase realizar conforme determinen as autoridades sanitarias competentes, observándose as necesarias medidas de seguranza e calidade na aplicación dos gases medicinais polos centros sanitarios ou asistenciais correspondentes.

3. A entrega directa aos pacientes nos casos de terapia a domicilio exixirá a presentación da correspondente orde médica debidamente cuberta polo facultativo prescriptor. As condicións específicas de dispensación desenvolveranse regulamentariamente.

## CAPÍTULO V

### Obrigas do titular do medicamento

##### Artigo 62. *Obrigas do titular da autorización.*

O titular da autorización dun medicamento está obrigado a respectar as normas sobre farmacovixilancia e, durante a vixencia da autorización de comercialización a:

1. Observar as condicións en que se concedeu a autorización de comercialización, ademais das obrigas xerais que sinala a lexislación vixente, así como as de calquera modificación das condicións da autorización establecidas no capítulo seguinte, incluídas as dos procedementos de fabricación e de control. En ningún caso as modificacións das condicións de autorización se poderán realizar sen autorización.

2. Respectar a continuidade no servizo. O titular da autorización de comercialización ten obriga de ter abastecido o mercado dos medicamentos autorizados.

3. Manter permanente actualización o expediente. O titular da autorización deberá presentar os informes periódicos de seguranza establecidos regulamentariamente, co fin de manter actualizado o expediente en materia de seguranza e en particular a información dirixida aos profesionais incluída na ficha técnica do medicamento e a información do prospecto garantindo a súa adecuada comprensión.

4. Contribuír ao adecuado coñecemento do medicamento e promover o seu uso racional. O titular da autori-

zación está obrigado a pór á disposición pública, en particular dos profesionais sanitarios, a información actualizada da ficha técnica do medicamento coa información legalmente establecida, así como a facer públicos os resultados dos ensaios clínicos, independentemente do resultado favorable ou non das súas conclusións.

5. Colaborar nos programas de control, garantir a adecuación dos produtos no mercado e informar de calquera posible retirada de lotes do mercado. O titular da autorización dun medicamento deberalle comunicar á Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios, ás comunidades autónomas e ás autoridades de todos os países onde se distribuíse, coa rapidez adecuada a cada caso e expondo os motivos, toda acción emprendida para retirar un lote do mercado.

6. Participar en sistemas que garantan a recollida dos residuos de medicamentos que se xeren nos domicilios.

7. Calquera outra obriga legal ou regulamentariamente establecida.

## CAPÍTULO VI

### Modificacións das condicións de autorización de medicamentos

Artigo 63. *Modificacións das condicións de autorización do medicamento.*

1. As modificacións das condicións de autorización dos medicamentos están suxeitas a autorización previa da Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios nos termos que se establecen a continuación.

2. Estas modificacións clasifícanse en:

- a) Modificacións de importancia menor que se dividen en modificacións tipo IA e modificacións tipo IB.
- b) Modificacións de importancia maior: tipo II.

3. Considéranse modificacións de importancia menor as que aparecen tipificadas como tales no Regulamento (CE) 1084/2003 da Comisión, do 3 de xuño de 2003, relativo ao exame das modificacións dos termos das autorizacións de comercialización de medicamentos para uso humano e medicamentos veterinarios concedidas pola autoridade competente dun Estado membro.

4. Considéranse modificacións de importancia maior as que non estean tipificadas como modificacións de importancia menor de acordo co establecido no punto anterior.

5. De acordo co establecido no Regulamento (CE) 1084/2003, do 3 de xuño, non se considerará modificación das condicións de autorización dun medicamento as extensións de liña das autorizacións de comercialización deste, as cales requirirán unha nova autorización de comercialización.

6. Non se admitirán modificacións durante a tramitación das solicitudes de autorización de comercialización, excepto as impostas de oficio pola Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios e/ou pola Comisión Europea.

7. A Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios notificaralle á Axencia Europea de Medicamentos as resolucións de modificacións das autorizacións que se consideren relevantes.

Artigo 64. *Procedemento para as modificacións de importancia menor.*

1. O procedemento para as modificacións de importancia menor rexeráse polo establecido neste real decreto e polas instrucións sobre a materia que aprobe a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios.

2. Nas solicitudes de modificación tipo IA, a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios verificará que se axusta ao grupo tipificado como IA e que a documentación presentada cumpre o previsto para a modificación de que se trate.

No prazo máximo de trinta días, contados desde o día seguinte ao da presentación da solicitude, a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios notificaralle ao interesado que a súa solicitude foi aceptada, e este procederá á súa implementación. En caso contrario, denegarase a dita solicitude, mediante resolución motivada. Ao notificárense as resolucións expresaranse os recursos que procedan contra elas de acordo co previsto nas normas aplicables ao caso.

3. Nas modificacións tipo IB, a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios verificará que se axusta ao grupo tipificado como IB e que a documentación presentada cumpre o previsto para a modificación de que se trate.

No prazo de quince días, contados desde o día seguinte ao da presentación da solicitude, a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios comunicarlle ao interesado a súa admisión a trámite ou, se é o caso, solicitará a emenda da solicitude.

En caso de admisión a trámite da solicitude, no prazo de 30 días contados desde o día seguinte ao da comunicación ao interesado prevista no parágrafo anterior, a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios emitirá e notificará a resolución autorizando a modificación solicitada, ou proposta de resolución de denegación da solicitude co correspondente trámite de audiencia, transcorrido o cal se ditará e notificará mediante resolución motivada. Ao notificárense as resolucións expresaranse os recursos que procedan contra elas de acordo co previsto nas normas aplicables ao caso.

Artigo 65. *Procedemento para as modificacións de importancia maior.*

1. O procedemento para as modificacións de importancia maior rexeráse polo establecido neste real decreto e polas instrucións sobre a materia que aprobe a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios.

2. Nas modificacións de importancia maior ou tipo II a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios verificará que a documentación presentada se axusta á modificación de que se pretende implementar.

No prazo de quince días, contados desde o día seguinte ao da presentación da solicitude, a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios comunicarlle ao interesado a súa admisión a trámite ou, se é o caso, solicitará a emenda da solicitude.

3. En caso de admisión a trámite da solicitude, no prazo de 90 días contados desde o día seguinte ao da comunicación ao interesado prevista no parágrafo anterior, a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios notificará a resolución autorizando ou denegando a modificación solicitada, con indicación dos recursos que contra ela procedan.

En calquera momento do procedemento anterior á resolución, a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios poderá solicitar información ou documentación complementaria ao interesado, quedando suspendido o cómputo do prazo previsto para a resolución, durante un prazo non superior a 60 días.

Artigo 66. *Modificacións especiais.*

Terán a consideración de modificacións especiais as seguintes:

1. Modificacións urxentes por razóns de seguranza.

Cando se teña coñecemento dunha nova información que indique un risco importante para a saúde pública asociada ao uso do medicamento ou teña un impacto relevante na seguraza deste, poderase realizar un cambio provisional da información do medicamento que afectará especialmente algúns dos seguintes datos da ficha técnica: indicacións, posoloxía, contraíndicacións ou advertencias, precaucións especiais de uso e reaccións adversas.

Para iso, seguiranse os procedementos específicos establecidos na normativa de farmacovixilancia de medicamentos de uso humano.

2. Modificación anual para as vacinas da gripe humana.

a) As modificacións xerais que poidan afectar as vacinas da gripe humana rexeranse polo previsto no artigo 65.

b) No caso particular da solicitude de adecuación das cepas ás recomendacións anuais establecidas pola Organización Mundial da Saúde, seguirase o procedemento establecido para as modificacións de importancia maior, coas especificidades documentais para a vacina da gripe, emitíndose resolución no prazo máximo de 60 días.

3. Modificación da autorización por razóns de interese xeral.

a) A Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios, por razóns de interese público, defensa da saúde ou seguraza das persoas, poderá modificar as condicións de dispensación e/ou prescrición dun medicamento.

b) Este procedemento tramitarase con audiencia ao interesado e o prazo máximo para a notificación da resolución será de 90 días. Así mesmo, será preceptivo o ditame do Comité de Avaliación de Medicamentos de Uso Humano.

c) En caso de que o procedemento se basee en motivos de seguraza do medicamento, o procedemento tramitarase de acordo co establecido na normativa específica sobre farmacovixilancia.

Artigo 67. *Cambio de titular do medicamento.*

1. O cambio de titular da autorización de comercialización do medicamento está sometido a autorización por parte da Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios.

2. As modificacións da autorización do medicamento que sexan consecuencia do cambio de titular rexeranse polo procedemento establecido para as modificacións.

## CAPÍTULO VII

### Procedementos para a suspensión e revogación da autorización

Artigo 68. *Causas de suspensión e revogación.*

1. A Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios poderá acordar a suspensión ou revogación da autorización dun medicamento cando:

a) O medicamento non teña a composición cuantitativa ou cualitativa autorizada ou cando se incumpran as garantías de calidade ou cando non se executen os controis de calidade exixidos.

b) Con base nos datos de seguraza, o medicamento teña, nas condicións habituais de uso, unha relación beneficio/risco desfavorable.

c) O medicamento resulte non ser terapéuticamente eficaz.

d) Os datos e informacións contidos na documentación da solicitude de autorización sexan erróneos ou incumpran a normativa de aplicación na materia.

e) Por calquera outra causa, supoña un risco previsible para a saúde ou seguraza das persoas ou animais.

f) En calquera outro caso en que a Axencia Europea de Medicamentos así o acordase.

Artigo 69. *Procedemento de suspensión e revogación de oficio.*

1. A Axencia Española do Medicamento e Produtos Sanitarios poderá suspender ou revogar a autorización dun medicamento polas causas previstas no artigo anterior. No suposto da suspensión da autorización de comercialización, esta non interromperá o prazo previsto nos puntos 3 e 4 do artigo 28.

2. O procedemento incoarase mediante acordo de iniciación e audiencia ao interesado, trámite tras o cal se ditará resolución que se lle notificará ao interesado no prazo máximo de seis meses, indicando os recursos procedentes. No caso de que os motivos da suspensión ou revogación sexan os sinalados nas alíneas b), d) ou e) e concirnan á seguraza do medicamento, seguiranse os procedementos establecidos na normativa de farmacovixilancia de medicamentos de uso humano.

3. A Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios notificaralle á Axencia Europea de Medicamentos as resolucións de suspensión e revogación das condicións da autorización que se consideren relevantes.

Artigo 70. *Procedemento de suspensión e revogación por instancia de parte.*

1. Cando o titular dunha autorización dun medicamento pretenda suspender ou cesar a súa comercialización, deberá notificarlle á Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios, polo menos dous meses antes da data en que teña previsto cesar na comercialización do medicamento, motivando esa solicitude. No suposto da suspensión da autorización de comercialización, esta non interromperá o prazo previsto nos puntos 3 e 4 do artigo 28.

2. Malia o anterior, cando concorran razóns de saúde ou de interese sanitario, como no suposto de se orixinar lagoa terapéutica, xa sexa no mercado en xeral ou na prestación farmacéutica do Sistema Nacional de Saúde, a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios manterá a validez da autorización e exixirá a comercialización efectiva do medicamento.

## CAPÍTULO VIII

### Procedementos comunitarios

Artigo 71. *Definicións e requisitos xerais dos procedementos comunitarios.*

1. Enténdese por recoñecemento mutuo o procedemento comunitario establecido para a concesión dunha autorización de comercialización dun medicamento en máis dun Estado membro cando o medicamento xa foi avaliado e autorizado nalgún dos Estados membros.

2. Enténdese por descentralizado o procedemento comunitario establecido para a concesión dunha autorización de comercialización dun medicamento en máis dun Estado membro cando o medicamento non dispoña dunha autorización en ningún Estado membro da Unión Europea no momento da solicitude.

3. Ambos os procedementos exíxenlle ao solicitante presentar unha solicitude baseada nun expediente idéntico en todos os Estados membros implicados no procedemento. O expediente incluírá a información e os docu-



mentos referidos nos artigos 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 e no anexo II.

Os documentos presentados incluírán unha lista dos Estados membros afectados pola solicitude.

#### Artigo 72. *Procedemento de recoñecemento mutuo.*

1. Cando o titular dun medicamento xa autorizado en España pretenda solicitar a súa autorización noutro ou outros Estados membros, España poderá actuar como Estado membro de referencia no procedemento.

2. No caso de que España actúe como Estado membro de referencia, o titular da autorización de comercialización solicitará á Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios que elabore un informe de avaliación do medicamento ou que actualice o informe de avaliación existente para ese medicamento.

3. A Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios elaborará ou actualizará o dito informe no prazo de 90 días a partir da recepción dunha solicitude válida.

4. O informe de avaliación, así como a ficha técnica do medicamento autorizado, a etiquetaxe e o prospecto enviaránselles aos Estados membros afectados e ao solicitante.

5. Nun prazo de 90 días a partir da recepción dos documentos a que se refire o punto anterior, os Estados membros concernidos aprobarán os documentos remitidos pola Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios, á cal informarán da súa aceptación. A Axencia garantirá o acordo xeral e finalizará o procedemento e informará diso o solicitante. No prazo de 30 días, todos os Estados membros implicados deberán resolver de conformidade co acordo xeral.

6. Cando se presente ante a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios unha solicitude de autorización de comercialización dun medicamento autorizado noutro Estado membro, aplicaráselle o procedemento de recoñecemento mutuo, entendéndose que España é Estado membro concernido no procedemento. Neste caso aplicarase o procedemento descrito anteriormente, a partir da documentación remitida polo Estado membro que actúe como Estado membro de referencia, de acordo co disposto no punto anterior.

#### Artigo 73. *Procedemento descentralizado.*

1. Cando se pretenda conseguir unha autorización de comercialización dun medicamento en máis dun Estado membro, o solicitante deberalle pedir a un deles que actúe como Estado membro de referencia.

2. Cando España actúe como Estado membro de referencia, a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios preparará un proxecto de informe de avaliación, un proxecto de ficha técnica e un proxecto de etiquetaxe e prospecto, nun prazo de 120 días a partir da recepción dunha solicitude válida, e enviarállelos ao resto dos Estados membros afectados e ao solicitante.

3. Nun prazo de 90 días a partir da recepción dos documentos a que se refire o punto anterior, os Estados membros concernidos aprobarán os documentos remitidos pola Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios, informándoa da súa aceptación. A Axencia garantirá o acordo xeral e finalizará o procedemento e informará diso o solicitante. No prazo de 30 días todos os Estados membros implicados deberán resolver de conformidade co acordo xeral.

4. Cando nun procedemento descentralizado sexa outro Estado o que actúe como Estado membro de referencia, estando España implicada como Estado concernido, a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios aplicará o procedemento descrito anteriormente, a partir da documentación remitida polo Estado membro de referencia, de acordo co disposto no punto anterior.

#### Artigo 74. *Discrepancia nas decisións e procedemento de arbitraje.*

1. Cando nun procedemento comunitario España, como Estado membro concernido, non poida aprobar no prazo de 90 días previsto nos artigos 72.5 e 73.3 o informe de avaliación, o resumo das características do produto, a etiquetaxe e o prospecto por considerar que existe un risco potencial grave para a saúde pública, motivará a súa decisión de forma detallada e comunicará as súas razóns ao Estado membro de referencia así como aos demais Estados membros concernidos e ao solicitante.

2. No caso de que sexa España Estado membro de referencia e reciba unha comunicación de desacordo doutro Estado membro, a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios comunicarlles o desacordo aos demais Estados membros concernidos e ao solicitante.

Así mesmo, comunicarlle inmediatamente os motivos de desacordo ao grupo de coordinación, para examinar as cuestións relacionadas coa autorización de comercialización de medicamentos en dous ou máis Estados membros.

3. Todos os Estados membros implicados no procedemento procurarán pórse de acordo no marco do grupo de coordinación, sobre as medidas que se deban adoptar. Ofreceránlle ao solicitante a posibilidade de emitir consideracións oralmente ou por escrito.

Se no prazo de 60 días a partir da comunicación ao grupo de coordinación, os Estados membros chegan a un acordo, o Estado membro de referencia, se é o caso a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios, garantirá o acordo xeral e finalizará o procedemento e informará diso o solicitante.

4. Se no prazo establecido no punto anterior os Estados membros non chegan a un acordo, o Estado membro de referencia, se é o caso a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios, informará a Axencia Europea de Medicamentos co fin de iniciar o procedemento de arbitraje, remitindo unha descrición pormenorizada das cuestións sobre as cales os Estados membros non puideron alcanzar un acordo e os motivos do seu desacordo. Enviaráselle ao solicitante unha copia desta información, o cal deberá remitir sen demora unha copia do expediente á Axencia Europea de Medicamentos.

5. Malia o anterior, no caso de que a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios aprobese o informe de avaliación, a ficha técnica, a etiquetaxe e o prospecto, poderá, por petición do solicitante, autorizar a comercialización do medicamento previa á decisión da Comisión Europea. Neste caso a autorización concederase coa reserva do resultado do referido procedemento de arbitraje.

#### Artigo 75. *Harmonización das autorizacións comunitarias.*

1. Cando un mesmo medicamento fose obxecto de diferentes solicitudes de autorización e os Estados membros adoptasen decisións discrepantes en relación coa autorización, suspensión ou revogación, España, calquera Estado membro, a Comisión, o solicitante ou titular da autorización poderase dirixir ao Comité de Medicamentos de uso humano da Axencia Europea de Medicamentos co fin de que se aplique o procedemento de arbitraje.

2. Co fin de fomentar a harmonización dos medicamentos autorizados na Unión Europea, a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios remitiralle anualmente ao grupo de coordinación unha lista dos medicamentos para os cales considere que se deben elaborar fichas técnicas harmonizadas. Este grupo de coordinación terá en conta as diferentes propostas presentadas por

todos os Estados membros e remitiralle unha lista á Comisión Europea para a súa harmonización.

**Artigo 76. Decisións de interese comunitario.**

1. En casos específicos en que estean en xogo os intereses da Unión Europea, calquera Estado membro, se é o caso a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios, a Comisión, o solicitante ou o titular da autorización recorrerán ao Comité de Medicamentos de Uso Humano da Unión Europea para que aplique o procedemento de arbitraje antes de que se adopte unha decisión sobre unha solicitude de autorización, sobre unha suspensión ou revogación dunha autorización ou de calquera outra modificación, especialmente para os casos relativos a nova información de seguranza baseada na farmacovixilancia do medicamento. A esta petición deberáíelle xuntar toda a información dispoñible.

Do anterior informarase o solicitante ou o titular da autorización cando a Comisión ou calquera Estado membro recorra ao Comité de Medicamentos de Uso Humano da Axencia Europea de Medicamentos.

2. Cando o recurso ao Comité de Medicamentos de Uso Humano da Axencia Europea de Medicamentos se refira a unha serie de medicamentos ou a unha categoría terapéutica, a Axencia Europea de Medicamentos poderá limitar o procedemento a unha parte específica da autorización.

3. Cando a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios considere que a modificación dos termos dunha autorización de comercialización concedida segundo o disposto neste capítulo, ou a súa suspensión ou retirada, son necesarias para protexer a saúde pública, someterá sen demora o asunto á Axencia Europea de Medicamentos para que se adopte unha decisión comunitaria.

4. En casos excepcionais, cando sexa indispensable unha acción urxente para protexer a saúde pública, e ata que se tome unha decisión definitiva, a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios poderá suspender a comercialización e a utilización en España do medicamento de que se trate. Esta medida seralles comunicada ao día seguinte á Comisión e aos demais Estados membros.

**Disposición adicional primeira. Aplicación a outros medicamentos fabricados industrialmente.**

Este real decreto aplicarase, no que non se estableza na súa norma específica, aos medicamentos con substancias psicoactivas con potencial aditivo.

**Disposición adicional segunda. Aplicación do Regulamento (CE) n.º 1901/2006 do Parlamento Europeo e do Consello, do 12 de decembro de 2006, sobre medicamentos para uso pediátrico.**

O regulado neste real decreto seralles de aplicación aos medicamentos de uso pediátrico, sen prexuízo do establecido no Regulamento (CE) n.º 1901/2006 do Parlamento Europeo e do Consello, do 12 de decembro de 2006, sobre medicamentos para uso pediátrico.

**Disposición transitoria primeira. Aplicación de períodos de protección de datos.**

De conformidade coa disposición transitoria primeira da Lei 29/2006, o período de exclusividade de datos establecido no artigo 7.2 e 7.3 deste real decreto aplicarase soamente aos medicamentos de referencia que presentasen unha solicitude de autorización despois do 1 de novembro de 2005. Os períodos de exclusividade de datos dos medicamentos de referencia para os cales se presentou unha

solicitude de autorización antes do 1 de novembro de 2005 serán os que rexían con anterioridade á entrada en vigor da Lei 29/2006, outorgándose as siglas EFX sempre que transcorresen 10 anos desde a autorización en España do medicamento de referencia ou estea autorizado como medicamento xenérico noutro país da Unión Europea.

**Disposición transitoria segunda. Renovación de autorizacións de medicamentos.**

Os medicamentos autorizados no momento da entrada en vigor da Lei 29/2006, do 26 de xullo, deberán proceder á súa renovación na data que lles corresponda. A partir da dita renovación seralles de aplicación o disposto na normativa vixente en relación cos informes periódicos de seguranza.

**Disposición transitoria terceira. Prazo de adecuación da etiquetaxe e do prospecto.**

1. Os titulares dunha autorización de comercialización deberán solicitar as modificacións correspondentes á etiquetaxe e ao prospecto, segundo as previsións contidas no capítulo III, á Axencia Española do Medicamento e Produtos Sanitarios.

2. Con carácter xeral a adecuación da etiquetaxe e do prospecto dos medicamentos deberase realizar coa solicitude de calquera modificación de tipo II, excepto aquelas modificacións que afecten exclusivamente a calidade do medicamento e, en todo caso, con calquera modificación que afecte a etiquetaxe e o prospecto, así como coas modificacións que se encontren pendentes de aprobación.

3. En caso de non se ter realizado ningunha das modificacións recollidas nos puntos anteriores, procederase á súa solicitude xunto coa solicitude de renovación. En todo caso, deberase solicitar a modificación correspondente para adecuar a súa etiquetaxe e prospecto sempre antes de teren transcorrido cinco anos desde a entrada en vigor da Lei 29/2006, do 26 de xullo.

**Disposición transitoria cuarta. Aplicación do capítulo III sobre etiquetaxe e prospecto ás solicitudes en trámite.**

O seu capítulo III será aplicable ás solicitudes de autorización de comercialización que estean en trámite, así como ás modificacións dos medicamentos de uso humano elaborados industrialmente e aos medicamentos que se encontren en situación de suspensión temporal. Non obstante, o disposto no artigo 36.3 deste regulamento poderá ser presentado como documentación adicional antes da resolución da solicitude ou, como máximo, seis meses despois de concedida a autorización, mediante a modificación correspondente.

**Disposición transitoria quinta. Conservación de órganos para transplantes.**

As solucións para a conservación de órganos recollidos na disposición adicional sétima da Lei 29/2006, do 26 de xullo, que estivesen comercializadas en España no momento da súa entrada en vigor, poderanse continuar comercializando ata a resolución do expediente e como resultado deste, se dentro do ano seguinte á entrada en vigor deste real decreto se presenta na Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios a solicitude de autorización correspondente.

**Disposición transitoria sexta. Medicamentos homeopáticos.**

1. Os medicamentos homeopáticos acollidos á disposición transitoria segunda do Real decreto 2208/1994, do 16 de novembro, polo que se regulan os medicamentos homeopáticos de uso humano de fabricación industrial,

deberanse adecuar ás previsións deste real decreto, conforme o previsto nos puntos seguintes.

2. Os titulares de medicamentos afectados pola disposición transitoria segunda do Real decreto 2208/1994, do 16 de novembro, deberánlle comunicar á Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios a súa intención de se adecuar a este real decreto.

A comunicación deberase producir no prazo de tres meses desde a entrada en vigor da orde pola que o Ministerio de Sanidade e Consumo determinará os requisitos mínimos e o procedemento para a comunicación, e deberase aboar a taxa prevista no punto 3.7 do artigo 111 da Lei 29/2006, do 26 de xullo.

Transcorrido o dito prazo, os medicamentos acollidos á disposición transitoria segunda do Real decreto 2208/1994, do 16 de novembro, para os que non se comunicase a súa intención de se adecuar, conforme o establecido neste punto, non poderán ser comercializados, debendo ser retirados do mercado.

3. A Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios fixará un calendario para que os titulares dos medicamentos homeopáticos que realizen a comunicación prevista no punto anterior presenten as solicitudes e documentación necesaria para adecuar a súa situación provisional e avaliar a relación beneficio/risco do produto. Esta solicitude deberase acompañar do aboamento da taxa do punto 3.5 ou 3.6 do artigo 111 da Lei 29/2006, do 26 de xullo, segundo corresponda.

4. En todo caso, respecto dos medicamentos homeopáticos que a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios considere de revisión prioritaria para garantir a adecuada relación beneficio/risco, o procedemento de adecuación previsto nesta disposición transitoria deberá finalizar no prazo dun ano contado desde a entrada en vigor da orde mencionada no punto 2.

Disposición transitoria sétima. *Medicamentos a base de plantas medicinais.*

1. Os medicamentos tradicionais a base de plantas que actualmente se comercializan ao abeiro da Orde ministerial do 3 de outubro de 1973, pola que se establece o rexistro especial para os preparados de especies vexetais medicinais, poderanse adecuar ás previsións deste real decreto, antes do 30 de abril de 2011. Finalizado o período de adecuación, todas as autorizacións concedidas ou rexistros practicados conforme a Orde de 1973 quedarán sen efecto, e prohibirase a comercialización como medicamentos, sen prexuízo de que as plantas tradicionalmente consideradas como medicinais, calquera que sexa a súa forma de presentación sempre que non teñan a consideración de medicamento e se ofrezan sen referencia a propiedades terapéuticas, diagnósticas ou preventivas, se poidan vender libremente, nos termos do artigo 51.2 e 3 da Lei 29/2006, do 26 de xullo, de garantías e uso racional dos medicamentos e produtos sanitarios.

2. As solicitudes de autorización ou rexistro de medicamentos tradicionais a base de plantas a que se refire esta disposición deberán ser presentadas no prazo máximo de tres anos contados desde a entrada en vigor deste real decreto.

Disposición derogatoria única. *Derrogación normativa.*

Quedan derogadas cantas disposicións de igual ou inferior rango se opoñan ao establecido neste real decreto e en particular:

a) Real decreto 767/1993, do 21 de maio, sobre avaliación, autorización, rexistro e condicións de dispensación de especialidades farmacéuticas de uso humano fabricadas industrialmente.

b) Real decreto 2236/1993, do 17 de decembro, polo que se regula a etiquetaxe e o prospecto dos medicamentos de uso humano.

c) Real decreto 288/1991, do 8 de marzo, polo que se regulan os medicamentos inmunolóxicos de uso humano.

d) Real decreto 478/1993, do 2 de abril, polo que se regulan os medicamentos derivados do sangue e plasma humano.

e) Real decreto 479/1993, do 2 de abril, polo que se regulan os medicamentos radiofármacos de uso humano.

f) Real decreto 2730/1981, do 19 de outubro, sobre características e rexistro das especialidades farmacéuticas publicitarias.

g) Real decreto 2208/1994, do 16 de novembro, que regula os medicamentos homeopáticos de uso humano de fabricación industrial.

h) Real decreto 1800/2003, do 26 de decembro, que regula os gases medicinais, con excepción do relativo aos medicamentos de uso veterinario.

i) Orde ministerial do 3 de outubro de 1973 pola que se establece o rexistro especial para os preparados de especies vexetais medicinais.

j) Artigos 28 e 29 do Real decreto 223/2004, do 6 de febreiro, polo que se regulan os ensaios clínicos con medicamentos.

Disposición derradeira primeira. *Lexislación sobre produtos farmacéuticos.*

Este real decreto dítase ao abeiro do artigo 149.1.16 da Constitución española, que lle atribúe ao Estado competencia exclusiva en materia de lexislación sobre produtos farmacéuticos.

Disposición derradeira segunda. *Incorporación de dereito da Unión Europea.*

Mediante este real decreto incorpórase ao dereito español a Directiva 2004/27/CE do Parlamento Europeo e do Consello, do 31 de marzo de 2004, pola que se modifica a Directiva 2001/83/CE pola que se establece un código comunitario sobre medicamentos de uso humano, e a Directiva 2004/24/CE do Parlamento Europeo e do Consello, do 31 de marzo de 2004, pola que se modifica, no que se refire aos medicamentos tradicionais a base de plantas, a Directiva 2001/83/CE.

Disposición derradeira terceira. *Desenvolvemento normativo.*

Autorízase o ministro de Sanidade e Consumo para ditar cantas disposicións sexan necesarias para a aplicación e o desenvolvemento deste real decreto, así como para actualizar os seus anexos conforme o avance dos coñecementos científicos e técnicos de acordo coas orientacións e directrices da Unión Europea.

Disposición derradeira cuarta. *Entrada en vigor.*

Este real decreto entrará en vigor o día seguinte ao da súa publicación no «Boletín Oficial del Estado».

Dado en Madrid o 11 de outubro de 2007.

JUAN CARLOS R.

O ministro de Sanidade e Consumo,  
BERNAT SORIA ESCOMS



**ANEXO I****Normas e protocolos analíticos, farmacotoxicolóxicos e clínicos relativos á realización de probas de medicamentos**

## ÍNDICE

Introdución e principios xerais.

Parte I: requisitos dos expedientes normalizados de autorización de comercialización.

1. Módulo 1: información administrativa.
  - 1.1 Índice.
  - 1.2 Formulario de solicitude.
  - 1.3 Resumo das características do produto, etiquetaxe e prospecto.
    - 1.3.1 Resumo das características do produto.
    - 1.3.2 Etiquetaxe e prospecto.
    - 1.3.3 Bosquexos e mostras.
    - 1.3.4 Resumos das características do produto xa aprobados no Estado membro.
  - 1.4 Información acerca dos expertos.
  - 1.5 Requisitos especiais para os distintos tipos de solicitudes.
  - 1.6 Avaliación do risco para o ambiente.
2. Módulo 2: resumos.
  - 2.1 Índice xeral.
  - 2.2 Introdución.
  - 2.3 Resumo global da calidade.
  - 2.4 Visión xeral da parte non clínica.
  - 2.5 Visión xeral da parte clínica.
  - 2.6 Resumo non clínico.
  - 2.7 Resumo clínico.
3. Módulo 3: información química, farmacéutica e biolóxica para medicamentos que conteñan substancias activas químicas e/ou biolóxicas.
  - 3.1 Formato e presentación.
  - 3.2 Contido: principios e requisitos básicos.
    - 3.2.1 Principio(s) activo(s).
      - 3.2.1.1 Información xeral e información sobre os materiais de partida e materias primas.
      - 3.2.1.2 Proceso de fabricación do principio ou principios.
        - 3.2.1.3 Caracterización do principio ou principios activos.
        - 3.2.1.4 Control da substancia ou substancias activas
        - 3.2.1.5 Estándares ou materiais de referencia
        - 3.2.1.6 Envase e sistema de peche do principio activo.
        - 3.2.1.7 Estabilidade da substancia ou substancias activas.
      - 3.2.1.3 Caracterización do principio ou principios activos.
      - 3.2.1.4 Control da substancia ou substancias activas
      - 3.2.1.5 Estándares ou materiais de referencia
      - 3.2.1.6 Envase e sistema de peche do principio activo.
      - 3.2.1.7 Estabilidade da substancia ou substancias activas.
    - 3.2.2 Produto terminado.
      - 3.2.2.1 Descrición e composición do produto terminado.
      - 3.2.2.2 Desenvolvemento farmacéutico.
      - 3.2.2.3 Proceso de fabricación do produto terminado.
      - 3.2.2.4 Control dos excipientes.
      - 3.2.2.5 Control do produto terminado.
      - 3.2.2.6 Estándares ou materiais de referencia.
      - 3.2.2.7 Envase e peche do produto terminado.
      - 3.2.2.8 Estabilidade do produto terminado.
4. Módulo 4: informes non clínicos.
  - 4.1 Formato e presentación.
  - 4.2 Contido: principios e requisitos básicos

- 4.2.1 Farmacoloxía.
- 4.2.2 Farmacocinética.
- 4.2.3 Toxicoloxía.

5. Módulo 5: informes de estudos clínicos.

- 5.1 Formato e presentación.
- 5.2 Contido: principios e requisitos básicos
  - 5.2.1 Informes de estudos biofarmacéuticos
  - 5.2.2 Informes de estudos sobre farmacocinética mediante biomateriais humanos
  - 5.2.3 Informes de estudos de farmacocinética humana.
  - 5.2.4 Informes de estudos de farmacodinámica humana.
  - 5.2.5 Informes de estudos sobre eficacia e seguranza.
    - 5.2.5.1 Informes de estudos clínicos controlados relativos á indicación declarada.
    - 5.2.5.2 Informes de estudos clínicos non controlados, informes de análise de datos obtidos en diversos estudos e outros informes de estudos clínicos.
  - 5.2.6 Informes de experiencia posterior á comercialización.
  - 5.2.7 Cadernos de recollida de datos e listas de pacientes.

Parte II: expedientes de autorización de comercialización e requisitos específicos.

1. Uso médico suficientemente comprobado.
2. Medicamentos esencialmente similares.
3. Información adicional exixida en situacións específicas.
4. Medicamentos biolóxicos similares.
5. Medicamentos de combinación fixa.
6. Documentación para as solicitudes de autorización en circunstancias excepcionais.
7. Solicitudes mixtas de autorización de comercialización.

Parte III: medicamentos especiais.

1. Medicamentos biolóxicos.
  - 1.1 Medicamentos derivados do plasma.
  - 1.2 Vacinas.
2. Radiofármacos e precursores.
  - 2.1 Radiofármacos.
  - 2.2 Precursores radiofarmacéuticos con fins de marcación radioactiva.
3. Medicamentos homeopáticos.
4. Medicamentos a base de plantas.
5. Medicamentos orfos.

Parte IV: medicamentos de terapia avanzada.

1. Medicamentos de terapia xénica (de orixe humana e xenoxénicos).
  - 1.1 Diversidade dos medicamentos de terapia xénica.
  - 1.2 Requisitos específicos relativos ao módulo 3.
2. Medicamentos de terapia celular somática (de orixe humana e xenoxénicos).
  3. Requisitos específicos dos medicamentos de terapia xénica e terapia celular somática (de orixe humana e xenoxénicos) en relación cos módulos 4 e 5.
    - 3.1 Módulo 4.
    - 3.2 Módulo 5.
      - 3.2.1 Estudos de farmacoloxía humana e eficacia.
      - 3.2.2 Seguranza.
4. Declaración específica sobre medicamentos de xenotransplante.

## INTRODUCCIÓN E PRINCIPIOS XERAIS

1. Os datos e a documentación que se deben xuntar a toda solicitude de autorización de comercialización conforme a sección 1.<sup>a</sup> do capítulo II deste real decreto deberán presentar segundo os requisitos que se expoñen neste anexo, seguindo as orientacións publicadas pola Comisión nas normas sobre medicamentos da Unión Europea, volume 2 B, nota explicativa para os solicitantes, medicamentos de uso humano, presentación e contido do expediente, documento técnico común (DTC).

2. Os datos e documentos débense presentar en cinco módulos: o módulo 1 recolle os datos administrativos específicos para a Comunidade Europea; no módulo 2 inclúense os resumos da calidade, clínicos e non clínicos; o módulo 3 ofrece información química, farmacéutica e biolóxica; o módulo 4 recolle os informes non clínicos; e o módulo 5 contén os informes de estudo clínico. Na dita presentación aplícase un formato común para todas as rexións da Conferencia Internacional sobre Harmonización (International Conference on Harmonization, ICH): a Unión Europea, Estados Unidos e Xapón. Os cinco módulos mencionados débense presentar estritamente conforme o formato, contido e sistema de numeración que se definen pormenorizadamente no volume 2 B da mencionada nota explicativa para os solicitantes.

3. A presentación do DTC da Unión Europea é aplicable a todos os tipos de solicitude de autorización de comercialización para calquera procedemento que se aplique (centralizado, recoñecemento mutuo ou nacional) e tanto se se basea nunha solicitude completa ou abreviada. Tamén é aplicable a todos os tipos de produtos, incluídas as novas entidades químicas (NEQ), radiofármacos, derivados do plasma, vacinas, medicamentos a base de plantas, etcétera.

4. Ao constituír o expediente de solicitude de autorización de comercialización, os solicitantes deberán ter, así mesmo, en conta as directrices científicas sobre calidade, seguranza e eficacia dos medicamentos de uso humano adoptadas polo Comité de medicamentos de uso humano farmacéuticos e publicadas pola Axencia Europea de Medicamentos (EMA), así como as demais directrices farmacéuticas comunitarias publicadas pola Comisión nos distintos volumes das Normas sobre medicamentos da Unión Europea.

5. Polo que respecta á parte de calidade (química, farmacéutica e biolóxica) do expediente, son aplicables a totalidade das monografías, incluídos os capítulos e monografías xerais da Farmacopea Europea e da Real Farmacopea Española.

6. O proceso de fabricación deberá cumprir os requisitos do Real decreto 1564/1992, do 18 de decembro, polo que se desenvolve e regula o réxime de autorización dos laboratorios farmacéuticos e importadores de medicamentos e a garantía de calidade da súa fabricación industrial e cos principios e directrices relativos ás prácticas correctas de fabricación, publicados pola Comisión nas Normas sobre medicamentos da Unión Europea, volume 4.

7. Deberase incluír na solicitude toda a información pertinente para a avaliación do medicamento correspondente, tanto se resulta favorable como desfavorable ao produto.

En concreto, deberán ofrecer todos os datos pertinentes acerca de todas as probas ou ensaios farmacotoxicolóxicos ou clínicos incompletos ou abandonados relativos ao medicamento e/ou ensaios completos relacionados con indicacións terapéuticas non cubertas pola solicitude.

8. Todos os ensaios clínicos que se realicen na Unión Europea deberán axustar aos requisitos que figuran na Directiva 2001/20/CE do Parlamento Europeo e do Consello, relativa á aproximación das disposicións legais, regulamentarias e administrativas dos Estados membros

sobre a aplicación das boas prácticas clínicas na realización de ensaios clínicos de medicamentos de uso humano e en España ao Real decreto 223/2004, do 6 de febreiro, polo que se regulan os ensaios clínicos con medicamentos. Para poder ser tidos en conta durante a avaliación dunha solicitude, os ensaios clínicos realizados fóra da Unión Europea relacionados con medicamentos destinados a seren utilizados nesta deberán concibir, realizar e notificar, polo que respecta ás prácticas clínicas e principios éticos, conforme principios equivalentes aos expostos no Real decreto 223/2004, do 6 de febreiro. Deberanse levar a cabo conforme os principios éticos que se recollen, por exemplo, na Declaración de Helsinki.

9. Os estudos non clínicos (farmacotoxicolóxicos) deberán realizar de acordo coas disposicións sobre prácticas correctas de laboratorio establecidas no Real decreto 822/1993, do 28 de maio polo que se establecen os principios de boas prácticas de laboratorio e a súa aplicación na realización de estudos non clínicos sobre substancias e produtos químicos, sobre inspección e verificación de boas prácticas de laboratorio.

10. As probas realizadas con animais débense levar a cabo de acordo co Real decreto 1201/2005, do 10 de outubro, sobre protección dos animais utilizados para experimentación e outros fins científicos.

11. Co fin de facer un seguimento da avaliación de beneficios/riscos, deberase presentar á autoridade competente toda nova información que non figure na solicitude orixinal e todos os datos sobre farmacovixilancia. Unha vez concedida a autorización de comercialización, todas as modificacións dos datos do expediente se deberán someter ás autoridades competentes conforme os requisitos que figuran nos regulamentos (CE) n.º 1084/2003 e (CE) n.º 1085/2003 da Comisión, así como os requisitos expostos no volume 9 da publicación da Comisión Normas sobre medicamentos da Unión Europea.

Este anexo divídese en catro partes:

Na parte I expóñese o formato da solicitude, o resumo de características do produto, a etiquetaxe, o prospecto e os requisitos de presentación das solicitudes normalizadas (módulos 1 a 5).

Na parte II expóñense as excepcións que se aplicarán ás «solicitudes específicas»: uso médico suficientemente comprobado, medicamentos esencialmente similares, medicamentos de combinación fixa, medicamentos biolóxicos similares, circunstancias excepcionais e solicitudes mixtas (parte bibliográfica e parte de estudos propios).

Na parte III abórdanse os «Requisitos particulares das solicitudes de autorización de comercialización» de medicamentos biolóxicos (arquivo principal sobre plasma; arquivo principal sobre antixenos de vacina), radiofármacos, medicamentos homeopáticos, medicamentos a base de plantas e medicamentos orfos.

A parte IV, que trata dos «medicamentos de terapia avanzada», aborda os requisitos específicos dos medicamentos de terapia xénica (mediante un sistema autólogo ou aloxénico humano, ou mediante sistema xenoxénico) e medicamentos de terapia celular, tanto de orixe humana como animal, e medicamentos para transplantes xenoxénicos.

### PARTE I. REQUISITOS DOS EXPEDIENTES NORMALIZADOS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

#### 1. Módulo 1: información administrativa

1.1 Índice.—Deberase presentar un índice exhaustivo dos módulos 1 a 5 do expediente presentado para solicitar a autorización de comercialización.

1.2 Formulario de solicitude.—O medicamento para o cal se presenta a solicitude deberase identificar mediante o seu nome e o nome da(s) substancia(s) activa(s), xunto

coa súa forma farmacéutica, vía de administración, dosificación e presentación final, incluído o envase.

Deberase facer constar o nome e o enderezo do solicitante, así como o nome e o enderezo dos fabricantes e os lugares onde se realizan as distintas fases de fabricación (incluído o fabricante do produto acabado e o fabricante ou fabricantes das substancias activas) e, cando proceda, o nome e enderezo do importador.

O solicitante deberá identificar o tipo de solicitude e indicar, se é o caso, as mostras que facilita.

Deberanse achegar cos datos administrativos copias da autorización de fabricación que se define no artigo 18 do Real decreto 1564/1992, xunto cunha lista de países en que se concedeu a autorización, copias dos resumos de características do produto aprobadas polos Estados membros e a lista de países en que se presentou a solicitude.

Tal como se sinala no formulario de solicitude, os solicitantes deberán facilitar, entre outros elementos, datos detallados sobre o medicamento obxecto desta, o fundamento xurídico da solicitude, o titular proposto da autorización de comercialización e o fabricante ou fabricantes, información sobre a situación xurídica dos medicamentos orfos, ditames científicos e un programa de desenvolvemento pediátrico.

### 1.3 Ficha técnica, etiquetaxe e prospecto.

1.3.1 Ficha técnica.—O solicitante deberá propor unha ficha técnica ou resumo das características do produto, de acordo co artigo 6.

1.3.2 Etiquetaxe e prospecto.—Deberase facilitar o texto de etiquetaxe proposto para o acondicionamento primario e a embalaxe exterior, así como para o prospecto. Todos eles se deberán axustar ao capítulo III e aos anexos III, IV e V.

1.3.3 Maquetas e mostras.—O solicitante deberá facilitar mostras e/ou maquetas do acondicionamento primario e da embalaxe exterior, as etiquetas e os prospectos do medicamento correspondente.

1.3.4 Fichas técnicas xa aprobadas.—Cos datos administrativos do formulario de solicitude achegaranse copias de todas as fichas técnicas do produto de acordo co artigo 6 e unha lista de países en que se presentou a solicitude.

1.4 Información respecto dos expertos.—De acordo co artigo 6.5.j), os expertos deberán facilitar informes detallados das súas comprobacións sobre os documentos e os datos que constitúen o expediente de autorización de comercialización, en concreto os módulos 3, 4 e 5 (documentación química, farmacéutica e biolóxica, documentación non clínica e documentación clínica, respectivamente). Os expertos deberán abordar os puntos decisivos relacionados coa calidade do medicamento e dos estudos realizados en animais e seres humanos e notificar todos os datos pertinentes para a avaliación.

Estes requisitos deberanse cumprir facilitando un resumo global da calidade, unha visión xeral da parte non clínica (datos extraídos de estudos realizados en animais) e unha visión xeral da parte clínica que se incluírá no módulo 2 do expediente de solicitude de autorización de comercialización. No módulo 1 presentarase unha declaración asinada polos expertos, xunto cunha síntese dos seus datos académicos, a súa formación e a súa experiencia laboral. Os expertos deberán posuír a adecuada cualificación técnica ou profesional. Deberase declarar a relación profesional entre o experto e o solicitante.

1.5 Requisitos especiais para os distintos tipos de solicitudes.—Na parte II deste anexo expóñense os requisitos específicos para os distintos tipos de solicitudes.

1.6 Avaliación do risco para o ambiente.—Se procede, nas solicitudes de autorización de comercialización incluírase unha avaliación xeral dos posibles riscos para o ambiente debido á utilización e/ou eliminación do medicamento e formularanse as propostas de disposicións

relativas á etiquetaxe que procedan. Deberanse abordar os riscos para o ambiente relacionados coa liberación de medicamentos que conteñan ou consistan en organismos modificados xeneticamente (OMX) de acordo coa Lei 9/2003, do 25 de abril, pola que se establece o réxime xurídico da utilización confinada, liberación voluntaria e comercialización de organismos modificados xeneticamente e ao Real decreto 178/2004, do 30 de xaneiro, polo que se aproba o Regulamento para o desenvolvemento e execución da Lei 9/2003.

A información relacionada co risco para o ambiente deberá figurar como anexo do módulo 1.

A información presentarase de acordo co disposto nas disposicións anteriores, tendo en conta todos os documentos de orientación publicados pola Comisión respecto da aplicación da mencionada directiva.

A información constará dos elementos seguintes:

Unha introdución;

Unha copia de todos os posibles consentimentos por escrito á liberación intencional no ambiente de OMX con fins de investigación e desenvolvemento de acordo co título II da Lei 9/2003, do 25 de abril;

A información que se exige nos anexos II a IV da Directiva 2001/18/CE, incluídos os métodos de detección e identificación e o identificador único dos OMX, máis toda información suplementaria sobre os OMX ou o produto que resulte pertinente para a avaliación do risco para o ambiente;

Un informe de avaliación do risco para o ambiente elaborado a partir da información que se especifica nos anexos III e IV da Directiva 2001/18/CE e de acordo co anexo II da Directiva 2001/18/CE;

Unha conclusión na cal se teña en conta a información anterior e a avaliación do risco para o ambiente e se propoña unha estratexia adecuada de xestión de riscos que inclúa, no que concirne aos OMX e o produto correspondente, un plan de seguimento da fase de poscomercialización e a determinación de toda indicación especial que deba figurar no resumo de características do produto, a etiquetaxe ou o prospecto; medidas adecuadas para informar os cidadáns.

Deberase incluír a sinatura con data do autor, os datos académicos, de formación e experiencia laboral do autor e unha declaración da relación entre o autor e o solicitante.

## 2. Módulo 2: resumos

O obxecto deste módulo é resumir os datos químicos, farmacéuticos e biolóxicos e os datos non clínicos e clínicos presentados nos módulos 3, 4 e 5 do expediente de autorización de comercialización, e proporcionar os informes e sínteses sinalados descritos no artigo 6.5.j).

Deberanse tratar e analizar os puntos decisivos. Ofreceranse resumos obxectivos nos cales se incluírán táboas. Nos informes remitírase ás táboas ou á información que conteña a documentación principal presentada no módulo 3 (documentación química, farmacéutica e biolóxica), no módulo 4 (documentación non clínica) e no módulo 5 (documentación clínica).

A información que conteña o módulo 2 deberase presentar de acordo co formato, contido e sistema de numeración que se define no volume 2 da nota explicativa para os solicitantes. As sínteses e os resumos deberanse axustar aos principios e requisitos básicos que se establecen a continuación:

2.1 Índice xeral.—No módulo 2 deberá figurar un índice da documentación científica presentada nos módulos 2 a 5.

2.2 Introducción.—Deberase indicar a clase farmacolóxica, o modo de acción e a utilización clínica proposta do



medicamento para o cal se solicita a autorización de comercialización.

**2.3 Resumo global da calidade.**—Presentarase un resumo global da calidade, en que se examinará a información relacionada cos datos químicos, farmacéuticos e biolóxicos.

Deberase facer fincapé nos parámetros críticos e cuestións fundamentais en relación con aspectos de calidade, así como na xustificación dos casos en que non se sigan as directrices pertinentes. Neste documento expoñanse as liñas xerais dos datos detallados correspondentes que se presentan no módulo 3.

**2.4 Visión xeral da parte non clínica.**—Deberase presentar unha valoración integrada e crítica da avaliación non clínica do medicamento en animais/in vitro. Deberase incluír a discusión e xustificación da estratexia de ensaio e da desviación respecto das directrices pertinentes.

Excepto para os medicamentos biolóxicos, deberase incluír unha avaliación das impurezas e produtos de degradación, así como dos seus potenciais efectos farmacolóxicos e toxicolóxicos. Deberanse discutir as repercusións de calquera posible diferenza na quiralidade, a forma química e o perfil de impurezas entre o composto utilizado nos estudos non clínicos e o produto que se desexa comercializar.

Para os medicamentos biolóxicos, avaliarase a comparabilidade do material utilizado nos estudos non clínicos, os estudos clínicos e o medicamento que se desexa comercializar.

Deberase realizar unha avaliación específica da seguraza de todo novo excipiente.

Definiranse as características do medicamento demostradas nos estudos non clínicos e discutiránse as repercusións das conclusións en relación coa seguraza do medicamento para a utilización clínica prevista no ser humano.

**2.5 Visión xeral da parte clínica.**—A visión xeral da parte clínica ten por obxecto ofrecer unha análise crítica dos datos clínicos incluídos no resumo clínico e o módulo 5. Exporanse o enfoque do desenvolvemento clínico do medicamento, incluíndo o deseño do estudo crítico, as decisións relacionadas cos estudos e coa súa realización.

Ofrecerase unha breve visión xeral das conclusións clínicas, en que se tratarán as limitacións importantes e se avaliarán os riscos e beneficios a partir das conclusións dos estudos clínicos. Deberase interpretar de que modo as conclusións relativas á eficacia e á seguraza xustifican a dose proposta e as indicacións e unha avaliación de como a ficha técnica do produto e outros optimizarán os beneficios e afrontarán os riscos.

Exporanse as cuestións relativas á eficacia ou a seguraza que se presenten no desenvolvemento, así como os problemas pendentes de resolución.

**2.6 Resumo non clínico.**—Os resultados dos estudos de farmacoloxía, farmacocinética e toxicoloxía realizados en animais/in vitro presentaranse como resumos obxectivos escritos e tabulados, que se presentarán na orde seguinte:

- Introdución.
- Resumo escrito de farmacoloxía.
- Resumo tabulado de farmacoloxía.
- Resumo escrito de farmacocinética.
- Resumo tabulado de farmacocinética.
- Resumo escrito de toxicoloxía.
- Resumo tabulado de toxicoloxía.

**2.7 Resumo clínico.**—Ofrecerase un resumo obxectivo detallado da información clínica relativa ao medicamento que se inclúe no módulo 5. Comprenderá os resultados de todos os estudos biofarmacéuticos, dos estudos clínicos de farmacoloxía e dos estudos clínicos sobre eficacia e seguraza. Deberase presentar unha sinopse de cada estudo.

A información clínica resumida presentarase na orde seguinte:

- Resumo dos estudos biofarmacéuticos e os métodos analíticos relacionados.
- Resumo dos estudos clínicos de farmacoloxía.
- Resumo sobre eficacia clínica.
- Resumo sobre seguraza clínica.
- Sinopse de cada estudo.

### **3. Módulo 3: Información química, farmacéutica e biolóxica para medicamentos que conteñan substancias activas químicas e/ou biolóxicas**

**3.1 Formato e presentación.**—O esquema xeral do módulo 3 é o seguinte:

- Índice.
- Conxunto de datos:
- Principio activo:
- Información xeral:
  - Nomenclatura.
  - Estrutura.
  - Propiedades xerais.
- Fabricación:
  - Fabricante(s).
  - Descrición do proceso de fabricación e dos controis en proceso.
  - Control de materiais.
  - Control das etapas críticas e os produtos intermedios.
  - Validación e/ou avaliación do proceso.
  - Desenvolvemento do proceso de fabricación.
- Caracterización:
  - Elucidación da estrutura e outras características.
  - Impurezas.
- Control do principio activo:
  - Especificacións.
  - Procedementos analíticos.
  - Validación dos procedementos analíticos.
  - Análise de lotes.
  - Xustificación das especificacións.
  - Estándares ou materiais de referencia.
  - Sistema de peche do envase.
- Estabilidade:
  - Resumo e conclusións sobre estabilidade.
  - Protocolo de estabilidade despois da autorización e compromiso de estabilidade.
  - Datos de estabilidade.
- Produto terminado:
  - Descrición e composición do medicamento.
- Desenvolvemento farmacéutico:
  - Compoñentes do medicamento:
  - Principio activo.
  - Excipientes.
- Medicamento:
  - Desenvolvemento da formulación.
  - Sobredosificación.
  - Propiedades fisicoquímicas e biolóxicas.
  - Desenvolvemento do proceso de fabricación.
  - Sistema de peche do envase.
  - Atributos microbiolóxicos.
  - Compatibilidade.

Fabricación:

- Fabricante(s).
- Fórmula do lote.
- Descrición do proceso de fabricación e dos sistemas de control do proceso.
- Control de etapas críticas e dos produtos intermedios.
- Validación e/ou avaliación do proceso.

Control dos excipientes:

- Especificacións.
- Procedementos analíticos.
- Validación dos procedementos analíticos.
- Xustificación das especificacións.
- Excipientes de orixe humana ou animal.
- Novos excipientes.

Control do produto terminado:

- Especificación (-óns).
- Procedementos analíticos.
- Validación dos procedementos analíticos.
- Análise de lotes.
- Caracterización das impurezas.
- Xustificación da especificación (-óns).

Estándares ou materiais de referencia.

- Sistema de peche do envase.

Estabilidade:

- Resumo e conclusións sobre estabilidade.
- Protocolo de estabilidade despois da autorización e compromiso de estabilidade.
- Datos de estabilidade.

Anexos:

- Instalacións e equipamento (unicamente medicamentos biolóxicos).
- Avaliación da seguraza respecto aos axentes estraños/externos.
- Excipientes.

Información suplementaria para a Unión Europea:

- Esquema da validación do proceso para o produto terminado.
- Produto sanitario.
- Certificado(s) de idoneidade.
- Medicamentos que conteñan ou utilicen no proceso de fabricación materiais de orixe animal e/ou humana (procedemento relativo ás encefalopatías esponxiformes transmisibles, EET).
- Referencias bibliográficas.

### 3.2 Contido.–Principios básicos e requirimentos.

1. Nos datos químicos, farmacéuticos e biolóxicos que se faciliten deberán incluír, en relación co(s) principio(s) activo(s) e o produto terminado, toda a información pertinente acerca do desenvolvemento, o proceso de fabricación, a caracterización e propiedades, operacións e requisitos de control de calidade e estabilidade, así como unha descrición da composición e presentación do produto terminado.
2. Presentaranse dous conxuntos principais de datos, respectivamente relacionados co(s) principio(s) activo(s) e co produto terminado.
3. Este módulo deberá, ademais, proporcionar información detallada sobre os materiais de partida e materias primas utilizados durante as operacións de fabricación do principio(s) activo(s), e os excipientes incorporados na formulación do produto terminado.
4. Todos os procedementos e métodos utilizados para a fabricación e control do principio activo e o produto terminado deberán describir de maneira suficien-

temente pormenorizada para que se poidan reproducir nos ensaios realizados por petición da autoridade competente. Todos os ensaios estarán en consonancia co estado actual do progreso científico e deberán estar validados. Proporcionarase os resultados dos estudos de validación. No caso dos procedementos de ensaio incluídos na Farmacopea Europea, esta descrición deberase substituír pola referencia correspondente á(s) monografía(s) e capítulo(s) xeral(is).

5. As monografías da Real Farmacopea Española e da Farmacopea Europea deberán ser aplicables a todas as substancias, preparados e formas farmacéuticas que figuren nelas.

Non obstante, cando un material da Farmacopea Europea ou da farmacopea dun Estado membro fose preparado mediante un método susceptible de deixar impurezas non controladas na monografía da farmacopea, deberánse declarar as ditas impurezas e os seus límites máximos de tolerancia e deberase describir un procedemento de ensaio adecuado. Naqueles casos en que unha especificación que figure nunha monografía da Farmacopea Europea ou na farmacopea dun Estado membro poida resultar insuficiente para garantir a calidade da substancia, as autoridades competentes poderán solicitarlle ao titular da autorización de comercialización especificacións máis adecuadas. As autoridades competentes deberán informar as autoridades responsables da farmacopea de que se trate. O titular da autorización de comercialización proporcionaralles ás autoridades responsables da dita farmacopea os detalles da presunta insuficiencia e as especificacións adicionais aplicadas.

No caso dos procedementos analíticos incluídos na Farmacopea Europea, poderase substituír tal descrición en cada epígrafe pertinente pola referencia pormenorizada que proceda á(s) monografía(s) e capítulo(s) xeral(is).

6. En caso de que os materiais de partida, materias primas, principio(s) activo(s) ou excipiente(s) non estean descritos na Farmacopea Europea nin na farmacopea dun Estado membro, poderase aceptar o cumprimento coa monografía da farmacopea dun terceiro país. Nestes casos, o solicitante presentará unha copia da monografía, acompañada pola validación dos procedementos analíticos contidos na monografía e por unha tradución, cando proceda.

7. En caso de que o principio activo e/ou material de partida, materia prima ou os excipientes sexan obxecto dunha monografía da Farmacopea Europea, o solicitante poderá facer referencia a un certificado de idoneidade que, cando fose expedido pola Dirección Europea para a Calidade do Medicamento (EDQM), se presentará na epígrafe que corresponda deste módulo. Considerarase que os ditos certificados de idoneidade da monografía da Farmacopea Europea substitúen os datos pertinentes das epígrafes correspondentes descritos neste módulo. O fabricante garantiralle por escrito ao solicitante que o proceso de fabricación non se modificou desde a concesión do certificado de idoneidade por parte da Dirección Europea para a Calidade do Medicamento.

8. Para un principio activo ben definido, o seu fabricante ou o solicitante poderán dispor que:

- a) A descrición do proceso de fabricación,
- b) O control de calidade durante a fabricación, e
- c) A validación do proceso se faciliten nun documento separado (parte cerrada) dirixido directamente ás autoridades competentes polo fabricante do principio activo, en calidade de arquivo mestre do principio activo.

Neste caso, non obstante, o fabricante deberá proporcionarlle ao solicitante todos os datos que poidan resultar necesarios para que este asuma a responsabilidade do medicamento. O fabricante deberase comprometer por escrito co solicitante a garantir a homoxeneidade dos

lotes e a non modificar o proceso de fabricación ou as especificacións sen informalo previamente.

Deberánselles presentar ás autoridades competentes os documentos en apoio desta solicitude de modificación; estes documentos tamén se lle proporcionarán ao solicitante cando se refiran á parte aberta do arquivo mestre.

9. Medidas específicas concernentes á prevención da transmisión de encefalopatías esponxiformes animais (materiais procedentes de ruminantes): en cada fase do proceso de fabricación, o solicitante deberá demostrar o cumprimento dos materiais utilizados coa Nota Explicativa sobre Minimización do Risco de Transmisión dos Axentes da Encefalopatía Esponxiforme Animal a través de Medicamentos e as súas actualizacións, publicada pola Comisión no «Diario Oficial de la Unión Europea».

A demostración do cumprimento co disposto na mencionada nota explicativa poderase realizar presentando, preferiblemente, un certificado de idoneidade en relación coa monografía pertinente da Farmacopea Europea expedido pola Dirección Europea para a Calidade do Medicamento, ou ben os datos científicos que corroboren o dito cumprimento.

10. En relación cos axentes estraños/externos, deberáse facilitar información que avalíe o risco con respecto á contaminación potencial polo dito tipo de axentes, ben sexan virais ou non virais, tal como se establece nas directrices correspondentes e na monografía e os capítulos xerais pertinentes da Farmacopea Europea.

11. Describíranse cos detalles necesarios todos os aparellos e equipamentos especiais que se poidan utilizar nalguna fase do proceso de fabricación e as operacións de control do produto terminado.

12. Nos casos en que proceda e sexa necesario, presentárase a marca CE requirida pola lexislación comunitaria sobre produtos sanitarios.

Deberánselles prestar particular atención aos elementos seleccionados seguintes.

### 3.2.1 Principio ou principios activos.

3.2.1.1 Información xeral e información sobre os materiais de partida e materias primas.

a) Proporcionárase información sobre a nomenclatura do principio activo incluíndo a denominación común internacional recomendada (DCI), a denominación da Farmacopea Europea se procede e a(s) denominación (-óns) química(s).

Proporcionárase a fórmula estrutural, incluíndo a estereoquímica relativa e absoluta, a fórmula molecular e a masa molecular relativa. No caso dos medicamentos biotecnolóxicos, se procede, deberáse comunicar a secuencia de aminoácidos esquemática e a masa molecular relativa.

Presentárase unha lista de propiedades fisicoquímicas e outras propiedades relevantes da substancia activa, incluíndo a actividade biolóxica no caso dos medicamentos biolóxicos.

b) Para efectos deste anexo, entenderase por materiais de partida todos os materiais a partir dos cales se fabrica ou dos cales se extrae o principio activo.

No caso dos medicamentos biolóxicos, entenderase por materiais de partida toda substancia de orixe biolóxica, tales como os microorganismos, órganos e tecidos de orixe vexetal ou animal, as células ou fluídos (incluíndo sangue e plasma) de orixe humana ou animal e os desenhos celulares biotecnolóxicos (substratos celulares, sexan ou non recombinantes, incluídas as células primarias).

Un medicamento biolóxico é un produto cuxo principio activo é biolóxico.

Unha substancia biolóxica é aquela que se produce ou se extrae a partir dunha fonte biolóxica e que necesita, para a súa caracterización e determinación da súa cali-

dade, unha combinación de ensaios fisicoquímico e biolóxico xunto co proceso de produción e o seu control.

Consideráranse medicamentos biolóxicos os medicamentos inmunolóxicos e os medicamentos derivados do sangue ou o plasma humanos; os medicamentos que pertencen ao ámbito de aplicación do punto 1 do anexo do Regulamento (CE) n.º 726/2004; os medicamentos de terapia avanzada, definidos na parte IV deste anexo.

Calquera outra substancia utilizada para a fabricación ou extracción do(s) principio(s) activo(s), pero das cales non deriva directamente o dito principio activo, como os reactivos, os medios de cultivo, soro de tenreira fetal, aditivos e solucións tampón utilizadas para a cromatografía, etc., considéranse materias primas.

3.2.1.2 Proceso de fabricación do principio ou principios activos.

a) A descrición do proceso de fabricación do principio activo representa o compromiso do solicitante respecto á fabricación do principio activo. Para describir de maneira adecuada o proceso de fabricación e os controis en proceso, facilitarase a información adecuada que se establece nas directrices publicadas pola Axencia Europea de Medicamentos.

b) Presentárase unha relación de todos os materiais necesarios para fabricar o(s) principio(s) activo(s), identificando en que parte do proceso se utiliza cada material. Facilitárase información sobre a calidade e o control dos ditos materiais. Tamén se presentará información que demostre que os materiais cumpren os estándares apropiados para a súa utilización prevista.

Presentárase unha relación das materias primas e documentáranse tamén a súa calidade e os seus procedementos de control.

Proporcionárase o nome, o enderezo e a responsabilidade de cada fabricante, incluíndo os seus contratistas, e cada unha das sedes de produción ou instalacións propostas dedicadas á fabricación e control.

c) Para os medicamentos biolóxicos aplicáranse os seguintes requisitos adicionais.

Describírase e documentárase a orixe e a historia dos materiais de partida.

Respecto ás medidas específicas de prevención da transmisión das encefalopatías esponxiformes animais, o solicitante deberá demostrar que o principio activo cumpre co disposto na Nota Explicativa sobre Minimización do Risco de Transmisión dos Axentes da Encefalopatía Esponxiforme Animal a través de Medicamentos e as súas actualizacións, publicada pola Comisión no «Diario Oficial de la Unión Europea».

Cando se usen bancos celulares, deberáse demostrar que as características das células se mantiveron inalteradas nos pasos empregados para a produción e posteriormente.

Os materiais de sementeira, os bancos de células, as mesturas de soro ou plasma sen elaborar e demais materias de orixe biolóxica, así como, sempre que sexa posible, os materiais dos cales se obtivesen, deberán someter a ensaios para comprobar que están libres de axentes estraños/externos.

Cando a presenza de axentes estraños/externos potencialmente patoxénicos é inevitable, o material correspondente deberáse utilizar se un tratamento posterior garante a súa eliminación e/ou inactivación, e isto deberá ser validado.

Sempre que sexa posible, a produción de vacinas deberáse basear nun sistema de lotes de sementeira e de bancos celulares establecidos. No caso de vacinas bacterianas e virais, as características do axente infeccioso deberán demostrarse nos materiais de sementeira. Ademais, para as vacinas vivas, a estabilidade das caracterís-



ticas de atenuación deberá ser demostrada no material de sementeira, se esta proba non é suficiente, as características de atenuación deberán tamén demostrarse na etapa de produción.

Cando se trate de medicamentos derivados do sangue ou do plasma humano, deberán describirse e documentarse, conforme o disposto na parte III deste anexo, a orixe e os criterios de recollida, transporte e conservación dos materiais de partida.

Descríbanse as instalacións e o equipamento de fabricación.

d) Deberanse facilitar, se procede, os ensaios e os criterios de aceptación realizados en cada unha das etapas críticas, información sobre a calidade e o control dos produtos intermedios, así como sobre a validación do proceso e/ou os estudos de avaliación.

e) Se a presenza de axentes estraños/externos potencialmente patóxenos é inevitable, o material correspondente deberá utilizarse unicamente se un tratamento posterior garante a súa eliminación e/ou inactivación, e isto deberá ser validado na epígrafe en que se aborde a avaliación da seguranza viral.

f) Facilitarase unha descrición e discusión dos cambios significativos introducidos no proceso de fabricación durante o desenvolvemento e/ou o lugar de fabricación do principio activo.

**3.2.1.3 Caracterización do principio ou principios activos.**–Deberanse presentar datos que poñan de manifesto a estrutura e outras características do(s) principio(s) activo(s). Facilitarase a confirmación da estrutura do(s) principio(s) activo(s) a partir dalgún método fisicoquímico e/ou inmuno-químico e/ou biolóxico, así como información sobre as impurezas.

**3.2.1.4 Control do(s) principio(s) activo(s).**–Presentarase información detallada sobre as especificacións utilizadas para os controis de rutina do(s) principio(s) activo(s), a xustificación da elección das ditas especificacións, métodos de análise e a súa validación.

Presentarase os resultados do control efectuado en lotes fabricados durante o desenvolvemento.

**3.2.1.5 Estándares ou materiais de referencia.**–Identifícanse e describíranse detalladamente os estándares e preparacións de referencia. Cando sexa relevante, utilizarase material de referencia químico e biolóxico da Farmacopea Europea.

**3.2.1.6 Envase e sistema de peche do principio activo.**–Presentarase a descrición do envase e o sistema ou sistemas de peche e as súas especificacións.

**3.2.1.7 Estabilidade do(o) principio(s) activo(s).**

a) Deberanse resumir os tipos de estudos realizados, os protocolos empregados e os resultados dos estudos.

b) Presentarase co formato adecuado os resultados detallados dos estudos de estabilidade, incluíndo información relativa aos procedementos analíticos para obter os ditos datos, así como a validación destes procedementos.

c) Facilitarase o protocolo de estabilidade tras a autorización e o compromiso de estabilidade.

**3.2.2 Produto terminado.**

**3.2.2.1 Descrición e composición do produto terminado.**–Deberase describir o produto terminado e a súa composición. A información deberá incluír a descrición da forma farmacéutica e a súa composición con todos os compoñentes do produto terminado, a súa cantidade por unidade e a función:

Do(s) principio(s) activo(s).

Dos compoñente(s) dos excipientes, calquera que sexa a súa natureza ou a cantidade utilizada, incluíndo os colorantes, conservantes, adxuvantes, estabilizadores, espesantes, emulsionantes, correctores do sabor, aromatizantes, etcétera.

Dos compoñentes da cuberta externa dos medicamentos (cápsulas duras, cápsulas brandas, supositorios, comprimidos recubertos, comprimidos recubertos con cuberta pelicular, etc.) que vaian ser inxeridos ou administrados ao paciente doutra forma.

Estes aspectos deberán completarse con calquera outro dato relevante relacionado co tipo de envase e, se procede, o seu sistema de peche, xunto con detalle dos dispositivos que serán utilizados para a administración do medicamento e que se subministrarán con el.

A «terminoloxía usual» que se utilice na descrición dos compoñentes do medicamento deberá ser:

Cando se trate de produtos que figuren na Farmacopea Europea ou, no seu defecto, na farmacopea nacional dun Estado membro, a denominación principal recollida no encabezamento da correspondente monografía con referencia á farmacopea de que se trate;

Para os restantes produtos, a denominación común internacional recomendada pola Organización Mundial da Saúde ou, no seu defecto, a denominación científica exacta; as substancias que carezan de denominación común internacional ou de denominación científica exacta describíranse declarando a súa orixe e modo de obtención, completándose estes datos con calquera outro detalle relevante, en caso necesario;

Con respecto aos colorantes, a designación polo código «E» que se lles atribúa no Real decreto 2001/1995, do 7 de decembro, polo que se aproba a lista positiva de aditivos colorantes autorizados para o seu uso na elaboración de produtos alimenticios, así como as súas condicións de utilización.

Para proporcionar a «composición cuantitativa» dos principios activos do medicamento, será preciso, segundo a forma farmacéutica, especificar a masa ou o número de unidades de actividade biolóxica, ben sexa por dose ou por unidade de masa ou de volume, de cada principio activo.

Os principios activos presentes en forma de compostos ou derivados designaranse cuantitativamente mediante a súa masa total e, en caso necesario ou relevante, mediante a masa das fraccións activas da molécula.

No caso dos medicamentos que conteñan un principio activo cuxa autorización se solicita en calquera Estado membro por primeira vez, a declaración cuantitativa dun principio activo que sexa un sal ou hidrato expresarase sistematicamente en termos de masa dos fragmentos activos da molécula. Todas as autorizacións posteriores de medicamentos nos Estados membros disporán da súa composición cualitativa expresada da mesma maneira para o mesmo principio activo.

As unidades de actividade biolóxica empregaranse nas substancias que non se poden definir en termos moleculares. Cando a Organización Mundial da Saúde definise unha unidade de actividade biolóxica, é esta a que se deberá usar. Nos casos en que non se definise unha unidade internacional, as unidades de actividade biolóxica expresarase de forma que proporcionen información inequívoca sobre a actividade da substancia, utilizando, cando proceda, as unidades da Farmacopea Europea.

**3.2.2.2 Desenvolvemento farmacéutico.**–Este capítulo dedicarase á información sobre os estudos de desenvolvemento realizados para establecer que a forma farmacéutica, a formulación, o proceso de fabricación, o sistema de peche do envase, os atributos microbiolóxicos e as instrucións de uso son os adecuados para o uso previsto especificado no expediente de solicitude de autorización de comercialización.

Os estudos descritos neste capítulo son distintos das probas de controis de rutina que se realizan segundo as especificacións. Determinarase e describíranse os pará-

metros críticos da formulación e os atributos do proceso que poidan influír na reproducibilidade do lote, a eficacia do medicamento e a súa calidade. Os datos de apoio adicionais deberán remitir, cando proceda, aos capítulos relevantes do módulo 4 (Informes de estudos non clínicos) e do módulo 5 (Informes de estudos clínicos) do expediente de solicitude de autorización de comercialización.

a) Deberase documentar a compatibilidade do principio activo cos excipientes, así como as características fisicoquímicas clave do principio activo que poidan influír na eficacia do produto terminado ou na compatibilidade dos distintos principios activos entre si no caso dos produtos en que se combinen.

b) Documentarase a elección dos excipientes, especialmente en relación coas súas funcións respectivas e a súa concentración.

c) Describírase o desenvolvemento do produto terminado, tendo en consideración a vía de administración e a utilización propostas.

d) Deberase xustificar calquera sobredosificación na formulación(s).

e) No que respecta ás propiedades fisicoquímicas e biolóxicas, deberánse tratar e documentar todos os parámetros que concirnan ao comportamento do produto terminado.

f) Presentarase a selección e optimización do proceso de fabricación, así como as diferenzas entre o(s) proceso(s) de fabricación utilizados para producir lotes clínicos pivotaes e o proceso empregado para a fabricación do produto terminado proposto.

g) Documentarase a idoneidade do envase e o sistema de peche empregado para o almacenamento, o transporte e a utilización do produto terminado. Pode ser necesario considerar a posible interacción entre o medicamento e o envase.

h) Os atributos microbiolóxicos da forma farmacéutica en relación con produtos non estériles e estériles deberánse axustar ao prescrito na Farmacopea Europea e documentarse conforme iso.

i) Co fin de ofrecer información útil e adecuada para a etiquetaxe, documentarase a compatibilidade do produto terminado cos diluentes de reconstitución e cos dispositivos de administración.

### 3.2.2.3 Proceso de fabricación do produto terminado.

a) A descrición do método de fabricación que deberá acompañar a solicitude de autorización redactarase de forma que ofrezca unha idea clara do carácter das operacións efectuadas.

Con este fin, a dita descrición deberá incluír, como mínimo:

Referencia ás diferentes fases do proceso de fabricación, incluídos os sistemas de control do proceso e os criterios de aceptación correspondentes, de modo que se poida avaliar se os procesos utilizados na produción da forma farmacéutica poden producir un cambio adverso nos compoñentes;

En caso de fabricación en serie, información completa sobre as precaucións tomadas para asegurar a homoxeneidade do produto terminado;

Estudos experimentais de validación do procedemento de fabricación cando se empregue un método de fabricación non estándar ou cando sexa crítico para o produto;

No caso de medicamentos estériles, detalles dos procesos de esterilización e/ou asépticos utilizados;

A fórmula detallada do lote.

Presentarase o nome, o enderezo e a responsabilidade de cada fabricante, incluídos os seus contratistas, e

cada unha das sedes de produción ou instalacións propostas dedicadas á fabricación e ensaio.

b) Incluíranse os datos relativos aos ensaios de control do produto que se poidan realizar nunha fase intermedia do proceso de fabricación, co fin de asegurar a consistencia da produción.

Estes ensaios son esenciais para comprobar a conformidade do medicamento coa fórmula cando, excepcionalmente, o solicitante propoña un método analítico para analizar o produto terminado que non inclúa a determinación de todos os principios activos (ou de todos os compoñentes do excipiente suxeitos aos mesmos requirimentos que as substancias activas).

O anterior será igualmente aplicable cando o control de calidade do produto terminado dependa dos controis en proceso, especialmente no caso de que o medicamento se defina principalmente polo seu proceso de preparación.

c) Presentarase descrición, documentación e resultados dos estudos de validación para as etapas ou ensaios críticos utilizados no proceso de fabricación.

### 3.2.2.4 Control dos excipientes.

a) Presentarase unha relación de todos os materiais necesarios para fabricar o(s) excipiente(s), identificando cando se emprega cada material no proceso. Facilitarase información sobre a calidade e o control dos ditos materiais. Tamén se presentará información que demostre que os materiais cumpren os estándares apropiados para a súa utilización prevista.

En todos os casos, os colorantes deberán reunir os requisitos que se establecen no Real decreto 2001/1995, do 7 de decembro. Ademais, os colorantes deberán cumprir os criterios de pureza establecidos no Real decreto 2107/1996, do 20 de setembro, polo que se establecen as normas de identidade e pureza dos colorantes utilizados nos produtos alimenticios.

b) Deberanse detallar as especificacións de cada excipiente, así como a súa xustificación.

Describíranse e validaranse debidamente os procedementos analíticos.

c) Prestaráselles atención específica aos excipientes de orixe humana ou animal.

Respecto ás medidas específicas relativas á prevención da transmisión de encefalopatías esponxiformes animais, o solicitante deberá demostrar así mesmo que o medicamento está fabricado conforme a nota explicativa sobre minimización do risco de transmisión dos axentes da encefalopatía esponxiforme animal a través de medicamentos e as súas actualizacións, publicada pola Comisión no «Diario Oficial de la Unión Europea».

Para demostrar o cumprimento do disposto na mencionada nota explicativa, poderase presentar, preferiblemente, un certificado de idoneidade coa monografía relativa a encefalopatías esponxiformes transmisibles da Farmacopea Europea, ou ben os datos científicos que corroboran o dito cumprimento.

d) Novos excipientes.

Para os excipientes utilizados por primeira vez nun medicamento ou para unha nova vía de administración, presentaranse conforme o formato do principio activo previamente descrito todos os datos de fabricación, caracterización e controis, facendo referencia cruzada aos datos de apoio relativos á seguranza, tanto clínicos como non clínicos.

Presentarase un documento en que figurará a información pormenorizada de carácter químico, farmacéutico e biolóxico. Esta información deberase presentar na mesma orde que o capítulo dedicado ao(s) principio(s) activo(s) do módulo 3.

A información relativa a novos excipientes poderase presentar como documento independente segundo o formato descrito nos parágrafos anteriores. En caso de que

o solicitante non sexa o fabricante do novo excipiente, o mencionado documento independente deberase pór á disposición do solicitante para a súa presentación á autoridade competente.

No módulo 4 do expediente ofrecerase información suplementaria sobre os estudos de toxicidade co excipiente innovador.

No módulo 5 presentaranse os estudos clínicos.

3.2.2.5 Control do produto terminado.—Para efectos de control do produto terminado, entenderase por lote dun medicamento unha entidade que comprenda todas as unidades dunha forma farmacéutica que proveñan dunha mesma cantidade inicial de material e fosen sometidas á mesma serie de operacións de fabricación e esterilización ou, no caso dun proceso de produción continuo, todas as unidades fabricadas nun lapso de tempo determinado.

Agás debida xustificación, a desviación máxima tolerable do contido do principio activo no produto acabado non poderá ser superior a  $\pm 5\%$  no momento de fabricación.

Presentarase información detallada sobre as especificacións, a xustificación (liberación e período de validez) da súa elección, os métodos de análise e a súa validación.

3.2.2.6 Estándares ou materiais de referencia.—Determinaranse e describiranse detalladamente os estándares e materiais de referencia utilizados para pór a proba o produto terminado, en caso de que non se presentasen anteriormente na epígrafe relativa ao principio activo.

3.2.2.7 Envase e peche do produto terminado.—Entregarase a descrición do envase e o sistema ou sistemas de peche, incluíndo a identidade de cada material de acondicionamento primario e as súas especificacións. Nas especificacións inclúranse a descrición e identificación. Inclúranse, cando proceda, os métodos non recollidos na farmacopea (con validación).

Para os materiais de acondicionamento exterior non funcionais unicamente se ofrecerá unha breve descrición. Para os materiais de embalaxe exterior funcionais ofrecerase información suplementaria.

3.2.2.8 Estabilidade do produto terminado.

a) Deberanse resumir os tipos de estudos realizados, os protocolos empregados e os resultados dos estudos.

b) Presentaranse co formato adecuado os resultados pormenorizados dos estudos sobre estabilidade, incluída a información relativa aos procedementos de análise seguidos para obter os datos, así como a validación dos ditos procedementos; para as vacinas, proporcionarase a información sobre a estabilidade acumulativa naqueles casos en que sexa pertinente.

c) Facilitaranse o protocolo de estabilidade tras a aprobación e o compromiso de estabilidade.

#### 4. Módulo 4: informes non clínicos

4.1 Formato e presentación.—O esquema xeral do módulo 4 é o seguinte:

Índice.

Informes de estudos.

Farmacoloxía:

Farmacodinámica primaria.

Farmacodinámica secundaria.

Farmacoloxía de seguranza.

Interaccións farmacodinámicas.

Farmacocinética:

Métodos analíticos e informes de validación.

Absorción.

Distribución.

Metabolismo.

Excreción.

Interaccións farmacocinéticas (non clínicas).

Outros estudos de farmacocinética.

Toxicoloxía:

Toxicidade por dose única.

Toxicidade por administración continuada.

Xenotoxicidade.

In vitro.

In vivo (incluídas as avaliacións toxicocinéticas de apoio).

Carcinóxese:

Estudos a longo prazo.

Estudos a curto ou medio prazo.

Outros estudos.

Toxicidade na reprodución e o desenvolvemento:

Fertilidade e desenvolvemento embrionario inicial.

Desenvolvemento embrionario e fetal.

Desenvolvemento prenatal e posnatal.

Estudos en que se administran doses ás crías (animais novos) e/ou se avalían posteriormente.

Tolerancia local.

Outros estudos sobre toxicidade:

Antixenicidade.

Inmunotoxicidade.

Estudos mecanicistas.

Dependencia.

Metabolitos.

Impurezas.

Outros.

Referencias bibliográficas.

4.2 Contido: principios e requisitos básicos.—Deberáselles prestar particular atención aos elementos seleccionados seguintes:

1. As probas toxicolóxicas e farmacolóxicas deberán pór de manifesto o seguinte:

a) A toxicidade potencial do produto e os efectos perigosos ou non desexables que se puidesen producir en seres humanos nas condicións de uso propostas, valorándose estes efectos en función do proceso patolóxico de que se trate;

b) As súas propiedades farmacolóxicas, en relación á posoloxía e a actividade farmacolóxica co uso indicado en seres humanos. Todos os resultados deberán ser fiables e de aplicación xeral. Na medida en que sexa conveniente, utilizaranse procedementos matemáticos e estatísticos para a elaboración dos métodos experimentais e a valoración dos resultados.

Ademais, será necesario informar os clínicos sobre o potencial terapéutico e toxicolóxico do produto.

2. No caso de medicamentos biolóxicos tales como medicamentos inmunolóxicos e medicamentos derivados do sangue ou o plasma humanos, pode ser necesario adaptar os requisitos deste módulo para algúns produtos determinados; por esta razón, o solicitante deberá xustificar o programa das probas.

Ao fixar o programa das probas, deberanse ter en conta os seguintes puntos:

Todas as probas que requiran a administración reiterada do produto deseñaranse de modo que teñan en consideración a posible indución de anticorpos e interferencia por parte destes; deberase prever un estudo da función reprodutora, da toxicidade embrionaria, fetal e perinatal, do potencial mutáxeno así como do potencial carcinógeno. Cando os efectos sexan atribuíbles a compoñentes distintos do principio ou principios activos, o estudo poderase substituír pola validación da eliminación daqueles.



3. Deberase investigar a toxicoloxía e a farmacocinética dun excipiente que se utilice por primeira vez no ámbito farmacéutico.

4. Cando se dea a posibilidade dunha degradación significativa durante o almacenamento do medicamento, deberase tomar en consideración a toxicoloxía dos produtos da degradación.

4.2.1 Farmacoloxía.—O estudo de farmacoloxía debe realizarse efectuando dúas formulacións distintas:

En primeiro lugar, as accións relacionadas co uso terapéutico proposto deberanse estudar e describir de maneira adecuada. Sempre que sexa posible realizaranse ensaios recoñecidos e validados, tanto in vivo como in vitro. Deberanse describir técnicas experimentais innovadoras de maneira suficientemente pormenorizada para que se poidan reproducir. Os resultados expresaranse en termos cuantitativos, utilizando, por exemplo, curvas dose-efecto e tempo-efecto, etc. Na medida do posible, estableceranse comparacións cos datos correspondentes a unha substancia ou substancias cunha acción terapéutica análoga.

En segundo lugar, o solicitante deberá investigar as posibles repercusións farmacodinámicas non desexadas da substancia nas funcións fisiolóxicas. Tales investigacións realizaranse en exposicións correspondentes á gama terapéutica prevista e por encima desta. As técnicas experimentais, a non ser que sexan as que se utilicen habitualmente, describiranse de forma tal que permitan a súa reprodución, debendo o investigador demostrar a súa validez. Deberase estudar todo indicio de modificación das respostas derivadas da administración reiterada da substancia.

Respecto á interacción farmacodinámica dos medicamentos, as probas de combinacións de principios activos poderanse xustificar ben por necesidades farmacolóxicas ben por indicacións clínicas. No primeiro caso, o estudo farmacodinámico deberá pór de manifesto aquelas interaccións que fagan recomendable a combinación para o uso clínico. No segundo caso, cando a experimentación clínica teña por fin xustificar cientificamente a combinación de substancias, a investigación deberá determinar se os efectos esperados da combinación se poden demostrar en animais e, como mínimo, a importancia das reaccións adversas.

4.2.2 Farmacocinética.—Enténdese por farmacocinética o estudo do conxunto de procesos que sofre o principio activo e os seus metabolitos no organismo. Comprende o estudo da absorción, a distribución, o metabolismo (biotransformación) e a excreción das substancias.

O estudo destas distintas fases pódese levar a cabo principalmente con métodos físicos, químicos ou, se é o caso, biolóxicos, e mediante a observación da actividade farmacodinámica real da propia substancia.

Os datos referentes á distribución e eliminación serán necesarios en todos os casos en que os ditos datos resulten indispensables para determinar as doses administrables a seres humanos, así como nas substancias quimioterapéuticas (antibióticos, etc.) e nas substancias cuxo uso se basee en efectos non farmacodinámicos (por exemplo, numerosos axentes de diagnóstico, etc.).

Tamén se poden realizar estudos in vitro, coa vantaxe da utilización de material humano para a súa comparación con material animal (é dicir, fixación con proteínas, metabolismo, interacción entre medicamentos).

É necesario o estudo farmacocinético de todas as substancias farmacoloxicamente activas. Cando se trate de novas combinacións de substancias coñecidas que fosen estudadas conforme as disposicións deste real decreto, non será necesario exixir as investigacións far-

macocinéticas se as probas de toxicidade e a experimentación clínica xustifican a súa omisión.

O programa farmacocinético elaborárase de modo que sexan posibles a comparación e a extrapolación entre animais e seres humanos.

#### 4.2.3 Toxicoloxía.

a) Toxicidade por dose única.—Unha proba de toxicidade por dose única é un estudo cualitativo e cuantitativo das reaccións tóxicas que poden derivar dunha administración única do principio ou principios activos contidos no medicamento, nas proporcións e no estado fisicoquímico en que están presentes no produto.

A proba de toxicidade por dose única pódese realizar conforme as orientacións pertinentes publicadas pola Axencia Europea de Medicamentos.

b) Toxicidade por administración continuada.—As probas de toxicidade por administración continuada terán por obxecto revelar as alteracións funcionais e/ou anatomo-patolóxicas subsecuentes á administración repetida do principio activo ou da combinación de principios activos en cuestión e establecer de que modo se relacionan as ditas alteracións coa posoloxía.

Xeralmente é aconsellable realizar dúas probas: unha a curto prazo, durante dúas a catro semanas, e a outra a longo prazo. A duración da segunda proba dependerá das condicións da utilización clínica. O seu obxecto é describir os posibles efectos nocivos, aos cales se deberá prestar atención nos estudos clínicos. A duración defínese nas directrices correspondentes publicadas pola Axencia Europea de Medicamentos.

c) Xenotoxicidade.—O obxecto do estudo do potencial mutaxénico e clastoxénico é revelar as alteracións que pode causar unha substancia no material xenético das persoas e as células. As substancias mutaxénicas poden representar un risco para a saúde, xa que a exposición a un mutaxeno supón o risco de inducir unha mutación xerminal, coa posibilidade de trastornos hereditarios, e o risco de mutacións somáticas, que incluso poden ser causa de cancro. Este estudo será obrigatorio para calquera substancia nova.

d) Carcinóxese.—Exixírase habitualmente efectuar probas dirixidas a revelar efectos carcinóxenos:

1. Estes estudos realizaranse con todos os medicamentos cuxa utilización clínica se preveza para un período prolongado da vida do paciente, ben de maneira continuada ben de maneira reiterada e intermitente.

2. Os estudos relativos a determinados medicamentos recoméndanse se se pensa que representan un potencial carcinoxénico, por exemplo tomando como referencia un produto da mesma clase ou estrutura, ou a raíz de probas obtidas en estudos de toxicidade por administración continuada.

3. Non son necesarios os estudos con compoñentes inequivocamente xenotóxicos, xa que se supón que son carcinóxenos que afectan distintas especies e supoñen un risco para o ser humano. Se se pretende administrar un medicamento deste tipo de maneira crónica a seres humanos, pode resultar necesario un estudo crónico para detectar efectos tumorixénicos precoces.

e) Toxicidade na reprodución e o desenvolvemento.—A investigación acerca de posibles alteracións da función reprodutora masculina ou feminina, así como os efectos nocivos para os descendentes, deberase realizar mediante as probas pertinentes.

Nelas inclúense os estudos sobre a repercusión na función reprodutora masculina e feminina, sobre os efectos tóxicos e teratóxenos en todas as fases de desenvolvemento desde a concepción á madurez sexual, así como os efectos latentes, cando o medicamento investigado foi administrado á muller durante o embarazo.

Deberase xustificar de maneira adecuada a omisión de tales probas.

En función da utilización indicada do medicamento, poderase xustificar a realización de estudos suplementarios acerca do desenvolvemento da descendencia cando se administra o medicamento.

Os estudos de toxicidade embrionaria e fetal realízanse normalmente con dúas especies de mamíferos, unha das cales deberá non ser un roedor. Os estudos perinatais e posnatais levaranse a cabo con polo menos unha especie. Se se sabe que o metabolismo dun medicamento en determinada especie é similar ao do home, é desexable incluír esa especie. Tamén é desexable que unha das especies sexa a mesma que a dos estudos de toxicidade por administración continuada.

A concepción do estudo determinarase tendo en conta o estado dos coñecementos científicos no momento de se presentar a solicitude.

f) Tolerancia local.—O obxectivo dos estudos de tolerancia local é determinar se os medicamentos (tanto os principios activos como os excipientes) se toleran nos lugares do corpo que poden entrar en contacto co medicamento como consecuencia da súa administración durante o uso clínico. O procedemento de proba debe ser tal que todo efecto mecánico da administración, ou as accións puramente fisicoquímicas do produto, se poidan distinguir dos efectos toxicolóxicos ou farmacodinámicos.

Deberanse realizar as probas sobre tolerancia local co preparado que se está desenvolvendo para o seu uso humano, utilizando o vehículo e/ou os excipientes no tratamento do grupo ou grupos de control. Se é preciso, inclúense controis e substancias de referencia positivos.

A concepción das probas de tolerancia local (elección da especie, duración, frecuencia e vía de administración, dosificación) dependerá do problema que se deba investigar e as condicións propostas de administración na utilización clínica.

Deberase realizar a reversibilidade das lesións locais cando resulte pertinente.

Os estudos en animais poderanse substituír por probas validadas *in vitro*, sempre que os resultados das probas sexan de calidade e utilidade análogas para os fins da avaliación da seguranza.

No caso das substancias químicas aplicadas á pel (por exemplo, dérmicas, rectais, vaxinais) avalíase o potencial de sensibilización como mínimo nun dos sistemas de proba actualmente dispoñibles (ensaio con cobaias ou ensaio de ganglio linfático local).

## 5. Módulo 5: Informes de estudos clínicos

5.1 Formato e presentación.—O esquema xeral do módulo 5 é o seguinte:

- Índice de informes de estudos clínicos.
- Lista en forma de táboa de todos os estudos clínicos.
- Informes dos estudos clínicos.
- Informes de estudos biofarmacéuticos.
- Informes de estudos de biodispoñibilidade.
- Informes de estudos comparativos de biodispoñibilidade e bioequivalencia.
- Informes de estudos de correlación *in vitro*-*in vivo*.
- Informes de métodos bioanalíticos e analíticos.
- Informes de estudos sobre farmacocinética mediante biomateriais humanos.
- Informes de estudos de fixación con proteínas do plasma.
- Informes de estudos sobre metabolismo hepático e interacción.
- Informes de estudos mediante outros biomateriais humanos.
- Informes de estudos de farmacocinética humana.

Informes de estudos de farmacocinética e tolerancia inicial en suxeitos sans.

Informes de estudos de farmacocinética e tolerancia inicial en pacientes.

Informes de estudos de farmacocinética de factores intrínsecos.

Informes de estudos de farmacocinética de factores extrínsecos.

Informes de estudos de farmacocinética na poboación.

Informes de estudos de farmacodinámica humana.

Informes de estudos de farmacodinámica e farmacocinética/farmacodinámica en suxeitos sans.

Informes de estudos de farmacodinámica e farmacocinética/farmacodinámica en pacientes.

Informes de estudos sobre eficacia e seguranza.

Informes de estudos clínicos controlados relativos á indicación declarada.

Informes de estudos clínicos non controlados.

Informes de análise de datos procedentes de diversos estudos, incluído calquera meta-análise, análise comparativa (*bridging analyses*) e análise integrada formal.

Outros informes de estudo.

Informes de experiencia posterior á comercialización.

Referencias bibliográficas.

5.2 Contido: principios e requisitos básicos.—Deberase prestar particular atención aos elementos seleccionados seguintes.

a) Os datos clínicos que se subministren en cumprimento do disposto no artigo 6.5.j) deberán permitir formar unha opinión suficientemente fundada e cientificamente válida acerca de se a especialidade responde aos criterios previstos para a concesión da autorización de comercialización. Por este motivo, é preceptivo que se comuniquen os resultados de todos os ensaios clínicos que se realizasen, tanto favorables como desfavorables.

b) Os ensaios clínicos deberán ir sempre precedidos das necesarias probas farmacolóxicas e toxicolóxicas en animais, efectuadas conforme o disposto no módulo 4 deste anexo. O investigador deberá coñecer as conclusións dos exames farmacolóxico e toxicolóxico e, por tanto, o solicitante deberá proporcionarlle, como mínimo, o manual do investigador, que consistirá en toda a información pertinente coñecida antes do inicio dun ensaio clínico, e incluírá datos químicos, farmacéuticos e biolóxicos, datos toxicolóxicos, farmacocinéticos e farmacodinámicos en animais, así como os resultados de ensaios clínicos anteriores, con datos útiles que xustifiquen a natureza, a escala e a duración do ensaio proposto; por petición do investigador deberán subministrarse os informes farmacolóxicos e toxicolóxicos completos. Cando se trate de materias de orixe humana ou animal, empregaranse todos os medios dispoñibles antes do inicio do ensaio para garantir que non se transmiten axentes infecciosos.

c) Os titulares da autorización de comercialización deberán tomar as medidas necesarias para que os documentos dos ensaios clínicos esenciais (incluídos os impresos de recollida de datos) distintos do expediente médico do suxeito sexan custodiados polos propietarios dos datos:

Durante un mínimo de 15 anos tras a finalización ou interrupción do ensaio, ou

durante un mínimo de dous anos tras a concesión da última autorización de comercialización na Unión Europea e naqueles casos en que non haxa solicitudes de comercialización pendentes ou previstas na Unión Europea, ou

durante un mínimo de dous anos tras a interrupción oficial do desenvolvemento clínico do produto obxecto de investigación.

O expediente médico do suxeito deberá ser custodiado conforme a normativa aplicable e conforme o período máximo permitido polo hospital, institución ou consulta privada.

Non obstante, poderanse reter os documentos durante un período máis longo, se así o exigen as disposicións normativas aplicables ou o acordo co promotor.

Corresponderalle ao promotor informar o hospital, institución ou consulta privada acerca do momento en que non será preciso continuar conservando os ditos documentos.

O promotor ou o propietario dos datos conservará toda a restante documentación relativa ao ensaio durante o período de validez do medicamento.

Entre a dita documentación deberán figurar o protocolo, incluídos a xustificación, os obxectivos, o deseño estatístico e a metodoloxía do ensaio, coas condicións en que se efectúe e xestione, así como os pormenores do medicamento de investigación, o medicamento de referencia e/ou o placebo que se empreguen; os procedementos normalizados de traballo; todos os informes escritos sobre o protocolo e os procedementos; o manual do investigador; o caderno de recollida de datos de cada suxeito; o informe final; o(s) certificado(s) de auditoría, cando se dispoña del(es). O promotor ou o propietario subseguinte conservará o informe final ata pasados cinco anos tras terse esgotado o prazo de validez do medicamento.

Ademais dos ensaios que se realicen dentro da Unión Europea, o titular da autorización de comercialización tomará todas as medidas suplementarias para o arquivo da documentación conforme o disposto na Directiva 2001/20/CE e en España o Real decreto 223/2004, do 6 de febreiro, e nas directrices detalladas de aplicación.

Deberase documentar todo cambio que se produza na propiedade dos datos.

Todos os datos e documentos deberanse pór á disposición das autoridades competentes, se estas así o solicitan.

d) Os datos sobre cada ensaio clínico deberán estar suficientemente detallados para permitir un xuízo obxectivo, e conterán, en particular:

O protocolo, incluíndo a xustificación, os obxectivos, o deseño estatístico e a metodoloxía do ensaio, coas condicións en que se efectúa e xestiona, así como os pormenores do medicamento obxecto de estudo que se empregue; o(s) certificado(s) de auditoría, cando se dispoña del(es);

a lista de investigadores; cada investigador deberá indicar o seu nome, domicilio, cargo, titulación e obrigas clínicas, facer constar onde se levou a cabo o ensaio e reunir a información relativa a cada un dos pacientes, incluíndo os impresos de recollida de datos de cada suxeito;

o informe final, asinado polo investigador e para ensaios multicéntricos por todos os investigadores ou polo investigador responsable da coordinación.

e) Os anteriores datos sobre os ensaios clínicos remitiranse ás autoridades competentes. Non obstante, o solicitante poderá omitir parte desta información co consentimento das ditas autoridades. Por petición destas, deberá enviar sen demora a documentación completa.

O investigador deberase pronunciar, nas súas conclusións da experimentación, sobre a seguranza do produto nas condicións normais de utilización, a súa tolerancia e a súa eficacia, achegando todas as precisións que resulten útiles sobre as indicacións e contraindicacións, a posoloxía e a duración media do tratamento, así como, en caso necesario, as precaucións particulares de uso e os signos clínicos de sobredosificación. Cando informe sobre os resultados dun estudo multicéntrico, o investigador principal deberá expresar, nas súas conclusións, a súa opinión sobre a seguranza e eficacia do medicamento que é obxecto do estudo en nome de todos os centros.

f) Resumiranse as observacións clínicas de cada ensaio, indicando:

- 1) O número dos suxeitos tratados, distribuídos por sexo;
- 2) A selección e a distribución por idade dos grupos de pacientes que son obxecto de investigación e as probas comparativas;
- 3) O número de pacientes que fosen retirados prematuramente dos ensaios, así como os motivos para iso;
- 4) En caso de que se levasen a cabo ensaios controlados segundo o disposto anteriormente, se o grupo control:

Non foi sometido a tratamento,

recibiu un placebo,

recibiu outro medicamento de efecto coñecido,

recibiu un tratamento non medicamentoso;

5) A frecuencia das reaccións adversas observadas;

6) Todas as precisións sobre os pacientes que presenten unha especial sensibilidade (anciáns, nenos, mulleres embarazadas ou en período de menstruación) ou cuxo estado fisiolóxico ou patolóxico exixa unha especial consideración;

7) Parámetros ou criterios para avaliar a eficacia, así como os resultados referentes a estes parámetros;

8) Unha avaliación estatística dos resultados, na medida en que se requira polo deseño dos ensaios e as variables implicadas.

g) Ademais, o investigador deberá en todo caso sinalar as súas observacións sobre:

1) Todo indicio de habituación, adicción ou dificultade en pacientes que deixan de tomar o medicamento;

2) As interaccións observadas con outros medicamentos que se administren simultaneamente;

3) Os criterios conforme os cales se excluíron determinados pacientes dos ensaios;

4) Toda morte que se producise durante o ensaio ou durante o período de seguimento.

h) Os datos relativos a unha nova combinación de substancias medicamentosas deberán ser idénticos aos que se exigen no caso de medicamentos novos, e deberán xustificar a seguranza e a eficacia da combinación.

i) Será obrigatorio xustificar a ausencia parcial ou total de datos. Se se producen resultados imprevistos durante os ensaios, deberanse realizar e documentar ensaios preclínicos, toxicolóxicos e farmacolóxicos adicionais.

Haberá que subministrar datos sobre toda modificación da acción farmacolóxica tras unha administración reiterada, así como sobre a determinación dunha dosificación a longo prazo.

5.2.1 Informes de estudos biofarmacéuticos.—Deberanse presentar informes de estudos de biodisponibilidade, biodisponibilidade comparativa, bioequivalencia, correlación in vitro-in vivo e métodos bioanalíticos e analíticos.

Ademais, deberase avaliar a biodisponibilidade cando sexa necesario para demostrar a bioequivalencia dos medicamentos a que se refiren os artigos 7, 8 e 9.

5.2.2 Informes de estudos sobre farmacocinética mediante biomateriais humanos.—Para efectos deste anexo, entenderase por biomateriais humanos todas as proteínas, células, tecidos e materiais conexos de orixe humana que se utilizan in vivo ou ex vivo para avaliar as propiedades farmacocinéticas das substancias medicamentosas.

A este respecto, entregaranse informes de estudos de fixación con proteínas do plasma, estudos de metabolismo hepático e interacción de substancias activas e estudos que utilicen outros biomateriais humanos.



### 5.2.3 Informes de estudos de farmacocinética humana.

a) Describíranse as seguintes características farmacocinéticas:

Absorción (velocidade e magnitude),  
distribución,  
metabolismo,  
excreción.

Deberanse describir os aspectos significativos desde o punto de vista clínico, incluíndo a implicación dos datos cinéticos para o réxime de dosificación, especialmente para os pacientes de risco, e as diferenzas entre o home e as especies animais utilizadas nos estudos preclínicos.

Ademais dos estudos normais de farmacocinética de mostras múltiples, as análises farmacocinéticas da poboación baseadas nunha mostraxe dispersa durante os estudos clínicos tamén poden abordar as cuestións relativas á contribución dos factores intrínsecos e extrínsecos á variabilidade da relación dose-resposta farmacocinética.

Entregaranse informes de estudos de farmacocinética e tolerancia inicial en suxeitos sans e en pacientes, informes de estudos farmacocinéticos destinados a avaliar a repercusión dos factores intrínsecos e extrínsecos e informes de estudos farmacocinéticos da poboación.

b) Cando o medicamento se vaia administrar, de forma habitual, simultaneamente con outros medicamentos, deberanse proporcionar datos sobre as probas de administración conxunta realizadas para demostrar posibles modificacións da acción farmacolóxica.

Investigaranse as interaccións farmacocinéticas entre os principios activos e outros medicamentos ou substancias.

### 5.2.4 Informes de estudos de farmacodinámica humana.

a) Deberase demostrar a acción farmacodinámica correlacionada coa eficacia, incluíndo:

A relación dose-resposta e o seu curso temporal,  
a xustificación da posoloxía e as condicións de administración,  
cando sexa posible, o modo de acción.

Describírase a acción farmacodinámica non relacionada coa eficacia.

A demostración de efectos farmacodinámicos en seres humanos non bastará por si mesma para establecer conclusións en canto a un posible efecto terapéutico.

b) Cando o medicamento se vaia administrar, de forma habitual, simultaneamente con outros medicamentos, deberanse proporcionar datos sobre as probas de administración conxunta realizadas para demostrar posibles modificacións da acción farmacolóxica.

Investigaranse as interaccións farmacodinámicas entre os principios activos e outros medicamentos ou substancias.

### 5.2.5 Informes de estudos sobre eficacia e seguraza.

5.2.5.1 Informes de estudos clínicos controlados relativos á indicación declarada.—En xeral, os ensaios clínicos efectuaranse en forma de ensaios clínicos controlados sempre que sexa posible, aleatorizados e, segundo conveña, en comparación cun placebo e un medicamento coñecido, cuxo valor terapéutico estea ben establecido; calquera outro deseño deberase xustificar. O tratamento asignado ao grupo control variará segundo os casos e dependerá tamén de consideracións éticas e do ámbito terapéutico. Neste sentido, en ocasións pode resultar máis conveniente comparar a eficacia dun novo medicamento co efecto dun medicamento coñecido, cuxo valor

terapéutico estea ben establecido, e non co efecto dun placebo.

1. Na medida do posible, e moi especialmente en ensaios en que o efecto do produto non se poida medir obxectivamente, tomaranse medidas para evitar un nesgo, incluíndo métodos de aleatorización e métodos cegos (de dobre cego).

2. O protocolo do ensaio deberá incluír unha descrición pormenorizada dos métodos estatísticos a que se recorra, do número de pacientes e as razóns polas que se inclúen (co cálculo do valor estatístico do ensaio), o nivel de significación que se use e unha descrición da unidade estatística. Débense documentar as medidas que se adopten para evitar o nesgo, en particular os métodos de aleatorización. A inclusión dun gran número de pacientes durante o ensaio non se deberá considerar en ningún caso o substituto válido dun ensaio controlado ben executado.

Os datos sobre seguraza deberanse examinar tendo en conta as directrices publicadas pola Comisión, prestando especial atención a feitos que dean como resultado a alteración da dose ou a necesidade de medicación concomitante, feitos nocivos graves, feitos que provoquen a retirada e falecementos. Deberanse determinar todos os pacientes ou grupos que corren maior risco e prestaráse-lles especial atención aos pacientes potencialmente vulnerables que poidan resultar pouco numerosos, por exemplo, nenos, embarazadas, persoas de idade avanzada delicadas, persoas con fortes anomalías de metabolismo ou excreción, etc. Describírase a repercusión da avaliación da seguraza para os posibles usos do medicamento.

5.2.5.2 Informes de estudos clínicos non controlados, informes de análise de datos obtidos en diversos estudos e outros informes de estudos clínicos.—Deberanse facilitar todos estes informes.

5.2.6 Informes de experiencia posterior á comercialización.—Se o medicamento xa está autorizado en terceiros países, deberase proporcionar información sobre reaccións adversas ao medicamento en cuestión e a medicamentos que conteñan os mesmos principios activos, a ser posible en relación coa taxa de utilización.

5.2.7 Cadernos de recollida de datos e listas de pacientes.—Ao presentar os cadernos de recollida de datos e as listas de pacientes conforme as directrices pertinentes publicadas pola Axencia Europea de Medicamentos, deberanse facilitar e presentar na mesma orde que os informes de estudos clínicos e indexarse por estudo.

## PARTE II. EXPEDIENTES DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN E REQUISITOS ESPECÍFICOS

Alguns medicamentos presentan características específicas que fan necesaria a adaptación de todos os requisitos do expediente de solicitude de autorización de comercialización que se establecen na parte I deste anexo. Co fin de ter en conta estas situacións especiais, os solicitantes utilizarán unha presentación adaptada e adecuada do expediente.

1. Solicitudes bibliográficas.—Aplicaranse as normas específicas que se expoñen a continuación aos medicamentos cuxo(s) principio(s) activo(s) teñan, tal como se menciona no artigo 10, un «uso medicinal claramente establecido» (ou suficientemente comprobado), cunha eficacia recoñecida e un nivel aceptable de seguraza.

O solicitante deberá presentar os módulos 1, 2 e 3 tal como se describen na parte I deste anexo.

Para os módulos 4 e 5, deberanse abordar as características clínicas e non clínicas mediante unha bibliografía científica detallada.

As seguintes normas específicas serán de aplicación para demostrar a existencia dun uso médico suficientemente comprobado:

a) Os factores que se deben ter en conta para determinar un uso médico suficientemente comprobado dos compoñentes do medicamento son os seguintes:

O período durante o que se utilizou unha substancia, os aspectos cuantitativos do seu uso, o grao de interese científico da súa utilización (que se reflicte na bibliografía científica publicada), a coherencia das avaliacións científicas.

Por tanto, poden ser necesarios períodos de tempo diferentes co fin de establecer o uso médico suficientemente comprobado das diferentes substancias. En todo caso, o período de tempo necesario para establecer que un compoñente dun medicamento ten un uso medicinal suficientemente comprobado non poderá ser inferior a dez anos, contados a partir da primeira utilización sistemática e documentada desa substancia como medicamento dentro da Unión Europea.

b) A documentación presentada polo solicitante deberá cubrir todos os aspectos da avaliación da seguranza e/ou da eficacia e incluír ou facer referencia a un estudo bibliográfico pertinente, que teña en conta os estudos previos e posteriores á comercialización e a literatura científica publicada relativa á experimentación en forma de estudos epidemiolóxicos e, en particular, de estudos epidemiolóxicos comparativos. Deberanse comunicar todos os documentos existentes, tanto favorables como desfavorables. Respecto ás disposicións sobre «uso médico suficientemente comprobado», é particularmente necesario aclarar que a «referencia bibliográfica» a outras probas (estudos posteriores á comercialización, estudos epidemiolóxicos, etc.), e non soamente os datos relacionados con ensaios, pode servir como proba válida da seguranza e eficacia dun medicamento se unha solicitude explica e xustifica satisfactoriamente a utilización destas fontes de información.

c) Prestaráselle atención particular a calquera información omitida e xustificarse por que se pode afirmar a existencia dun nivel aceptable de seguranza e/ou eficacia, pese á ausencia de determinados estudos.

d) Na visión xeral das partes non clínicas e/ou clínicas deberase explicar a relevancia de todos os datos presentados relativos a un produto diferente daquel que será comercializado. Deberase valorar se o produto examinado se pode considerar similar ao produto cuxa autorización de comercialización se solicitou a pesar das diferenzas existentes.

e) A experiencia posterior á comercialización doutros produtos que conteñan os mesmos compoñentes revestirá particular importancia e os solicitantes deberán insistir especialmente neste aspecto.

## 2. Medicamentos esencialmente similares.

a) As solicitudes baseadas no do artigo 7 deberán conter os datos descritos nos módulos 1, 2 e 3 da parte I deste anexo, sempre que o solicitante obtivese o consentimento do titular da autorización de comercialización orixinal para facer referencia cruzada ao contido dos seus módulos 4 e 5.

b) As solicitudes baseadas no artigo 7 incluírán os datos descritos nos módulos 1, 2 e 3 da parte I deste anexo, xunto cos datos que demostren a biodisponibilidade e a bioequivalencia co medicamento orixinal, sempre que este non sexa un medicamento biolóxico (véxase o punto 4 da parte II, medicamentos biolóxicos similares).

Os resumos/visións xerais non clínicas/clínicas dos ditos produtos centraranse especialmente nos seguintes elementos:

Os motivos polos cales se reclama a similaridade esencial;

un resumo das impurezas presentes en lotes do(s) principio(s) activo(s) así como as do produto terminado (e, cando proceda, os produtos de descomposición que se forman durante o almacenamento) tal como se propón para ser comercializador, acompañado dunha avaliación das ditas impurezas;

unha avaliación dos estudos de bioequivalencia ou unha xustificación por non ter realizado os estudos seguindo as directrices sobre a «Investigación da bio-disponibilidade e bioequivalencia»;

unha actualización da bibliografía publicada sobre a substancia e esta solicitude; aceptaranse as anotacións con este fin de artigos de publicacións especializadas;

cada afirmación que figure no resumo das características do produto non coñecida ou deducida a partir das propiedades do medicamento e/ou o seu grupo terapéutico deberase discutir nos resumos/visións xerais das partes non clínicas/clínicas e xustificar mediante a bibliografía publicada ou estudos suplementarios;

se procede, o solicitante deberá achegar datos adicionais para probar a equivalencia das propiedades de seguranza e eficacia dos diferentes sales, ésteres ou derivados dun principio activo autorizado, en caso de que reclame a similaridade esencial.

3. Datos suplementarios exixidos en situacións específicas.—Cando o principio activo dun medicamento esencialmente similar conteña a mesma fracción terapéutica que o medicamento autorizado orixinal, asociada a un complexo/derivado de sales/ésteres diferentes, deberase probar que non se produce alteración ningunha da farmacocinética da fracción, a farmacodinámica e/ou a toxicidade que poida modificar o seu perfil de seguranza/eficacia. Do contrario, considerárase que tal asociación constitúe un novo principio activo.

Nos casos en que o medicamento estea destinado a un uso terapéutico diferente ou se presente nunha forma farmacéutica distinta ou se deba administrar por vías diferentes ou con dosificación diferente, deberanse subministrar os resultados das probas toxicolóxicas e farmacolóxicas apropiadas e/ou dos ensaios clínicos.

4. Medicamentos biolóxicos similares.—No caso dos medicamentos biolóxicos o disposto no artigo 9 pode non ser suficiente. Se a información exixida no caso de medicamentos xenéricos non permite a demostración da natureza análoga de dous medicamentos biolóxicos, deberanse facilitar datos suplementarios, en particular o perfil toxicolóxico e clínico.

Cando un solicitante independente solicite, unha vez concluído o período de protección de datos, unha autorización de comercialización dun medicamento biolóxico definido no punto 3.2 da parte I deste anexo que se relacione cun medicamento orixinal que obtivese a autorización de comercialización na Unión Europea, aplicarase o enfoque que se expón a continuación.

A información que se deberá facilitar non se limitará aos módulos 1, 2 e 3 (datos farmacéuticos, químicos e biolóxicos), complementada cos datos sobre bioequivalencia e biodisponibilidade. O tipo e a cantidade de datos suplementarios (isto é, datos toxicolóxicos, datos non clínicos e datos clínicos pertinentes) determinarase en cada caso, conforme todas as directrices científicas pertinentes.

Debido á diversidade de medicamentos biolóxicos, a autoridade competente determinará se é necesario exixir os estudos identificados previstos nos módulos 4 e 5, tendo en conta as características especiais de cada medicamento.

Os principios xerais que se deben aplicar recóllense nas directrices publicadas pola Axencia Europea de Medicamentos, nas cales se teñen en conta as características

dos medicamentos biolóxicos en cuestión. En caso de que o medicamento autorizado orixinalmente teña máis dunha indicación, deberanse xustificar a eficacia e a seguraza do medicamento que se afirma que é similar ou, se é necesario, deberanse demostrar por separado respecto a cada unha das indicacións declaradas.

5. Asociacións de principios activos autorizados.—As solicitudes baseadas no artigo 11 referiranse a medicamentos novos compostos por dous principios activos como mínimo que non foron autorizadas anteriormente como asociacións a doses fixas.

No caso desas solicitudes presentárase un expediente completo (módulos 1 a 5) para a asociación a dose fixa. Se procede, facilitarase información relativa aos lugares de fabricación e a avaliación da seguraza dos axentes estraños/externos.

6. Documentación para as solicitudes de autorización en condicións especiais.—Cando, como se establece no artigo 26, o solicitante poida demostrar que non pode subministrar datos completos sobre a eficacia e seguraza nas condicións normais de uso do produto, por algunha das razóns seguintes:

Os casos para os cales están indicados os produtos en cuestión preséntanse tan raramente que o solicitante non pode razoablemente estar obrigado a proporcionar as evidencias detalladas;

o estado actual de desenvolvemento da ciencia non permite proporcionar información completa;

principios de deontoloxía médica comunmente admitidos prohiben recoller esta información, poderase conceder a autorización de comercialización en función de determinadas obrigas específicas.

Entre as ditas obrigas poderán figurar as seguintes:

O solicitante concluirá, dentro dun prazo especificado pola autoridade competente, un programa de estudos determinado cuxos resultados constituirán a base dunha nova avaliación da relación risco/beneficio;

a especialidade de que se trate soamente se expedirá con receita médica e, en caso necesario, soamente se autorizará a súa administración se se efectúa baixo estricto control médico, a ser posible nun centro hospitalario e, cando se trate dun radiofármaco, por parte dunha persoa autorizada;

o prospecto e calquera outra información médica destacará que, en relación con determinados aspectos, non existen aínda datos fiables sobre o medicamento en cuestión.

7. Solicitudes mixtas de autorización de comercialización.—Por solicitudes mixtas de autorización de comercialización entenderanse os expedientes de solicitude en que os módulos 4 e/ou 5 constan dunha combinación de informes de estudos limitados non clínicos e/ou clínicos realizados polo solicitante e de referencias bibliográficas. Todos os demais módulos se axustarán á estrutura descrita na parte I deste anexo. A autoridade competente deberá aceptar o formato proposto que presente o solicitante considerando individualmente cada caso.

### PARTE III. MEDICAMENTOS ESPECIAIS

Nesta parte establécense os requisitos relacionados coa natureza de determinados medicamentos.

#### 1. Medicamentos biolóxicos.

1.1 Medicamentos hemoderivados.—Respecto aos medicamentos derivados de sangue humano ou plasma e malia o disposto no módulo 3, os requisitos dos expedientes mencionados en «información sobre os materiais de partida e materias primas» referentes aos materiais de partida derivados de sangue ou plasma humanos poderán ser

substituídos por un arquivo principal sobre plasma certificado conforme o exposto na presente parte.

#### a) Principios: para efectos deste anexo:

Entenderase por «arquivo principal sobre plasma (PMF)» aquela documentación independente e independente do expediente de autorización de comercialización que conteña toda a información pormenorizada pertinente sobre as características de todo o plasma humano empregado como material de partida e/ou materia prima para a fabricación de subfraccións ou fraccións, que forman parte dos medicamentos ou produtos sanitarios mencionados no Real decreto 710/2002, do 19 de xullo, polo que se modifica o Real decreto 414/1996, do 1 de marzo, polo que se regulan os produtos sanitarios, no referente aos que incorporen derivados estables do sangue ou plasma humanos, como excipiente e principio(s) activo(s).

Cada centro ou establecemento de fraccionamento/procesamento de plasma humano deberá preparar e manter ao día o conxunto de información pormenorizada pertinente a que se fai referencia no arquivo principal sobre plasma.

O solicitante dunha autorización de comercialización ou o titular da autorización de comercialización presentará o arquivo principal sobre plasma á Axencia Europea de Medicamentos ou á autoridade competente. En caso de que o solicitante dunha autorización de comercialización ou o seu titular non sexan o titular do arquivo principal sobre plasma, este arquivo deberá ser pór á disposición do solicitante ou do titular da autorización de comercialización para a súa presentación á autoridade competente. En calquera caso, o solicitante ou titular da autorización de comercialización asumirá a responsabilidade do medicamento.

A autoridade competente que avalía a autorización de comercialización esperará a que a Axencia Europea de Medicamentos expida o certificado antes de tomar unha decisión sobre a solicitude.

Todos os expedientes de autorización de comercialización que conteñan algún compoñente derivado de plasma humano deberán remitir ao arquivo principal sobre plasma correspondente ao plasma utilizado como material de partida ou materia prima.

b) Contido: conforme o disposto no Real decreto 1088/2005, do 16 de setembro, polo que se establecen os requisitos técnicos e condicións mínimas da hemodoazón e dos centros e servizos de transfusión, referente aos requisitos que deben reunir os doadores e á verificación das doazóns, o arquivo principal sobre plasma incluírá información sobre o plasma utilizado como material de partida ou materia prima, en concreto:

#### 1. Orixe do plasma.

a) Información acerca dos centros ou establecementos en que se recolla o sangue ou plasma, incluídas a inspección e aprobación, tal como se recolle no artigo 45 do Real decreto 1088/2005, e datos epidemiolóxicos sobre infeccións transmisibles polo sangue.

b) Centros ou establecementos de información en que se realizan análises das doazóns, incluída a categoría da inspección e aprobación.

c) Criterios de selección/exclusión dos doadores de sangue e plasma.

d) Sistema implantado que permite a rastrexabilidade de cada doazón desde o establecemento de recollida de sangue e plasma ata os produtos terminados e viceversa.

#### 2. Calidade e seguraza do plasma.

a) Cumprimento das monografías da Farmacopea Europea.

b) Realización de análise das doazóns nos centros de transfusión para detectar axentes infecciosos, incluída a información sobre os métodos de análise e, no caso dos



bancos de plasma, datos de validación acerca dos métodos de análise empregados.

c) Características técnicas das bolsas de recollida de sangue e plasma, incluídos os datos sobre as solucións anticoagulantes empregadas.

d) Condicións de almacenamento e transporte de plasma.

e) Procedementos para o mantemento de inventarios e/ou períodos de corentena.

f) Caracterización da mestura de plasma orixinal.

3. Sistema en funcionamento entre o fabricante de medicamentos derivados de plasma e/ou a entidade que se ocupa do fraccionamento ou tratamento do plasma, por unha parte, e os centros de transfusión sanguínea, por outra, que define as condicións da súa interacción e as especificacións acordadas entre eles.

Ademais, no arquivo principal sobre plasma ofreceráse unha lista dos medicamentos para os cales é válido o arquivo, tanto os medicamentos que obtiveron unha autorización de comercialización como os que están en vías de obtela, incluídos os medicamentos mencionados no artigo 2 do Real decreto 223/2004, do 6 de febreiro.

c) Avaliación e certificación:

No caso dos medicamentos aínda non autorizados, o solicitante da autorización de comercialización presentará un expediente completo á autoridade competente, que deberá ir acompañado por un arquivo principal sobre plasma á parte en caso de que este non exista xa.

O arquivo principal sobre plasma estará suxeito a unha avaliación científica e técnica que realiza a Axencia Europea de Medicamentos. A avaliación positiva suporá a expedición dun certificado de cumprimento da lexislación comunitaria relativo ao arquivo principal sobre plasma, que irá acompañado do informe de avaliación. O certificado que se expedirá será válido en toda a Unión Europea.

O arquivo principal sobre plasma actualizarase e certificarase de novo anualmente.

As modificacións introducidas posteriormente na formulación do arquivo principal sobre plasma deberán seguir o procedemento de avaliación establecido no Regulamento (CE) n.º 542/95, relativo ao exame das modificacións dos termos das autorizacións de comercialización pertencentes ao ámbito de aplicación do Regulamento (CEE) n.º 2309/93 do Consello, do 22 de xullo de 1993, polo que se establecen procedementos comunitarios para a autorización e supervisión de medicamentos de uso humano e veterinario e polo que se crea a Axencia Europea de Medicamentos. As condicións para a avaliación das ditas modificacións establécense no Regulamento (CE) 1085/2003.

Nun segundo paso, tras o disposto nos guións primeiro, segundo, terceiro e cuarto, a autoridade competente que conceda ou que concedese a autorización de comercialización do medicamento terá en conta a certificación, a recertificación ou as modificacións do arquivo principal sobre plasma sobre os medicamentos de que se trate.

Malia o disposto no segundo guión deste punto (avaliación e certificación), en caso de que un arquivo principal sobre plasma corresponda unicamente a medicamentos derivados de sangue ou plasma cuxa autorización de comercialización se limite a un só Estado membro, a avaliación científica e técnica do dito arquivo principal sobre plasma deberaa realizar a autoridade nacional competente dese Estado membro.

1.2 Vacinas.—Respecto ás vacinas de uso humano e malia o disposto no módulo 3 sobre «principio(s) activo(s)», serán de aplicación os seguintes requisitos, cando se baseen na utilización dun sistema de arquivo principal sobre antígenos da vacina.

O expediente de solicitude de autorización de comercialización de toda vacina distinta da da gripe humana deberá incluír un arquivo principal sobre cada antígeno da vacina que constitúa un principio activo desta.

a) Principios: para efectos deste anexo:

Entenderase por «arquivo principal sobre un antígeno de vacina (VaMF)» unha parte independente do expediente de solicitude de autorización de comercialización dunha vacina que conterá toda a información pertinente de natureza biolóxica, farmacéutica e química relativa a cada un dos principios activos que forman parte do medicamento. A parte independente poderá ser común a unha ou varias vacinas monovalentes e/ou combinadas que presente o mesmo solicitante ou titular de autorización de comercialización.

Cada vacina pode conter un ou varios antígenos distintos. Cada vacina contén tantos principios activos como antígenos.

Unha vacina combinada contén como mínimo dous antígenos distintos destinados á prevención dunha ou varias enfermidades infecciosas.

Unha vacina monovalente contén un só antígeno destinado á prevención dunha soa enfermidade infecciosa.

b) Contido: o arquivo principal sobre antígeno de vacina conterá a información seguinte extraída da parte correspondente (substancia activa) do módulo 3 sobre «calidade dos datos», tal como se define na parte I deste anexo:

Principio activo.

1. Información xeral, incluído o seguimento das monografías pertinentes da Farmacopea Europea.

2. Información sobre a fabricación do principio activo: debe abarcar o proceso de fabricación, a información sobre os materiais de partida e as materias primas, as medidas específicas sobre avaliación da seguranza respecto ás EET e os axentes estraños/externos e instalacións e equipamento.

3. Caracterización do principio activo.

4. Control de calidade do principio activo.

5. Estándares e materiais de referencia.

6. Envase e sistema de peche do principio activo.

7. Estabilidade do principio activo.

c) Avaliación e certificación:

No caso das novas vacinas que conteñan un novo antígeno, o solicitante presentará a unha autoridade competente un expediente completo de solicitude de autorización de comercialización que inclúa todos os arquivos principais sobre antígeno de vacina correspondentes a cada un dos antígenos que forman parte da nova vacina, no caso de que non exista xa ningún arquivo principal de cada antígeno.

A Axencia Europea de Medicamentos realizará a avaliación científica e técnica do mencionado arquivo principal sobre antígeno de vacina. A avaliación positiva dun medicamento suporá a expedición dun certificado de cumprimento da lexislación comunitaria relativo a cada arquivo principal sobre antígeno de vacina, que irá acompañado do informe de avaliación. O certificado que se expedirá terá validez en toda a Unión Europea.

O disposto no primeiro guión será aplicable a cada vacina consistente nunha nova combinación de antígenos de vacina, independentemente de que algún dos ditos antígenos poida formar parte de vacinas xa autorizadas na Unión Europea.

As modificacións do contido dun arquivo principal sobre antígeno de vacina correspondente a unha vacina autorizada na Unión Europea estarán suxeitas a unha avaliación científica e técnica que realizará a Axencia Europea de Medicamentos conforme o procedemento establecido

no Regulamento (CE) núm. 1085/2003. En caso de avaliación positiva, a Axencia Europea de Medicamentos expedirá un certificado de cumprimento da lexislación comunitaria do arquivo principal sobre o antixeno de vacina. O certificado que se expedirá terá validez en toda a Unión Europea.

Malia o disposto no primeiro, segundo e terceiro guións desta epígrafe (avaliación e certificación), en caso de que un arquivo principal sobre antixeno de vacina corresponda unicamente a unha vacina que foi obxecto dunha autorización de comercialización que non se concedeu (ou que non se concederá) segundo un procedemento comunitario e sempre que a vacina autorizada inclúa antixenos de vacina non avaliados mediante un procedemento comunitario, a autoridade nacional competente que concedeu a autorización de comercialización realizará a avaliación científica e técnica do mencionado arquivo principal sobre antixeno de vacina e as súas posteriores modificacións.

Nun segundo paso, tras o disposto nos guións primeiro, segundo, terceiro e cuarto, a autoridade competente que conceda ou que concedese a autorización de comercialización terá en conta a certificación, a recertificación ou as modificacións do arquivo principal sobre antixeno de vacina relativa aos medicamentos de que se trate.

## 2. Radiofármacos e precursores.

2.1. Radiofármacos.—Para os efectos desta epígrafe, deberase presentar un expediente completo en que se incluírán os seguintes datos específicos:

### Módulo 3.

a) Cando se trate de equipamentos reactivos radiofarmacéuticos que deban ser marcados radioactivamente tras o fornecemento polo fabricante, considerarase que o principio activo é aquela parte da formulación cuxo propósito é transportar ou unirse ao radionucleido. A descrición do método de fabricación de equipamentos reactivos radiofarmacéuticos incluírá datos sobre a propia fabricación do equipamento e datos sobre o tratamento final recomendado para producir o radiofármaco. As especificacións necesarias do radionucleido describiranse, se é pertinente, conforme a monografía xeral ou as monografías específicas da Farmacopea Europea. Ademais, describirase calquera composto esencial para a marcación radioactiva. Tamén se describirá a estrutura do composto marcado radioactivamente.

En canto aos radionucleidos, discutiranse as reaccións nucleares que producen.

Nun xerador, tanto os radionucleidos pai como fillo consideraranse principios activos.

b) Ofreceranse datos sobre a natureza do radionucleido, a identidade do isótopo, as impurezas probables, o portador, o uso e a actividade específica.

c) As materias diana para a irradiación inclúense entre os materiais de partida.

d) Incluíranse consideracións acerca da pureza química/radioquímica e a súa relación coa biodistribución.

e) Describirase a pureza radionucleídica, a pureza radioquímica e a actividade específica.

f) Para os xeradores requirese información detallada sobre as probas dos radionucleidos pai e fillo. No caso dos eluídos dun xerador débense realizar probas do radionucleido pai e dos demais compoñentes do xerador.

g) O requisito de expresar o contido de principio activo en función da masa das fraccións activas soamente se aplicará aos equipamentos reactivos radiofarmacéuticos. Cando se trate de radionucleidos, a radioactividade expresarase en bequerelios, fixando unha data e, se fose necesario, unha hora determinada, facendo referencia ao

fuso horario. Deberase indicar o tipo de radiación emitida.

h) No caso de equipamentos reactivos, as especificacións do produto terminado incluírán probas da eficacia dos produtos tras a marcación radioactiva. Deberanse incluír controis apropiados de pureza radioquímica e radionucleídica do produto marcado radioactivamente. Identificaranse e controlaranse todos os materiais esenciais para a marcación radioactiva.

i) Ofrecerase información sobre a estabilidade no caso dos xeradores de radionucleidos, os equipamentos reactivos combinados con radionucleidos e os produtos marcados radioactivamente. A estabilidade en uso dos radiofármacos en vias multidoses deberase documentar.

Módulo 4.—Considérase que a toxicidade pode ir asociada á dose de radiación. Cando se utilizan os radiofármacos con fins diagnósticos, esta é consecuencia do seu uso; cando se utilizan con fins terapéuticos, é a propiedade desexada. Por tanto, a avaliación da seguranza e eficacia dos radiofármacos terá en conta os requisitos exixidos para os medicamentos en xeral e a dosimetría da radiación. Deberase documentar a exposición ás radiacións de órganos e tecidos. As estimacións das doses de radiación absorbida calcularanse conforme un sistema especificado recoñecido internacionalmente para unha determinada vía de administración.

Módulo 5.—Cando proceda, facilitaranse os resultados dos ensaios clínicos; se non se fai, deberase xustificar no informe de experto da documentación clínica.

2.2. Precursores radiofarmacéuticos para marcación radioactiva.—No caso específico dun precursor radiofarmacéutico que teña unicamente por obxecto a marcación radioactiva, o obxectivo primario será presentar información acerca das posibles consecuencias dunha escasa eficiencia da marcación radioactiva ou da disociación «in vivo» do conxugado marcado radioactivamente, é dicir, os aspectos relacionados cos efectos do radionucleido libre sobre o paciente. Por outra parte, tamén é necesario presentar toda a información pertinente en relación cos riscos profesionais, como a exposición á radiación dos traballadores profesionalmente expostos e do contorno.

En concreto, facilitarase cando proceda a información que se especifica a continuación:

Módulo 3.—O disposto no módulo 3, definido nas letras a) a i), aplicarase, cando proceda, ao rexistro dos precursores radiofarmacéuticos.

Módulo 4.—No que respecta á toxicidade por dose única e por administración continuada, deberanse facilitar os resultados dos estudos realizados de conformidade cos principios das boas prácticas de laboratorio que se establecen no Real decreto 1369/2000, do 19 de xullo, polo que se modifica o Real decreto 822/1993, do 28 de maio, que establece os principios de boas prácticas de laboratorios e a súa aplicación na realización de estudos non clínicos sobre substancias e produtos químicos, e no Real decreto 2043/1994, do 14 de outubro, sobre inspección e verificación de boas prácticas de laboratorio, agás xustificación do contrario.

Os estudos de mutaxenicidade do radionucleido non se consideran útiles neste caso concreto.

Deberase presentar información relacionada coa toxicidade química e a distribución do nucleido non radioactivo correspondente.

Módulo 5.—A información clínica obtida a partir de estudos clínicos utilizando o precursor non se considera adecuada no caso específico dun precursor radiofarmacéutico que teña unicamente por obxecto a marcación radioactiva.

Non obstante, achegarase información que demostre a utilidade clínica do precursor radiofarmacéutico cando estea ligado a moléculas portadoras apropiadas.

3. Medicamentos homeopáticos.—Nesta epígrafe expóñense as disposicións específicas sobre a aplicación dos módulos 3 e 4 aos medicamentos homeopáticos definidos no artigo 2.31.

Módulo 3.—O disposto no módulo 3 aplicarase aos documentos presentados para as solicitudes de autorización de comercialización de medicamentos homeopáticos definidos no artigo 55, coas modificacións que se expoñen a continuación:

a) Terminoloxía.—A denominación latina da cepa homeopática descrita no expediente de solicitude de autorización de comercialización deberá ser acorde coa denominación latina da Farmacopea Europea ou, na súa ausencia, coa dunha farmacopea oficial dun Estado membro. Incluírase, cando resulte pertinente, o nome ou nomes tradicionais usados en cada Estado membro.

b) Control dos materiais de partida.—Os detalles e documentos sobre os materiais de partida, é dicir, todos os materiais utilizados incluídas as materias primas e intermedias ata a dilución final que haxa que incorporar ao produto terminado, que se xunten á solicitude, complementaranse con datos adicionais sobre a cepa homeopática.

Os requisitos xerais de calidade aplicarase a todos os materiais de partida e materias primas, así como aos pasos intermedios do proceso de fabricación ata a dilución final que será incorporada ao produto terminado. Se é posible, requirirase unha determinación cuantitativa se hai presenza de compoñentes tóxicos e se, debido ao elevado grao de dilución, a calidade non pode ser controlada na dilución final que será incorporada. Describírase minuciosamente cada paso do proceso de fabricación desde os materiais de partida ata a dilución final que será incorporada ao produto terminado.

As dilucións deberánse realizar de acordo cos métodos homeopáticos de fabricación establecidos na monografía pertinente da Farmacopea Europea ou, no seu defecto, nunha farmacopea oficial dun Estado membro.

c) Métodos de control do produto terminado.—Os requisitos xerais de calidade serán aplicables aos medicamentos homeopáticos acabados; o solicitante deberá xustificar debidamente calquera excepción.

Efectuarase a identificación e determinación cuantitativa de todos os compoñentes pertinentes desde un punto de vista toxicolóxico. En caso de que se poida xustificar que non é posible a identificación e/ou a cuantificación de todos os compoñentes pertinentes desde un punto de vista toxicolóxico (por exemplo, debido á súa dilución no produto terminado), a calidade deberáse demostrar mediante a validación completa dos procesos de fabricación e dilución.

d) Probas de estabilidade.—Deberase demostrar a estabilidade do produto terminado. Os datos de estabilidade das cepas homeopáticas xeralmente son transferibles ás dilucións/trituracións obtidas destas. Se non é posible a identificación ou determinación cuantitativa do principio activo debido ao grao de dilución, poderanse considerar os datos de estabilidade da forma farmacéutica.

Módulo 4.—As disposicións deste módulo serán aplicables ao rexistro simplificado dos medicamentos homeopáticos mencionados no artigo 55 b), coas especificacións seguintes.

Xustificarase a ausencia de calquera dato; por exemplo, xustificarase por que se pode afirmar a existencia

dun nivel aceptable de seguranza, pese á ausencia de determinados estudos.

4. Medicamentos a base de plantas.—As solicitudes relativas a medicamentos a base de plantas presentaranse cun expediente completo no cal figurarán os detalles específicos seguintes.

Módulo 3.—O disposto no módulo 3, incluído o seguimento das monografías pertinentes da Farmacopea Europea, aplicarase á autorización de medicamentos a base de plantas. Ao presentar a solicitude terase en conta o estado dos coñecementos científicos.

Deberanse considerar os seguintes aspectos específicos dos medicamentos a base de plantas.

1. Substancias e preparados vexetais.—Para efectos deste anexo, o termo «substancias vexetais e preparados vexetais» considerarase equivalente ao termo «herbal drugs and herbal drug preparations», tal e como aparece definido na Farmacopea Europea.

Respecto á nomenclatura das substancias vexetais, incluírase a denominación científica binomial da planta (xénero, especie, variedade e autor), así como o seu quimiotipo (cando proceda), as partes das plantas utilizadas, a definición da substancia vexetal, os outros nomes (sinónimos mencionados nas outras farmacopeas) e o código de laboratorio.

Respecto á nomenclatura do preparado vexetal, incluírase a denominación científica binomial da planta (xénero, especie, variedade e autor), así como o seu quimiotipo (cando proceda), as partes das plantas utilizadas, a definición do preparado vexetal, a proporción entre a substancia vexetal e o preparado vexetal, o(s) disolvente(s) para extracción, outros nomes (sinónimos mencionados noutras farmacopeas) e o código de laboratorio.

Para documentar a epígrafe da estrutura da(s) substancia(s) vexetal(is) e o(s) preparado(s) vexetal(is) cando proceda, incluíranse a forma física, a descrición dos compoñentes con actividade terapéutica coñecida ou os marcadores (fórmula molecular, masa molecular relativa, fórmula estrutural, incluídas a estereoquímica relativa e absoluta, a fórmula molecular e a masa molecular relativa), así como as doutros constituintes.

Co fin de documentar a epígrafe sobre o fabricante da substancia vexetal, incluíranse, cando proceda, o nome, o enderezo e a responsabilidade de cada provedor, incluídos contratistas, e cada lugar ou instalación propostos para a produción/recollida e control da substancia vexetal.

Co fin de documentar a epígrafe sobre o fabricante do preparado vexetal, incluíranse, cando proceda, o nome, o enderezo e a responsabilidade de cada fabricante, incluídos contratistas, e cada lugar de fabricación ou instalación propostos para a fabricación e ensaio do preparado vexetal.

En relación coa descrición do proceso de fabricación e dos controis do proceso da substancia vexetal, ofrecerase información para describir adecuadamente a produción e recollida de plantas, incluídas a procedencia xeográfica da planta medicinal e as súas condicións de cultivo, colleita, secado e almacenamento.

En relación coa descrición do proceso de fabricación e dos controis do proceso do preparado vexetal, ofrecerase información para describir adecuadamente o proceso de fabricación do preparado vexetal, incluída a descrición do tratamento, os disolventes e reactivos, as fases de purificación e a estandarización.

Polo que se refire ao desenvolvemento do proceso de fabricación, presentarase cando proceda un breve resumo en que se describa o desenvolvemento da(s) substancia(s) vexetal(is) e o(s) preparado(s) vexetal(is), tendo en conta a vía de administración e utilización propostas. Deberanse discutir, cando proceda, os resultados en que se compare a composición fitoquímica das substancias vexetais e pre-



parados vexetal(is), segundo o caso, sinalado(s) nos datos bibliográficos de apoio e as substancias vexetais e preparados vexetais, segundo o caso, que contén como substancias activas o medicamento a base de plantas para o que se solicita a autorización.

Respecto á dilucidación da estrutura e outras características da(s) substancia(s) vexetal(is), facilitarase información sobre a caracterización botánica, macroscópica, microscópica e fitoquímica, así como sobre a súa actividade biolóxica se fose necesario.

Respecto á dilucidación da estrutura e outras características dos preparados vexetais, facilitarase información sobre a caracterización fitoquímica e fisicoquímica, así como sobre a súa actividade biolóxica se fose necesario.

Presentaranse cando proceda as especificacións da(s) substancia(s) vexetal(is) e dos preparado(s) vexetais.

Tamén se informará, se procede, acerca dos procedementos analíticos empregados para controlar a(s) substancia(s) vexetal(is) e os preparado(s) vexetal(is).

Polo que se refire á validación dos procedementos analíticos, cando proceda, ofrecerase información sobre validación analítica, incluíndo os datos experimentais dos procedementos analíticos empregados para controlar a(s) substancia(s) vexetal(is) e os preparado(s) vexetal(is).

En relación coa análise dos lotes, describíranse se procede os lotes e os resultados das súas análises en relación coa(s) substancia(s) vexetal(is) e os preparado(s) vexetal(is), incluíndo os das substancias de farmacopea.

Deberanse xustificar, cando sexa pertinente, as especificacións da(s) substancia(s) vexetal(is) e dos preparado(s) vexetal(is).

Así mesmo, informarase, se é o caso, sobre as normas e materiais de referencia empregados para probar a(s) substancia(s) vexetal(is) e os preparado(s) vexetal(is).

Cando a substancia vexetal ou o preparado vexetal sexa obxecto dunha monografía, o solicitante poderá solicitar un certificado de idoneidade expedido pola Dirección Europea da Calidade do Medicamento.

2. Medicamentos a base de plantas.–Respecto ao desenvolvemento da formulación, presentarase un resumo sucinto en que se describirá o desenvolvemento do medicamento a base de plantas, tendo en conta a vía de administración e a utilización propostas. Deberanse discutir, cando proceda, os resultados en que se compare a composición fitoquímica dos produtos sinalados nos datos bibliográficos de apoio e o medicamento a base de plantas para o que se solicita autorización.

5. Medicamentos orfos.–No caso dun medicamento orfo que se rexerá polo Regulamento (CE) n.º 726//2004 do 31 de marzo, así como o Regulamento (CE) n.º 141/2000, pódense aplicar as disposicións xerais que figuran no punto 6 da parte II (condicións especiais). O solicitante deberá xustificar nos resumos non clínicos e clínicos as razóns que impiden facilitar a información completa, así como o balance risco/beneficios do medicamento orfo de que se trate.

#### PARTE IV. MEDICAMENTOS DE TERAPIA AVANZADA

Os medicamentos de terapia avanzada fundámanse en procesos de fabricación que se basean en diversas moléculas biolóxicas producidas por transferencia xenética e/ou en células terapéuticas modificadas bioloxicamente avanzadas como substancias activas ou parte destas.

A presentación da solicitude de autorización de comercialización dos ditos medicamentos deberá satisfacer os requisitos de formato expostos na parte I deste anexo.

Os módulos 1 a 5 serán de aplicación. En canto aos organismos modificados xeneticamente liberados inten-

cionalmente no ambiente, deberáse prestar atención á persistencia dos OMX no destinatario e á súa posible duplicación e/ou modificación ao se liberaren no ambiente. A información relativa ao risco para o ambiente deberá figurar no anexo do módulo 1.

1. Medicamentos de terapia xénica (de orixe humana e xenoxénicos).–Para efectos deste anexo, entenderase por medicamento de terapia xénica un produto obtido mediante un conxunto de procesos de fabricación destinados a transferir, ben «in vivo» ben «ex vivo», un xene profiláctico, de diagnóstico ou terapéutico (é dicir, un anaco de ácido nucleico) a células humanas/animais e a súa posterior expresión «in vivo». A transferencia xenética supón un sistema de expresión contido nun sistema de distribución coñecido como vector, que pode ser de orixe viral ou non viral. O vector pódese incluír así mesmo nunha célula humana ou animal.

1.1 Diversidade dos medicamentos de terapia xénica.

a) Medicamentos de terapia xénica baseados en células aloxénicas ou xenoxénicas.

O vector prepárase para a súa utilización e almacénase antes de transferilo ás células hóspedes.

As células obtivéronse anteriormente e pódense tratar como un banco de células (recollida en banco ou banco establecido mediante a obtención de células primarias) cunha viabilidade limitada.

As células modificadas xeneticamente polo vector representan un principio activo.

Pódense dar outros pasos suplementarios para obter o produto terminado. Esencialmente, o obxecto dun medicamento deste tipo é a súa administración a unha determinada cantidade de pacientes.

b) Medicamentos de terapia xénica en que se utilizan células humanas autólogas.

O principio activo é un lote de vector preparado para a súa utilización que se almacena antes de transferilo ás células autólogas.

Pódense dar outros pasos suplementarios para obter o produto terminado.

Estes produtos prepáranse a partir de células obtidas dun só paciente. A continuación as células modifícanse xeneticamente mediante un vector preparado para a súa utilización que contén o xene adecuado que se preparou con antelación e constitúe o principio activo. A preparación, destinada por definición a un só paciente, inxéctase-lle ao paciente. A totalidade do proceso de fabricación, desde a recollida das células do paciente ata a reinxección ao paciente, considerarase unha soa intervención.

c) Administración de vectores preparados para a súa utilización con material xenético inserido (profiláctico, de diagnóstico ou terapéutico).

O principio activo é un lote de vector preparado para a súa utilización.

Pódense dar outros pasos suplementarios para obter o produto terminado. Este tipo de medicamento destínase á súa administración a varios pacientes.

A transferencia de material xenético pódese realizar por inxección directa do vector preparado para a súa utilización aos seus destinatarios.

1.2 Requisitos específicos relativos ao módulo 3.–Entre os medicamentos de terapia xénica encóntranse os seguintes:

Ácido nucleico nu.

Ácido nucleico complexado ou vectores non virais.

Vectores virais.

Células modificadas xeneticamente.

En canto aos demais medicamentos, pódense establecer os tres elementos principais do proceso de fabricación:

Os materiais de partida: os materiais a partir dos cales se fabrica o principio activo, como o xene de que se trate, os plásmidos de expresión, os bancos de células e os stocks de virus ou vector non viral;

principio activo: vector recombinante, virus, plásmidos nus ou complexos, virus produtores de células, células modificadas xeneticamente «in vitro»;

produto terminado: principio activo formulado no seu recipiente primario final para o uso médico previsto. En función do tipo de medicamento de terapia xénica, a vía de administración e as condicións de utilización poden requirir o tratamento «ex vivo» das células do paciente (véxase 1.1.b).

Deberáselles prestar particular atención aos elementos seguintes:

a) Facilitárase información sobre as características pertinentes do medicamento de terapia xénica, incluída a súa expresión na poboación celular destinataria. Facilitárase información sobre a fonte, construción, caracterización e verificación da secuencia xenética codificante, incluídas a súa integridade e estabilidade. Facilitárase a secuencia completa doutros xenos, os elementos reguladores e o esqueleto do vector.

b) Ofrecerárase información acerca da caracterización do vector utilizado para transferir e transportar o xene. Iso incluírá a súa caracterización fisicoquímica e/ou biolóxica/inmunolóxica.

Para os medicamentos que utilicen un microorganismo, como as bacterias ou os virus, para facilitar a transferencia xenética (transferencia xenética biolóxica), datos sobre a patoxénese da cepa parental e sobre o seu tropismo para tipos específicos de tecidos e células, así como a dependencia da interacción respecto ao ciclo celular.

Polo que respecta aos medicamentos que empreguen medios non biolóxicos para facilitar a transferencia xénica, deberán comunicarse as propiedades fisicoquímicas dos compoñentes individualmente e combinados.

c) Os principios de establecemento e caracterización de bancos de células ou lotes de sementeira aplicaranse, se é o caso, aos medicamentos producidos mediante transferencia xénica.

d) Deberase comunicar a fonte das células que albergan o vector recombinante.

Documentaranse as características da fonte humana, como a idade, o sexo, os resultados das probas microbiolóxicas e virais, os criterios de exclusión e o país de orixe.

Para as células de orixe animal, ofrecerárase datos detallados relativos aos elementos seguintes:

Orixe dos animais.

Cría e coidado dos animais.

Animais transxénicos (métodos de creación, caracterización das células transxénicas, natureza do xene inserido).

Medidas para previr e controlar as infeccións nos animais fonte/doadores.

Probas relativas a axentes infecciosos.

Instalacións.

Control dos materiais de partida e as materias primas.

Deberase documentar a metodoloxía da recollida de células, incluíndo o lugar, o tipo de tecido, o proceso operativo, o agrupamento, o almacenamento e a rastrexabilidade, así como os controis realizados durante a recollida.

e) A avaliación da seguraza viral e a rastrexabilidade dos produtos desde o doador ao produto terminado

constitúen partes fundamentais da documentación que hai que presentar. Por exemplo, excluírase a presenza de virus competentes para replicación en stocks de vectores virais non replicativos.

2. Medicamentos de terapia celular somática (de orixe humana e xenoxénicos).—Para efectos deste anexo, entenderase por medicamentos de terapia celular somática a utilización en seres humanos de células somáticas vivas, tanto autólogas (procedentes do propio paciente), como aloxénicas (doutro ser humano) ou xenoxénicas (de animais), cuxas características biolóxicas foron alteradas substancialmente como resultado da súa manipulación para obter un efecto terapéutico, de diagnóstico ou preventivo por medios metabólicos, farmacolóxicos e inmunolóxicos. Esta manipulación inclúe a expansión ou activación de poboacións celulares autólogas «ex vivo» (p. ex. inmunoterapia adoptiva), a utilización de células aloxénicas e xenoxénicas asociadas con produtos sanitarios empregados «ex vivo» ou «in vivo» (p. ex. microcápsulas, matrices e compostos intrínsecos, biodegradables ou non biodegradables).

Requisitos especiais para medicamentos de terapia celular en relación co módulo 3. Entre os medicamentos de terapia celular somática encóntranse os seguintes:

Células manipuladas para modificar as súas propiedades inmunolóxicas, metabólicas ou funcionais doutro tipo en aspectos cualitativos ou cuantitativos.

Células clasificadas, seleccionadas e manipuladas, que se someten posteriormente a un proceso de fabricación co fin de obter o produto terminado.

Células manipuladas e combinadas con compoñentes non celulares (por exemplo, matrices ou produtos sanitarios biolóxicos ou inertes) que exercen a acción pretendida en principio no produto acabado.

Derivados de células autólogas expresadas «in vitro» en condicións específicas de cultivo.

Células modificadas xeneticamente ou sometidas a outro tipo de manipulación para expresar propiedades funcionais homólogas ou non homólogas anteriormente non expresadas.

A totalidade do proceso de fabricación, desde a recollida das células do paciente (situación autóloga) ata a reinxección ao paciente, considerarase unha soa intervención.

En canto aos demais medicamentos, pódense establecer os tres elementos do proceso de fabricación:

Os materiais de partida: os materiais a partir dos cales se fabrica o principio activo, isto é, órganos, tecidos, fluídos corporais ou células;

os principios activos: células manipuladas, lisados celulares, células proliferantes e células utilizadas xunto con matrices e produtos sanitarios inertes;

os produtos terminados: principio activo formulado no seu recipiente primario final para o uso médico previsto.

a) Información xeral sobre o(s) principio(s) activo(s): os principios activos dos medicamentos de terapia celular consisten en células que, como consecuencia do tratamento «in vitro», presentan propiedades profilácticas, de diagnóstico ou terapéuticas distintas das súas propiedades fisiolóxicas e biolóxicas orixinais.

Nesta epígrafe describirase o tipo de células e cultivo correspondentes. Documentaranse os tecidos, órganos ou fluídos biolóxicos de que derivan as células, así como a natureza autóloga, aloxénica ou xenoxénica da doazón e a súa orixe xeográfica. Detallarase a recollida de células, a mostraxe e o almacenamento previo a transformacións posteriores. No caso das células aloxénicas, prestaráselle unha atención especial á primeira fase do proceso, que inclúe a selección de doadores.

Deberase informar acerca do tipo de manipulación realizada e a función fisiolóxica das células que se utilizan como principio activo.

b) Información relacionada cos materiais de partida do(s) principio(s) activo(s).

1. Células somáticas humanas.—Os medicamentos de terapia con células somáticas humanas están formados por un número definido (pool) de células viables que derivan dun proceso de fabricación que comeza, ben no nivel dos órganos ou tecidos recuperados dun ser humano, ben no nivel dun sistema de banco de células moi definido, en que o pool de células se basea en liñas continuas de células. Para efectos deste capítulo, entenderase por principio activo o pool de sementes de células humanas, e por produto terminado, o pool de sementes de células humanas formuladas para o uso médico previsto.

Documentaranse minuciosamente os materiais de partida e cada etapa do proceso de fabricación, incluíndo os aspectos de seguraza viral.

1. Órganos, tecidos, células e fluídos corporais de orixe humana: documentaranse as características da fonte humana, como a idade, o sexo, a situación microbiolóxica, os criterios de exclusión e o país de orixe.

Deberase documentar a descrición da mostraxe, incluíndo o lugar, o tipo, o proceso operativo, o agrupamento, o almacenamento e a rastrexabilidade, así como os controis realizados.

2. Sistemas de bancos celulares: os requisitos pertinentes descritos na parte I serán de aplicación para a preparación e o control de calidade dos sistemas de bancos de células. Iso refírese basicamente ás células aloxénicas ou xenoxénicas.

3. Materiais ou produtos sanitarios auxiliares: proporcionarase información sobre a utilización de calquera materia prima (p. ex. citoquinas, factores de crecemento, medios de cultivo) ou de posibles produtos sanitarios auxiliares (p. ex. produtos de clasificación de células, matriz de polímeros biocompatibles, fibras, doas), polo que se refire á súa biocompatibilidade, funcionalidade e ao risco de axentes infecciosos.

2. Células somáticas animais (xenoxénicas).—Facilitarase información pormenorizada en relación cos seguintes elementos:

Orixe dos animais.

Cría e coidado dos animais.

Animais modificados xeneticamente (métodos de creación, caracterización das células transxénicas, natureza do xene inserido ou eliminado).

Medidas para previr e controlar as infeccións nos animais fonte/doadores.

Probos relativas a axentes infecciosos, incluídos microorganismos transmitidos verticalmente (tamén retrovirus endóxenos).

Instalacións.

Sistemas de bancos celulares.

Control dos materiais de partida e as materias primas.

a) Información sobre o proceso de fabricación do(s) principio(s) activo(s) e o produto acabado: deberanse documentar os distintos pasos do proceso de fabricación, tales como a disociación órgano/tecido, a selección da poboación celular que interese, o cultivo da célula «in vitro», e a súa transformación, ben mediante axentes físico-químicos, ben por transferencia xénica.

b) Caracterización do(s) principio(s) activo(s): proporcionarase toda a información pertinente sobre a caracterización da poboación celular de que se trate desde o punto de vista da identidade (especie de orixe, citoxenética de bandeio, análise morfolóxica), pureza (axentes microbianos estraños/externos e contaminantes celulares), potencia (actividade biolóxica definida) e adecuación (probos de carioloxía e tumorixenicidade) para o uso médico previsto.

c) Desenvolvemento farmacéutico do produto terminado: ademais do método de administración específico utilizado (infusión intravenosa, inxección no lugar da lesión, cirurxía de transplantes), deberase ofrecer información sobre a utilización de posibles produtos sanitarios auxiliares (polímeros biocompatibles, matriz, fibras, doas), polo que se refire á súa compatibilidade e durabilidade.

d) Rastrexabilidade: presentarase un diagrama detallado para asegurar a rastrexabilidade dos produtos desde o doador ata o produto terminado.

3. Requisitos específicos dos medicamentos de terapia xénica e terapia celular somática (de orixe humana e xenoxénicos) en relación cos módulos 4 e 5

3.1 Módulo 4.—Para os medicamentos de terapia xénica e somática, reconécese que os requisitos convencionais establecidos no módulo 4 para as probas non clínicas de medicamentos non sempre resultan adecuados, debido ás propiedades estruturais e biolóxicas, únicas e diversas, de tales produtos, que abarcan un elevado grao de especificidade segundo a especie e o suxeito, barreiras inmunolóxicas e diferenzas nas respostas pleiotrópicas.

Deberanse ilustrar adecuadamente no módulo 2 as razóns que aconsellan o desenvolvemento non clínico e os criterios aplicados para elixir as especies e modelos pertinentes.

Pode resultar necesario identificar ou desenvolver novos modelos animais co fin de contribuír á extrapolación de conclusións específicas sobre parámetros funcionais e toxicidade para a actividade «in vivo» dos produtos nos seres humanos. Deberase xustificar cientificamente a utilización dos ditos modelos animais de doenza para apoiar a seguraza e a proba do concepto a prol da eficacia.

3.2 Módulo 5.—Deberase demostrar e describir no módulo 5 a eficacia dos medicamentos de terapia avanzada. Non obstante, no caso de determinados produtos e indicacións terapéuticas, quizais non resulte posible realizar ensaios clínicos convencionais. No módulo 2 xustificarase calquera desviación respecto ás directrices vixentes.

O desenvolvemento clínico dos medicamentos de terapia avanzada terán algúns trazos especiais debido á complexidade e labilidade dos principios activos. Require consideracións suplementarias, a causa das cuestións relacionadas coa viabilidade, proliferación, migración e diferenciación das células (terapia celular somática) e a súa capacidade de crecer e diferenciarse (terapia celular), e das especiais circunstancias clínicas en que se utilizan os produtos ou do especial modo de acción mediante a expresión xenética (terapia xénica somática).

Na solicitude de autorización de medicamentos de terapia avanzada deberanse abordar os riscos especiais relacionados cos ditos produtos, derivados da contaminación potencial con axentes infecciosos. Deberase facer especial fincapé tanto nas fases temperás de desenvolvemento, incluída a elección dos doadores no caso dos medicamentos de terapia celular, como na intervención terapéutica no seu conxunto, incluídos un manexo e administración adecuados do produto.

Por outra parte, no módulo 5 da solicitude deberanse incluír, se procede, datos sobre as medidas de inspección e control das funcións e o desenvolvemento das células vivas no destinatario, co fin de impedir a transmisión de axentes infecciosos a este e minimizar todos os posibles riscos para a saúde pública.

3.2.1 Estudos de farmacoloxía humana e eficacia.—Os estudos de farmacoloxía humana deberán ofrecer información sobre o modo de acción e a eficacia que se prevén segundo parámetros xustificadas, a biodistribución, a dosificación adecuada, o calendario e os métodos de administración ou modalidade de utilización desexable para os estudos de eficacia.

Os estudos de farmacocinética convencionais poden non ser pertinentes para determinados produtos de terapia



avanzada. En ocasións, os estudos en voluntarios sans non son viables e o establecemento da dosificación e a cinética resultará difícil de determinar nos ensaios clínicos. Non obstante, é necesario estudar a distribución e o comportamento «in vivo» do produto, incluíndo a proliferación das células e a función a longo prazo, así como o alcance e distribución do produto xénico e a duración da expresión xénica desexada. Deberase recorrer a probas adecuadas e, en caso necesario, desenvolveranse para rastrexar o produto celular ou a célula que exprese o xene desexado no corpo humano e para controlar a función das células que se administraron ou transfectaron.

A avaliación da eficacia e seguranza dun medicamento de terapia avanzada deberá incluír a minuciosa descrición e avaliación do procedemento terapéutico no seu conxunto, incluídas as vías especiais de administración (como a transfección de células «ex vivo», a manipulación «in vitro» ou o uso de técnicas de intervención) e a detección de posibles réximes asociados (incluídos o tratamento inmunosupresor, antiviral e citotóxico).

Deberase pór a proba o procedemento na súa integridade en ensaios clínicos e describir na información sobre o produto.

**3.2.2 Seguranza.**—Deberanse considerar as cuestións de seguranza que presentan a resposta inmunitaria aos medicamentos ou ás proteínas expresadas, o rexeitamento inmunitario, a inmunosupresión e o fallo dos dispositivos de inmunoillamento.

Determinados medicamentos de terapia xénica avanzada e de terapia celular somática (por exemplo, produtos de terapia celular xenoxénica e algúns de transferencia xenética) poden conter partículas e axentes infecciosos aptos para a duplicación. Poderase efectuar un seguimento do paciente no referente ao desenvolvemento de posibles infeccións e as súas secuelas patolóxicas durante as fases previa e/ou posterior á autorización; a dita vixilancia poderase ampliar ás persoas en contacto con el, incluído o persoal sanitario.

Ao usar determinados medicamentos de terapia celular somática e de transferencia xenética non se pode eliminar totalmente o risco de contaminación con axentes potencialmente transmisibles. Non obstante, o risco pódese reducir ao mínimo mediante as medidas descritas no módulo 3.

As medidas incluídas no proceso de produción deberanse complementar con métodos de proba con acompañamento, procesos de control de calidade e métodos adecuados de vixilancia que se deben describir no módulo 5.

O uso de determinados medicamentos de terapia celular somática avanzada poderase limitar, de maneira temporal ou permanente, a establecementos que documentasen competencias especializadas e instalacións para garantir un seguimento específico da seguranza dos pacientes. Poderá resultar pertinente a mesma formulación para determinados medicamentos de terapia xénica que se asocian cun risco potencial de conter axentes infecciosos aptos para a duplicación.

Na solicitude tamén se considerarán e abordarán os aspectos do seguimento a longo prazo en relación con complicacións tardías.

Cando proceda, o solicitante deberá presentar o plan detallado de xestión de riscos que abarque os datos clínicos e de laboratorio do paciente, os datos epidemiolóxicos que xurdan e, se é o caso, datos dos arquivos de mostras de tecidos do doador e o destinatario. Un sistema deste tipo é necesario para asegurar a rastrexabilidade do medicamento e a rápida resposta a modelos sospeitosos de acontecementos adversos.

**4. Declaración específica sobre medicamentos de xenotransplante.**—Para efectos deste anexo, entenderase por xenotransplante todo procedemento que implique o transplante, implantación ou infusión nun destinatario humano de tecidos ou órganos vivos procedentes de animais, ou ben fluídos, células, tecidos ou órganos que expe-

rimentasen contacto «ex vivo» con células, tecidos ou órganos vivos animais.

Deberáselles prestar unha atención moi especial aos materiais de partida.

A este respecto, facilitarase información pormenorizada en relación cos seguintes elementos conforme directrices específicas:

Orixe dos animais.

Cría e coidado dos animais.

Animais modificados xeneticamente (métodos de creación, caracterización das células transxénicas, natureza do xene inserido ou eliminado [knocked out]).

Medidas para previr e controlar as infeccións nos animais fonte/doadores.

Probas relativas a axentes infecciosos.

Instalacións.

Control dos materiais de partida e materias primas.

Rastrexabilidade.

## ANEXO II

### Contido da ficha técnica ou resumo de características do produto

A ficha técnica ou o resumo de características do produto conterá, por esta orde, os datos seguintes:

1. Nome do medicamento.
2. Composición cualitativa e cuantitativa.
3. Forma farmacéutica.
4. Datos clínicos.
  - 4.1 Indicacións terapéuticas.
  - 4.2 Posoloxía e forma de administración.
  - 4.3 Contraindicacións.
  - 4.4 Advertencias e precaucións especiais de uso.
  - 4.5 Interaccións con outros medicamentos e outras formas de interacción.
  - 4.6 Embarazo e lactación.
  - 4.7 Efectos sobre a capacidade para conducir e utilizar máquinas.
  - 4.8 Reaccións adversas.
  - 4.9 Sobredose.
5. Propiedades farmacolóxicas:
  - 5.1 Propiedades farmacodinámicas.
  - 5.2 Propiedades farmacocinéticas.
  - 5.3 Datos preclínicos sobre seguranza.
6. Datos farmacéuticos:
  - 6.1 Lista de excipientes.
  - 6.2 Incompatibilidades.
  - 6.3 Período de validez.
  - 6.4 Precaucións especiais de conservación.
  - 6.5 Natureza e contido do envase.
  - 6.6 Precaucións especiais de eliminación, e «outras manipulacións», se é o caso.
7. Titular da autorización de comercialización.
8. Número da autorización de comercialización.
9. Data da primeira autorización /renovación da autorización.
10. Data da revisión do texto.—Ademais, en caso de medicamentos radiofármacos:
11. Dosimetría para os radiofármacos, cunha explicación detallada completa da dosimetría interna da radiación.
12. Instrucións para a preparación de radiofármacos, instrucións detalladas suplementarias para a preparación extemporánea e o control de calidade desta preparación e, se é o caso, tempo máximo de almacenamento durante o cal calquera preparado intermedio, como un eluído ou o

radiofármaco listo para o seu uso, cumpran as especificacións previstas.

### ANEXO III

#### Contido da etiquetaxe dos medicamentos que se fabrican industrialmente

##### *Parte primeira. Información que se debe incluír na embalaxe exterior*

1. Nome do medicamento, que estará formado pola denominación do medicamento, seguido da dosificación e da forma farmacéutica e, cando proceda, a mención dos destinatarios lactantes, nenos ou adultos; cando o produto conteña ata tres principios activos, incluírase a denominación oficial española (DOE), no seu defecto, a denominación común internacional (DCI) ou, no seu defecto, a súa denominación común.

Como norma xeral as denominacións dos medicamentos non conterán abreviaturas nin siglas. Non obstante, a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios poderá, por razóns de saúde pública e por petición do solicitante, autorizar a súa inclusión.

2. O nome do medicamento tamén se deberá indicar en alfabeto braille na embalaxe exterior ou, na súa ausencia, no acondicionamento primario, tendo en conta as particularidades de cada medicamento.

3. Composición cualitativa e cuantitativa, en principios activos por unidade de administración ou, segundo a forma de administración para un volume ou peso determinados, utilizando as denominacións oficiais españolas ou as denominacións comúns internacionais ou, no seu defecto, as súas denominacións comúns ou científicas.

4. Relación dos excipientes que teñan unha acción ou efecto coñecidos e que sexan de declaración obrigatoria. Ademais, deberánse indicar todos os excipientes cando se trate dun produto inxectable, dunha preparación tópica ou dun colirio.

5. Forma farmacéutica e contido en peso, volume ou unidades de administración.

6. Forma de administración e vía de administración.

7. Advertencia: «Manter fóra do alcance e da vista dos nenos».

8. Advertencias especiais, cando o medicamento as requira.

9. En caso de medicamentos que conteñan radionucleidos, condicións de transporte de mercadorías perigosas.

10. No caso de gases medicinais deberánse incluír as especificacións técnicas que deben cumprir, as condicións de fornecemento e transporte, e se é o caso, os símbolos correspondentes.

11. Data de caducidade expresada claramente (mes e ano). Ademais, os medicamentos cunha estabilidade reducida despois da súa reconstitución, dilución ou da súa apertura, indicarán o tempo de validez da preparación reconstituída, diluída ou tras a súa apertura e incluírán un recadro para a súa consignación polos usuarios. Nos medicamentos que conteñan radionucleidos, expresarase día/mes/ano e, se é o caso, hora: minutos e país da referencia horaria.

12. Precaucións particulares de conservación, se é o caso.

13. Precaucións especiais de eliminación dos medicamentos non utilizados e dos materiais de refugallo derivados do seu uso, cando corresponda, e se é o caso os símbolos autorizados pola Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios, para efectos de facilitar a aplicación e o desenvolvemento dos sistemas de recollida de medicamentos e favorecer a protección do ambiente.

14. Nome e enderezo do titular da autorización de comercialización do medicamento e, se é o caso, o nome do representante local designado polo titular.

15. Código Nacional do Medicamento.

16. Lote de fabricación.

17. Para os medicamentos non suxeitos a prescrición médica, a indicación de uso.

18. Condicións de prescrición e dispensación.

19. Símbolos, siglas e lendas descritos no anexo IV.

20. Recadro ou espazo en branco que permita indicar a posoloxía receitada, duración do tratamento e frecuencia de uso ou tomas, excepto naqueles casos que a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios determine, tendo en conta as particularidades de cada medicamento.

21. Cupón precinto do Sistema Nacional de Saúde, cando proceda.

##### *Parte segunda. Información que se debe incluír no acondicionamento primario*

1. Os acondicionamentos primarios ou, se é o caso, a blindaxe de protección dos medicamentos que conteñan radionucleidos, que se presenten sen embalaxe exterior, deberán incluír as informacións recollidas na parte primeira.

2. Os acondicionamentos primarios ou, se é o caso, a blindaxe de protección dos medicamentos que conteñan radionucleidos, distintos dos pequenos envases e blíster que se mencionan nos puntos 3 e 4, deberán incluír as informacións recollidas na parte primeira, excepto as correspondentes aos puntos 18, 20 e 21, e as lendas do punto 19.

3. Cando o acondicionamento primario ou, se é o caso, a blindaxe de protección dos medicamentos que conteñan radionucleidos, contido nunha embalaxe exterior sexa tan pequeno que non permita a inclusión dos datos previstos na parte primeira, deberá levar como mínimo a información seguinte:

a) Nome do medicamento, tal como se recolle no punto 1 da parte primeira e, se fose necesario, a vía de administración,

b) Data de caducidade,

c) Número de lote de fabricación,

d) Forma de administración, se fose necesario,

e) Contido en peso, en volume ou en unidades de administración e en bequerelios en caso de medicamentos que conteñan radionucleidos,

f) Calquera outra información necesaria para a conservación e uso seguro do medicamento.

g) Símbolo internacional de radioactividade, no caso dos medicamentos que conteñan radionucleidos.

h) Nome do fabricante, no caso dos medicamentos que conteñan radionucleidos.

4. Os acondicionamentos primarios de medicamentos presentados en forma de blíster e tiras cando estean contidos nunha embalaxe exterior, deberá levar como mínimo a información seguinte:

a) Nome do medicamento, tal como se recolle no punto 1 da parte primeira,

b) Data de caducidade,

c) Número de lote de fabricación,

d) Nome do titular da autorización de comercialización do medicamento,

e) Calquera outra información necesaria para a conservación e uso seguro do medicamento.

No caso de que o acondicionamento primario estea preparado para cortarse en unidades, a integridade da identificación do produto, a data de caducidade e o número de lote, deberáse garantir en cada unidade.

5. Información nas ampolas do disolvente:
- Identificación do contido;
  - Contido en volume;
  - Nome do titular da autorización de comercialización do medicamento;
  - Número de lote de fabricación;
  - Data de caducidade;
  - Calquera outra información necesaria para a conservación e o uso seguro do medicamento.

#### ANEXO IV

##### Símbolos, siglas e lendas

Os símbolos, siglas e lendas que deben aparecer na etiquetaxe dos medicamentos serán os seguintes:

##### 1. Símbolos:

- Dispensación suxeita a prescrición médica: ○
- Dispensación con receita oficial de estupefacientes da lista I anexa á Convención Única de 1961: ●
- Medicamentos que conteñan substancias psicotrópicas incluídas no anexo I do Real decreto 2829/1977, do 6 de outubro: ⊙
- Medicamentos que conteñan substancias psicotrópicas incluídas no anexo II do Real decreto 2829/1977, do 6 de outubro: ⊕
- Conservación en frigorífico: \*
- Medicamentos que poden reducir a capacidade de conducir ou manexar maquinaria perigosa:



Condución: ver prospecto

Sobre fondo branco, un triángulo equilátero vermello, co vértice cara arriba, e cun coche negro no interior sobre fondo branco. O seu tamaño adaptarase ao do envase; en todo caso, o lado do triángulo non será inferior a 10 mm.

- Medicamentos que poden producir fotosensibilidade:



Fotosensibilidade: ver prospecto

Sobre fondo branco, un triángulo equilátero vermello, co vértice cara arriba. No seu interior e sobre fondo branco, unha nube branca co bordo negro cubrindo parte do sol. O seu tamaño adaptarase ao do envase; en todo caso, o lado do triángulo non será inferior a 10 mm.

A lenda imprimírase sobre o mesmo fondo branco, en negra e cor negra. Situarase debaixo ou, en caso necesario, ao lado do triángulo.

- Símbolo internacional de radioactividade recollido na norma UNE-73302 de 1991, sobre distintivos para sinalización de radiacións ionizantes:



Material radioactivo

Sobre fondo branco, un triángulo equilátero negro, co vértice cara arriba. No seu interior e sobre fondo amarelo, o símbolo establecido pola norma UNE-73302 indicativo de radioactividade en negro. O seu tamaño adaptarase ao do envase; en todo caso, o lado do triángulo non será inferior a 10 mm.

A lenda imprimírase sobre o mesmo fondo branco, en negra e cor negra. Situarase debaixo ou, en caso necesario, ao lado do triángulo.

- Símbolo de gas medicinal comburente:



Sobre fondo branco, un rombo negro. No seu interior e sobre fondo amarelo alaranxado, unha chama de lume sobre un círculo impreso en negro (símbolo establecido para substancias comburentes do anexo II do Real decreto 363/1995, do 10 de marzo, polo que se aproba o Regulamento sobre notificación de substancias novas e clasificación, envasado e etiquetaxe de substancias perigosas). O seu tamaño adaptarase ao do envase; en todo caso, o lado non será inferior a 10 mm.

- Símbolo de gas medicinal inflamable:



Sobre fondo branco, un rombo negro. No seu interior e sobre fondo vermello, unha chama de lume impresa en negro. O seu tamaño adaptarase ao do envase; en todo caso, o lado non será inferior a 10 mm.

##### 2. Siglas:

- Medicamento publicitario: EFP.
- Medicamento de uso hospitalario: H.
- Medicamento de diagnóstico hospitalario ou de prescrición por determinados médicos especialistas: DH.
- Medicamento de especial control médico: ECM.
- Medicamentos de dispensación renovable: TLD.



f) Medicamentos tradicionais a base de plantas: MTP.

Os símbolos comprendidos entre as letras a) e e) inclusive e as siglas deberán estar situados no ángulo superior dereito das dúas caras principais da embalaxe exterior ao lado dereito ou debaixo do Código Nacional e no ángulo superior dereito do acondicionamento primario, cando proceda, nas mesmas condicións. Os demais símbolos deberán situar noutro lugar ben visible da embalaxe exterior co fin de garantir a súa máxima lexibilidade.

3. Lendas: os símbolos e siglas previstos nos puntos 1 e 2 poranse na embalaxe exterior coas seguintes lendas situadas en lugar ben visible:

- a) «Medicamento non suxeito a prescrición médica»
- b) «**MEDICAMENTO SUXEITO A PRESCRICIÓN MÉDICA**»

A lenda «**MEDICAMENTO SUXEITO A PRESCRICIÓN MÉDICA**» deberase situar en lugar ben visible na embalaxe exterior e, co fin de garantir a súa máxima lexibilidade, imprimírase en letras maiúsculas, cun tamaño non inferior a 2 mm de altura, en negriña e en cor negra ou noutra cor que destaque claramente con relación ao fondo.

Ademais, se as condicións de prescrición e dispensación o requiren incluíranse tamén as lendas:

- c) «Uso hospitalario».
- d) «Diagnóstico hospitalario».
- e) «Especial control médico».

Nos medicamentos homeopáticos con indicación terapéutica incluírase a lenda:

- f) «Medicamento homeopático».

Nos medicamentos tradicionais a base de plantas, incluírase na epígrafe correspondente á indicación, da etiquetaxe e do prospecto, a seguinte lenda:

- g) «Baseado exclusivamente no seu uso tradicional».

## ANEXO V

### Contido mínimo do prospecto dos medicamentos de fabricación industrial

O prospecto elaborárase de conformidade coa ficha técnica, e deberá incluír os seguintes datos, nesta orde:

1. Para a identificación do medicamento:

a) Denominación do medicamento, seguida da dosificación e da forma farmacéutica e, cando proceda, a mención dos destinatarios lactantes, nenos ou adultos; cando o produto non conteña máis que un único principio activo e a súa denominación sexa un nome de fantasía, incluírase a denominación oficial española (DOE), no seu defecto, a denominación común internacional (DCI) ou, no seu defecto, a súa denominación común ou científica.

b) Grupo farmacoterapéutico, ou tipo de actividade, en termos facilmente comprensibles para o consumidor ou usuario

2. Indicacións terapéuticas.

3. Enumeración das informacións necesarias previas á toma do medicamento:

- a) Contraindicacións,
- b) Precaucións de uso adecuadas,
- c) Interaccións medicamentosas e outras interaccións (por exemplo, alcohol, tabaco, alimentos) que poidan afectar a acción do medicamento,
- d) Advertencias especiais que deberán:

1.º Ter en conta a situación particular de certas categorías de usuarios (nenos, mulleres embarazadas ou

durante o período de lactación, anciáns, deportistas, persoas con certas patoloxías específicas).

2.º Mencionar os posibles efectos do tratamento sobre a capacidade para conducir un vehículo ou manipular determinadas máquinas;

3.º Incluir as advertencias relativas aos excipientes cuxo coñecemento sexa importante para unha utilización segura e eficaz do medicamento.

4. Instrucións necesarias e habituais para unha boa utilización, en particular:

- a) Posoloxía;
- b) Forma e, se for necesario, vía de administración; así como, de ser o caso, as instrucións para a preparación extemporánea do medicamento con obxecto dunha correcta administración;
- c) Frecuencia de administración, precisando, se for necesario, o momento en que deba ou poida administrarse o medicamento;
- d) En caso dos medicamentos radiofármacos, todas as precaucións que deban tomar o usuario e o paciente durante a preparación e administración do medicamento, e en caso necesario, cando a natureza do medicamento o requira;
- e) Duración do tratamento, cando teña que ser limitada;
- f) Medidas que se deban tomar en caso de sobredose (por exemplo: síntomas, tratamento de urxencia);
- g) Actitude que se deba tomar en caso de que se omitise a administración dunha ou varias doses;
- h) Indicación do risco de síndrome de abstinencia, se procede;
- i) Recomendación específica de consultar o médico ou o farmacéutico, segundo proceda, para calquera aclaración sobre a utilización do produto;

5. Descrición dos efectos adversos que se poidan observar durante o uso normal do medicamento e, se é o caso, medidas que se deban adoptar. Indicaráselle expresamente ao usuario que debe comunicar ao seu médico ou ao seu farmacéutico calquera efecto adverso que non estivese descrito no prospecto.

6. Referencia á data de caducidade que figure no envase, con:

a) Unha advertencia para non exceder esta data e, se é o caso, outra advertencia para indicar o período de validez máximo daqueles preparados cunha estabilidade reducida despois da súa dilución, da súa reconstitución ou despois de abrir o envase;

b) Se procede, as precaucións especiais de conservación e, se é o caso, as condicións de conservación para os preparados despois da súa dilución, a súa reconstitución, ou despois de abrir o envase;

c) Se é o caso, unha advertencia con respecto a certos signos visibles de deterioración;

d) Precaucións que se deban adoptar para a eliminación do medicamento non utilizado e de todos os materiais que estivesen en contacto con el;

7. Composición cualitativa completa (en principios activos e excipientes), así como a composición cuantitativa en principios activos, para cada presentación do medicamento, utilizando as denominacións oficiais españolas ou, no seu defecto, as denominacións comúns internacionais, ou no seu defecto, as denominacións comúns ou científicas.

8. Forma farmacéutica e o contido en peso, en volume ou en unidades de administración para cada presentación do medicamento.

9. Nome e enderezo do titular da autorización de comercialización e, se é o caso, do seu representante local.

10. Nome e enderezo do titular do responsable da fabricación, se difire do titular.

11. Cando o medicamento se autorice mediante procedemento de recoñecemento mutuo e procedemento descentralizado con diferentes nomes nos Estados membros afectados, unha lista dos nomes autorizados en cada un dos Estados membros.

12. Data da última revisión do prospecto.

## XEFATURA DO ESTADO

**19321** *LEI 32/2007, do 7 de novembro, para o coidado dos animais na súa explotación, transporte, experimentación e sacrificio.* («BOE» 268, do 8-11-2007.)

JUAN CARLOS I

REI DE ESPAÑA

Saiban todos os que a viren e a entenderen que as Cortes Xerais aprobaron e eu sanciono a seguinte lei:

PREÁMBULO

I

A Unión Europea establece de forma taxativa a obriga de regular o correspondente réxime sancionador en caso de incumprimento da normativa de benestar animal, podéndose citar para estes efectos o artigo 55 do Regulamento (CE) nº 882/2004 do Parlamento Europeo e do Consello, do 29 de abril de 2004, sobre os controis oficiais efectuados para garantir a verificación do cumprimento da lexislación en materia de pensos e alimentos e a normativa sobre saúde animal e benestar animal. Máis recentemente o artigo 25 do Regulamento (CE) nº 1/2005 do Consello, do 22 de decembro de 2004, relativo á protección dos animais durante o transporte e operacións conexas, polo que se modifican as directivas 64/432/CEE e 93/119/CE e o Regulamento (CE) nº 1255/1997, que derroga a Directiva 91/628/CEE do Consello, do 19 de novembro de 1991.

Neste contexto, as principais obrigas, no que se refire aos animais de produción, derivan da Directiva 91/628/CEE do Consello, do 19 de novembro de 1991, sobre a protección dos animais durante o transporte, que modifica as directivas 90/425/CEE e 91/496/CEE; da Directiva 91/629/CEE do Consello, do 19 de novembro de 1991, relativa ás normas mínimas para a protección de becerros; da Directiva 91/630/CEE do Consello, do 19 de novembro de 1991, relativa ás normas mínimas para a protección de porcos; da Directiva 98/58/CE do Consello do 20 de xullo de 1998, relativa á protección dos animais nas explotacións gandeiras; da Directiva 1999/74/CE do Consello do 19 de xullo de 1999, pola que se establecen as normas mínimas de protección das galiñas poñedoras e da Directiva 93/119/CE do Consello, do 23 de decembro de 1993, relativa á protección dos animais no momento do seu sacrificio ou matanza. No que se refire a animais utilizados para experimentación e outros fins científicos, débese ter en conta a Directiva 86/609/CEE, do Consello do 24 de novembro de 1986, relativa á aproximación das disposicións legais, regulamentarias e administrativas dos Estados membros respecto á protección dos animais utilizados para experimentación e outros fins científicos.

Así mesmo, as obrigas que son exhibibles tanto para os responsables dos animais como para os operadores comerciais, prevense no Regulamento (CE) nº 1255/97 do Consello, do 25 de xuño de 1997, sobre os criterios comunitarios que deben cumprir os puntos de parada e polo que se adapta o plan de viaxe mencionado no anexo da Directiva 91/628/CEE, na Decisión 2000/50/CE, do 19 de decembro, da Comisión, relativa aos requisitos mínimos para a inspección das explotacións gandeiras, e, a partir do 5 de xaneiro de 2007, no Regulamento (CE) nº 1/2005 do Consello, do 22 de decembro.

As obrigas previstas na anterior normativa comunitaria concréntanse nas seguintes normas básicas estatais: o Real decreto 1047/1994, do 20 de maio, relativo ás normas mínimas para a protección de becerros, no Real decreto 54/1995, do 20 de xaneiro, sobre protección dos animais no momento do seu sacrificio ou matanza, o Real decreto 1041/1997, do 27 de xuño, polo que se establecen as normas relativas á protección dos animais durante o seu transporte, o Real decreto 348/2000, do 10 de marzo, polo que se incorpora ao ordenamento xurídico a Directiva 98/58/CE, relativa á protección dos animais nas explotacións gandeiras, o Real decreto 3/2002, do 11 de xaneiro, polo que se establecen as normas mínimas de protección das galiñas poñedoras, o Real decreto 1135/2002, do 31 de outubro, relativo ás normas mínimas para a protección de porcos, o Real decreto 751/2006, do 16 de xuño, sobre autorización e rexistro de transportistas e medios de transporte de animais, polo que se crea o Comité español de benestar e protección dos animais de produción, e o Real decreto 1201/2005, do 10 de outubro, sobre protección dos animais utilizados para experimentación e outros fins científicos.

II

Mediante esta lei establécese, en acatamento do mandado comunitario, un conxunto de principios sobre o coidado dos animais e o cadro de infraccións e sancións que dota de eficacia xurídica as obrigas establecidas na normativa aplicable. Lógrase así, con esta lei, dar cumprimento, ademais, ao artigo 25 da Constitución que estipula a reserva de lei na regulación das infraccións e sancións.

Esta lei tamén estipula as bases do réxime sancionador. Con isto lógrase establecer un común denominador normativo no cal as comunidades autónomas exerzan as súas competencias. Ese común denominador garante a uniformidade necesaria para a operatividade da normativa aplicable e asegura unha proporcionalidade mínima nas sancións.

O carácter básico das normas e das infraccións e sancións contidas nesta lei é consecuencia da reserva que os artigos 149.1.13.<sup>a</sup> e 16.<sup>a</sup> da Constitución fan a prol do Estado en materia de bases e coordinación da planificación xeral da actividade económica e bases e coordinación xeral da sanidade.

III

A lei estrutúrase en tres títulos, completados cunha disposición adicional e seis disposicións derradeiras.

O título preliminar refírese ao obxecto da lei, que é establecer as bases dun réxime de protección animal e de infraccións e sancións para garantir o cumprimento das normas sobre protección dos animais na explotación, o transporte, a experimentación e o sacrificio. Régulase así, tamén, a potestade sancionadora da Administración xeral de Estado no que respecta á protección dos animais exportados ou importados desde ou cara a Estados non membros da Unión Europea e aos procedementos con animais de laboratorio que sexan da súa competencia.