

## I. DISPOSICIONS GENERALS

### MINISTERI DE LA PRESIDÈNCIA

**15603** *Reial decret 1091/2010, de 3 de setembre, pel qual es modifica el Reial decret 1345/2007, d'11 de octubre, pel qual es regula el procediment d'autorització, registre i condicions de dispensació dels medicaments d'ús humà fabricats industrialment, i el Reial decret 1246/2008, de 18 de juliol, pel qual es regula el procediment d'autorització, registre i farmacovigilància dels medicaments veterinaris fabricats industrialment.*

La Llei 29/2006, de 26 de juliol, de garanties i ús racional dels medicaments i productes sanitaris, estableix la submissió a autorització administrativa prèvia de la comercialització dels medicaments, així com qualsevol modificació de les condicions en què aquests medicaments es van autoritzar.

El Reial decret 1345/2007, d'11 d'octubre, pel qual es regula el procediment d'autorització, registre i condicions de dispensació dels medicaments d'ús humà fabricats industrialment, i el Reial decret 1246/2008, de 18 de juliol, pel qual es regula el procediment d'autorització, registre i farmacovigilància dels medicaments veterinaris fabricats industrialment, van desplegar per reglament la Llei esmentada, i van regular en detall els procediments d'autorització dels medicaments i els procediments de modificació de les autoritzacions ja atorgades.

Les disposicions esmentades van transposar a l'ordenament jurídic nacional la Directiva 2001/82/CE del Parlament Europeu i del Consell, de 6 de novembre de 2001, per la qual s'estableix un codi comunitari sobre medicaments veterinaris, i la Directiva 2001/83/CE del Parlament Europeu i del Consell, de 6 de novembre de 2001, per la qual s'estableix un codi comunitari sobre medicaments per a ús humà.

Respecte a les modificacions de les autoritzacions de comercialització, els reials decrets que el present modifica van adoptar els mateixos criteris de tipificació per al procediment nacional que els que estableix per als procediments comunitaris el Reglament (CE) núm. 1084/2003 de la Comissió, de 3 de juny de 2003, relatiu a l'examen de les modificacions dels termes de les autoritzacions de comercialització de medicaments per a ús humà i medicaments veterinaris concedides per l'autoritat competent d'un Estat membre, per tal d'evitar una duplicitat de normes.

El Reglament (CE) núm. 1234/2008 de la Comissió, de 24 de novembre de 2008, relatiu a l'examen de les modificacions dels termes de les autoritzacions de comercialització de medicaments per a ús humà i medicaments veterinaris, que ha derogat el Reglament (CE) núm. 1084/2003 de la Comissió, de 3 de juny, estableix un marc comú per a l'avaluació de les modificacions a la Unió Europea que és d'aplicació directa als medicaments autoritzats per algun dels procediments comunitaris.

Motius de salut pública i coherència jurídica, reducció de càrregues administratives i augmentar la previsibilitat per als agents econòmics han motivat l'aprovació de la Directiva 2009/53/CE del Parlament Europeu i del Consell, de 18 de juny de 2009, per la qual es modifiquen la Directiva 2001/82/CE i la Directiva 2001/83 /CE, pel que fa a les variacions dels termes de les autoritzacions de comercialització de medicaments. La Directiva esmentada té com a objectiu que els estats membres apliquin el Reglament esmentat també als medicaments sotmesos a autorització nacional.

Per tant, aquest Reial decret té per objecte la modificació del Reial decret 1345/2007, d'11 d'octubre, pel qual es regula el procediment d'autorització, registre i condicions de dispensació dels medicaments d'ús humà fabricats industrialment, i del Reial decret 1246/2008, de 18 de juliol, pel qual es regula el procediment d'autorització, registre i farmacovigilància dels medicaments veterinaris fabricats industrialment, per tal d'adequar-ne les disposicions al Reglament (CE) núm. 1234/2008 de la Comissió, de 24 de novembre

de 2008, i transposar la Directiva 2009/53/CE del Parlament Europeu i del Consell, de 18 de juny de 2009, pel que fa als procediments de les modificacions de les autoritzacions de comercialització de medicaments.

En conseqüència, les modificacions que introdueix aquest Reial decret unifiquen els procediments de modificació de les autoritzacions de comercialització de medicaments, sens perjudici del procediment pel qual es va autoritzar el medicament, i són coherents amb l'objectiu global de la legislació comunitària en el sector farmacèutic tendent a eliminar diferències en les legislacions nacionals i garantir el funcionament correcte del mercat interior dels medicaments, preservant, alhora, un alt nivell de protecció de la salut pública i de la salut de les persones i els animals. D'altra banda es redueixen les càrregues administratives per a les empreses i s'aconsegueix una administració més oberta, transparent i previsible en els seus terminis.

De conformitat amb el que disposa l'article 149.1.16a de la Constitució, aquest Reial decret es dicta d'acord amb la competència que té l'Estat per regular la legislació de productes farmacèutics, i es garanteix, pel que fa al tractament de les dades personals, el respecte a la Llei orgànica 15/1999, de 13 de desembre, de protecció de dades de caràcter personal, i la seva normativa de desplegament.

En el procés d'elaboració d'aquesta norma han estat consultades les comunitats autònomes, i s'ha donat audiència als sectors afectats. Així mateix, s'ha obtingut l'informe preceptiu del Consell de Consumidors i Usuaris.

En virtut d'això, a proposta de les ministres de Sanitat i Política Social i de Medi Ambient, i Medi Rural i Marí, amb l'aprovació prèvia de la vicepresidenta primera del Govern i ministra de la Presidència, d'acord amb el Consell d'Estat, i amb la deliberació prèvia del Consell de Ministres, en la reunió del dia 3 de setembre de 2010,

DISPOSO:

**Article u.** *Modificació del Reial decret 1345/2007, d'11 d'octubre, pel qual es regula el procediment d'autorització, registre i condicions de dispensació dels medicaments d'ús humà fabricats industrialment.*

El Reial decret 1345/2007, d'11 d'octubre, pel qual es regula el procediment d'autorització, registre i condicions de dispensació dels medicaments d'ús humà fabricats industrialment, queda modificat de la manera següent:

U. L'article 4 queda redactat en els termes següents:

«Article 4. *Caràcter de l'autorització de comercialització.*

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

Qualsevol modificació, transmissió, suspensió i revocació de l'autorització de comercialització d'un medicament ha de ser notificada, o sol·licitada i autoritzada per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, segons que correspongui, i ha de constar en tots els casos en el registre de medicaments autoritzats que, a aquests efectes, té, de la mateixa manera que la inscripció, caràcter constitutiu, llevat del cas dels medicaments autoritzats per la Comissió Europea.

2. Quan un medicament hagi obtingut una autorització de comercialització inicial, qualsevol dosificació, forma farmacèutica, via d'administració i presentació addicionals, així com qualssevol modificacions i ampliacions que s'introdueixin també s'han de notificar, o sol·licitar i autoritzar. Totes aquestes autoritzacions de comercialització es consideren pertanyents a la mateixa autorització global de comercialització, en particular, als efectes de l'aplicació dels períodes d'exclusivitat

de dades, així com per a les modificacions posteriors de l'autorització que afectin tot un conjunt de medicaments d'un mateix titular que continguin el mateix principi actiu.»

Dos. L'article 30 queda redactat en els termes següents:

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

1. Els textos i les altres característiques de l'etiquetatge i del prospecte formen part de la sol·licitud d'autorització del medicament i quan sigui procedent la seva modificació, aquesta s'ha de fer d'acord amb el procediment establert per a cada tipus de modificació.

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

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

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

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

Tres. L'article 62 queda redactat en els termes següents:

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

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

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

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

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

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

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

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

7. Qualsevol altra obligació legal o establerta per reglament.»

Quatre. L'article 63 queda redactat en els termes següents:

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

1. Les modificacions de les condicions d'autorització si s'escau s'han de notificar, o sol·licitar a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris per a la seva resolució posterior d'acord amb el procediment establert per a cadascuna d'aquestes modificacions.

2. Són modificacions de les condicions d'una autorització de comercialització els canvis en el contingut dels detalls i documents que conté l'article 6 d'aquest Reial decret. Es consideren:

a) Modificacions d'importància menor de tipus IA les que tinguin només un impacte mínim, o cap, en la qualitat, seguretat o eficàcia del medicament en qüestió, i estiguin previstes dins de l'annex II, apartat 1 del Reglament (CE) núm. 1234/2008 de la Comissió, de 24 de novembre de 2008, relatiu a l'examen de les modificacions de les autoritzacions de comercialització de medicaments per a ús humà i de medicaments veterinaris.

b) Modificacions d'importància major tipus II les que, sense ser una extensió de línia, puguin tenir repercussions en la qualitat, seguretat o eficàcia del medicament en qüestió i estiguin previstes dins de l'annex II, apartat 2 del Reglament (CE) núm. 1234/2008 de la Comissió, de 24 de novembre de 2008, així com les transmissions de titularitat de les autoritzacions de comercialització.

c) Extensió de línia, extensió d'una autorització de comercialització, o extensió, la modificació indicada en l'annex I, apartats 1 i 2 del Reglament (CE) núm. 1234/2008 de la Comissió, de 24 de novembre de 2008.

d) Modificacions d'importància menor tipus IB les que no siguin una modificació d'importància menor tipus IA, ni una modificació d'importància major tipus II, ni una extensió de línia.

3. No s'admeten modificacions durant la tramitació de les sol·licituds d'autorització de comercialització, excepte les que imposi d'ofici l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris i/o la Comissió Europea.

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

Cinc. S'afegeix un nou article 63 bis, amb la redacció següent:

«Article 63 bis. *Agrupació de modificacions.*

1. Quan es notifiquin o sol·licitin diverses modificacions, per a cadascuna s'ha de presentar una notificació o sol·licitud independent.

2. No obstant això, es poden agrupar modificacions en un sol format de notificació o sol·licitud, sempre que totes siguin presentades alhora i pel mateix titular, d'acord amb els criteris generals següents:

a) Modificacions d'importància menor tipus IA d'una o diverses autoritzacions de comercialització.

b) Modificacions de la mateixa autorització de comercialització, sempre que l'agrupació d'aquestes modificacions es trobi dins dels casos que recull l'annex III del Reglament (CE) núm. 1234/2008 de la Comissió, de 24 de novembre de 2008.

c) Sempre que l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris prèviament hagi acceptat la proposta de presentar una agrupació de modificacions que no estigui prevista en l'annex III del Reglament (CE) núm. 1234/2008 de la Comissió, de 24 de novembre de 2008.»

Sis. L'article 64 queda redactat en els termes següents:

«Article 64. *Procediment de notificació per a les modificacions d'importància menor tipus IA i tipus IB.*

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

2. Per a les modificacions d'importància menor tipus IA el titular ha de presentar, en qualsevol moment dins dels 12 mesos següents a l'aplicació de la modificació, una notificació a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris amb la informació enumerada en l'annex IV del Reglament (CE) núm. 1234/2008 de la Comissió, de 24 de novembre de 2008, i en les instruccions que la Comissió Europea i/o l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris elaborin sobre això.

Malgrat això, la notificació s'ha de presentar immediatament després d'aplicar la modificació, en el cas de modificacions d'importància menor que requereixin una notificació immediata (tipus IAin) per a la supervisió contínua del medicament en qüestió.

3. En un termini de 30 dies naturals després de rebre una notificació vàlida d'una modificació tipus IA, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de comunicar al titular l'acceptació o no de la modificació, i ha d'efectuar alhora, d'ofici, l'actualització de les autoritzacions de comercialització, si escau. Si no es produeix la comunicació esmentada, la modificació es pot considerar acceptada.

Les modificacions tipus IA no necessiten l'aprovació prèvia de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris per a la seva aplicació.

Si una modificació tipus IA és rebutjada, el titular ha de cessar immediatament en la seva aplicació, una vegada rebuda la comunicació motivada de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

4. Per a les modificacions d'importància menor tipus IB, el titular ha de presentar una notificació a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris amb la informació enumerada en l'annex IV del Reglament (CE) núm. 1234/2008 de la Comissió, de 24 de novembre de 2008, i en les instruccions que la Comissió Europea i/o l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris elaborin sobre això.

En un termini de 30 dies naturals després de rebre una notificació vàlida d'una modificació tipus IB, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de comunicar al titular l'acceptació o no de la modificació proposada. Si no es produeix la comunicació esmentada, es pot considerar que la modificació proposada s'ha acceptat.

5. En cas que no s'accepti la modificació tipus IB proposada, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de comunicar al sol·licitant els motius de la no-acceptació i li ha d'atorgar un termini de 30 dies naturals perquè esmeni les deficiències.

Rebut els aclariments presentats pel titular, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris disposa d'un nou termini de 30 dies naturals per finalitzar el procediment.

La no-presentació dels aclariments o la seva presentació fora del termini establert per a això dóna lloc a la no-acceptació de la modificació proposada.

6. Quan la modificació tipus IB no s'hagi acceptat, s'han de comunicar al titular els motius del rebuig.

7. Quan l'acceptació de la modificació tipus IB comporti la modificació de l'autorització de comercialització, aquesta s'ha d'efectuar d'ofici en un termini no superior a 6 mesos.»

Set. L'article 65 queda redactat en els termes següents:

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

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

2. El titular ha de presentar a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris una sol·licitud de modificació amb la informació enumerada en l'annex IV del Reglament (CE) núm. 1234/2008 de la Comissió, de 24 de novembre de 2008, i en les instruccions que la Comissió Europea i/o l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris elaborin sobre això.

3. Després de rebre una sol·licitud vàlida, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris en un termini de 60 dies naturals ha d'elaborar un informe d'avaluació i comunicar al titular el resultat de l'avaluació.

4. En cas que el resultat de l'avaluació sigui desfavorable, i en tot cas, abans que finalitzi el termini que estableix el paràgraf anterior, es pot requerir al titular la presentació d'aclariments, cosa que dóna lloc a la suspensió del procediment per un termini màxim de 60 dies naturals.

La no-presentació dels aclariments o la seva presentació fora del termini establert per a això dóna lloc a la no-acceptació de la modificació proposada.

Rebut els aclariments presentats pel titular, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris disposa d'un termini de 60 dies naturals per emetre una proposta de resolució positiva o negativa que ha de comunicar al titular.

5. En el cas de proposta de resolució positiva que comporti la modificació de l'autorització de comercialització, s'obre un període de 30 dies naturals perquè el titular remeti els textos definitius objecte de la modificació i l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris accepti aquests textos. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris disposa d'un termini no superior a dos mesos per emetre el document de resolució.

La no-presentació dels textos definitius o la seva presentació fora del termini establert, o, si s'escau, la no-acceptació dels textos presentats pel titular, dóna lloc a l'emissió d'una resolució negativa motivada per la qual es denega la modificació de l'autorització de comercialització sol·licitada.

6. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de notificar la resolució definitiva al titular, amb indicació dels recursos que siguin procedents contra aquesta resolució.

Transcorregut el termini màxim per a la resolució del procediment sense que s'hagi notificat la resolució, el sol·licitant pot entendre desestimada la seva sol·licitud.

7. El període de 60 dies naturals per a l'elaboració de l'informe d'avaluació es pot ampliar fins a 90 dies naturals per al cas de les modificacions que preveu l'annex V, part I del Reglament (CE) núm. 1234/2008 de la Comissió, de 24 de novembre de 2008. Així mateix, es pot reduir a 30 dies naturals en les modificacions de caràcter

urgent o que resultin de les decisions del Comitè de Seguretat de Medicaments d'Ús Humà.»

Vuit. L'article 66 queda redactat en els termes següents:

«Article 66. *Modificacions especials.*

Tenen la consideració de modificacions especials les següents:

1. Modificacions urgents per raons de seguretat.

Quan es tingui coneixement d'una nova informació que indiqui un risc important per a la salut pública associada a l'ús del medicament o tingui un impacte rellevant en la seguretat d'aquest medicament, es pot fer un canvi provisional de la informació del medicament que afecti especialment algunes de les següents dades de la fitxa tècnica: indicacions, posologia, contraindicacions o advertències, precaucions especials d'ús i reaccions adverses. Per a això, s'han de seguir els procediments específics que estableix la normativa de farmacovigilància de medicaments d'ús humà.

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

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

b) En el cas particular de la sol·licitud d'adequació de les soques a les recomanacions anuals que estableix l'Organització Mundial de la Salut, s'ha de seguir el procediment establert per a les modificacions d'importància major, amb les especificitats documentals per a la vacuna de la grip, i s'ha d'emetre resolució en el termini màxim de 45 dies naturals.

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

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

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

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

Nou. S'afegeix un nou article 66 bis, amb la redacció següent:

«Article 66 bis. *Extensió de l'autorització de comercialització.*

L'extensió de línia de l'autorització de comercialització s'ha d'avaluar seguint el procediment seguit per l'autorització de comercialització inicial a la qual fa referència.

A l'extensió de línia se li ha d'atorgar una nova autorització de comercialització.»

**Article dos.** *Modificació del Reial decret 1246/2008, de 18 de juliol, pel qual es regula el procediment d'autorització, registre i farmacovigilància dels medicaments veterinaris fabricats industrialment.*

El Reial decret 1246/2008, de 18 de juliol, pel qual es regula el procediment d'autorització, registre i farmacovigilància dels medicaments veterinaris fabricats industrialment, queda modificat de la manera següent:

U. L'article 4 queda redactat en els termes següents:

«Article 4. *Caràcter de l'autorització de comercialització.*

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

Qualsevol modificació, transmissió, suspensió i revocació de l'autorització de comercialització d'un medicament veterinari ha de ser notificada, o sol·licitada i autoritzada per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, segons que correspongui, i ha de constar en tots els casos en el registre de medicaments autoritzats que, a aquests efectes, té, de la mateixa manera que la inscripció, caràcter constitutiu, llevat del cas dels medicaments autoritzats per la Comissió Europea.

2. Quan un medicament veterinari hagi obtingut una autorització de comercialització inicial, qualsevol dosificació/concentració, forma farmacèutica, via d'administració i presentació addicionals, així com qualssevol modificacions i ampliacions que s'introdueixin també s'han de notificar, o sol·licitar i autoritzar. Totes aquestes autoritzacions de comercialització es consideren pertanyents a la mateixa autorització global de comercialització, en particular, als efectes de l'aplicació dels períodes d'exclusivitat de dades, així com per a les modificacions posteriors de l'autorització que afectin tot un conjunt de medicaments d'un mateix titular que continguin el mateix principi actiu.»

Dos. L'article 31 queda redactat en els termes següents:

«Article 31. *Autorització de la informació continguda en l'etiquetatge i el prospecte.*

1. Els textos i les altres característiques de l'etiquetatge i del prospecte formen part de la sol·licitud d'autorització del medicament i quan sigui procedent la seva modificació, aquesta s'ha de fer d'acord amb el procediment establert per a cada tipus de modificació.

2. Els textos s'han de presentar, almenys, en castellà. A més, també es poden redactar en altres idiomes.»

Tres. L'article 45 queda redactat en els termes següents:

«Article 45. *Obligacions del titular de l'autorització.*

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

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

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

3. Mantenir l'expedient permanentment actualitzat. El titular de l'autorització ha de presentar els informes periòdics de seguretat establerts per reglament, amb la finalitat de mantenir actualitzat l'expedient en matèria de seguretat i en particular la informació dirigida als professionals inclosa en la fitxa tècnica del medicament i la



informació del prospecte que en garanteix la comprensió adequada, així com les que recull l'article 66.

4. Contribuir al coneixement adequat del medicament i promoure'n l'ús racional. El titular de l'autorització està obligat a posar a disposició pública, en particular dels professionals sanitaris, la informació actualitzada de la fitxa tècnica del medicament amb la informació legalment establerta.

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

6. Obligació d'aportar el volum de vendes i prescripcions. A sol·licitud de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, en particular en el marc de la farmacovigilància i de la comercialització efectiva, el titular de l'autorització de comercialització ha de facilitar totes les dades relatives al volum de vendes del medicament veterinari, així com qualsevol dada de què disposi en relació amb el volum de les prescripcions.

7. Lliurar, a petició de les autoritats competents, les substàncies en les quantitats necessàries per procedir als controls destinats a detectar la presència de residus dels medicaments veterinaris en els animals productors d'aliments.

8. Qualsevol altra obligació legal o establerta per reglament.»

Quatre. L'article 46 queda redactat en els termes següents:

«Article 46. *Modificacions de les condicions d'autorització del medicament.*

1. Les modificacions de les condicions d'autorització si s'escau s'han de notificar, o sol·licitar a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris per a la seva resolució posterior d'acord amb el procediment establert per a cadascuna d'aquestes modificacions.

2. Són modificacions de les condicions d'una autorització de comercialització els canvis en el contingut dels detalls i documents que conté el capítol II secció I en els articles 6, 7, 8, 9, 10 i 11 d'aquest Reial decret. Es consideren:

a) Modificacions d'importància menor de tipus IA les que tinguin només un impacte mínim, o cap, en la qualitat, seguretat o eficàcia del medicament en qüestió, i estiguin previstes dins de l'annex II, apartat 1 del Reglament (CE) núm. 1234/2008 de la Comissió, de 24 de novembre de 2008.

b) Modificacions d'importància major tipus II les que, sense ser una extensió de línia, puguin tenir repercussions en la qualitat, seguretat o eficàcia del medicament en qüestió i estiguin previstes dins de l'annex II, apartat 2 del Reglament (CE) núm. 1234/2008 de la Comissió, de 24 de novembre de 2008, així com les transmissions de titularitat de les autoritzacions de comercialització.

c) Extensió de línia, extensió d'una autorització de comercialització, o extensió, la modificació indicada en l'annex I, apartats 1 i 2 del Reglament (CE) núm. 1234/2008 de la Comissió, de 24 de novembre de 2008.

d) Modificacions d'importància menor tipus IB les que no siguin una modificació d'importància menor tipus IA, ni una modificació d'importància major tipus II, ni una extensió de línia.

3. No s'admeten modificacions durant la tramitació de les sol·licituds d'autorització de comercialització, excepte les que imposi d'ofici l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris i/o la Comissió Europea.»

Cinc. S'afegeix un nou article 46 bis, amb la redacció següent:

«Article 46 bis. *Agrupació de modificacions.*

1. Quan es notifiquin o sol·licitin diverses modificacions, per a cadascuna s'ha de presentar una notificació o sol·licitud independent.

2. Malgrat això, es poden agrupar modificacions en un sol format de notificació o sol·licitud, sempre que totes siguin presentades alhora i pel mateix titular, d'acord amb els criteris generals següents:

a) Modificacions d'importància menor tipus IA d'una o diverses autoritzacions de comercialització.

b) Modificacions de la mateixa autorització de comercialització, sempre que l'agrupació d'aquestes modificacions es trobi dins dels casos que recull l'annex III del Reglament (CE) núm. 1234/2008 de la Comissió, de 24 de novembre de 2008.

c) Sempre que l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris prèviament hagi acceptat la proposta de presentar una agrupació de modificacions que no estigui prevista en l'annex III del Reglament (CE) núm. 1234/2008 de la Comissió, de 24 de novembre de 2008.»

Sis. L'article 47 queda redactat en els termes següents:

«Article 47. *Procediment de notificació per a les modificacions d'importància menor tipus IA i tipus IB.*

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

2. Per a les modificacions d'importància menor tipus IA, el titular ha de presentar en qualsevol moment dins dels 12 mesos següents a l'aplicació de la modificació una notificació a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris amb la informació enumerada en l'annex IV del Reglament (CE) núm. 1234/2008 de la Comissió, de 24 de novembre de 2008, i en les instruccions que la Comissió Europea i/o l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris elaborin sobre això.

Malgrat això, la notificació s'ha de presentar immediatament després d'aplicar la modificació, en el cas de modificacions d'importància menor que requereixin una notificació immediata (tipus IAin) per a la supervisió contínua del medicament en qüestió.

3. En un termini de 30 dies naturals després de rebre una notificació vàlida d'una modificació tipus IA, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de comunicar al titular l'acceptació o no de la modificació, efectuant alhora, d'ofici, l'actualització de les autoritzacions de comercialització, si escau. Si no es produeix la comunicació esmentada, la modificació es pot considerar acceptada.

Les modificacions tipus IA no necessiten l'aprovació prèvia de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris per a la seva aplicació.

Si una modificació tipus IA és rebutjada, el titular ha de cessar immediatament en la seva aplicació, una vegada rebuda la comunicació motivada de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

4. Per a les modificacions d'importància menor tipus IB, el titular ha de presentar una notificació a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris amb la informació enumerada en l'annex IV del Reglament (CE) núm. 1234/2008 de la Comissió, de 24 de novembre de 2008, i en les instruccions que la Comissió Europea i/o l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris elaborin sobre això.

En un termini de 30 dies naturals després de rebre una notificació vàlida d'una modificació tipus IB, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de comunicar al titular l'acceptació o no de la modificació proposada. Si no es

produeix la comunicació esmentada, es presumeix que la modificació proposada s'ha acceptat.

5. En cas que no s'accepti la modificació tipus IB proposada, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de comunicar al sol·licitant els motius de la no-acceptació i li ha d'atorgar un termini de 30 dies naturals perquè esmeni les deficiències.

Rebut els aclariments presentats pel titular, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris disposa d'un nou termini de 30 dies naturals per finalitzar el procediment.

La no-presentació dels aclariments o la seva presentació fora del termini establert per a això dóna lloc a la no-acceptació de la modificació proposada.

6. Quan la modificació tipus IB no s'hagi acceptat, s'han de comunicar al titular els motius del rebuig.

7. Quan l'acceptació de la modificació tipus IB comporti la modificació de l'autorització de comercialització, aquesta s'ha d'efectuar d'ofici en un termini no superior a 6 mesos.»

Set. L'article 48 queda redactat en els termes següents:

«Article 48. *Procediment per a les modificacions d'importància major tipus II.*

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

2. El titular ha de presentar a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris una sol·licitud de modificació amb la informació enumerada en l'annex IV del Reglament (CE) núm. 1234/2008 de la Comissió, de 24 de novembre de 2008, i en les instruccions que la Comissió Europea i/o l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris elaborin sobre això.

3. Després de rebre una sol·licitud vàlida, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris en un termini de 60 dies naturals ha d'elaborar un informe d'avaluació i comunicar al titular el resultat de l'avaluació.

4. En cas que el resultat de l'avaluació sigui desfavorable, i en tot cas, abans que finalitzi el termini que estableix el paràgraf anterior, es pot requerir al titular la presentació d'aclariments, cosa que dóna lloc a la suspensió del procediment per un termini màxim de 60 dies naturals.

La no-presentació dels aclariments o la seva presentació fora del termini establert per a això dóna lloc a la no-acceptació de la modificació proposada.

Rebut els aclariments presentats pel titular, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris disposa d'un termini de 60 dies naturals per emetre una proposta de resolució positiva o negativa que ha de comunicar al titular.

5. En el cas de proposta de resolució positiva que comporti la modificació de l'autorització de comercialització, s'obre un període de 30 dies naturals perquè el titular remeti els textos definitius objecte de la modificació i l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris accepti aquests textos. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris disposa d'un termini no superior a dos mesos per emetre el document de resolució.

La no-presentació dels textos definitius o la seva presentació fora del termini establert, o, si s'escau, la no-acceptació dels textos presentats pel titular, dóna lloc a l'emissió d'una resolució negativa motivada, per la qual es denega la modificació de l'autorització de comercialització sol·licitada.

6. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de notificar al titular la resolució definitiva, amb indicació dels recursos que siguin procedents contra aquesta resolució.

Transcorregut el termini màxim per a la resolució del procediment sense que s'hagi notificat la resolució, el sol·licitant pot entendre desestimada la seva sol·licitud.

7. El període de 60 dies naturals per a l'elaboració de l'informe d'avaluació es pot ampliar fins a 90 dies naturals per al cas de les modificacions que preveu l'annex V, part I i és de 90 dies naturals per a les modificacions que preveu la part II de l'annex esmentat del Reglament (CE) núm. 1234/2008 de la Comissió, de 24 de novembre de 2008. Així mateix, es pot reduir a 30 dies naturals en les modificacions de caràcter urgent o que resultin de les decisions del Comitè de Seguretat de Medicaments d'Ús Veterinari.»

Vuit. L'article 49 queda redactat en els termes següents:

«Article 49. *Modificacions especials.*

Tenen la consideració de modificacions especials les següents:

1. Modificacions urgents per raons de seguretat.

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

b) En cas que per motius de seguretat es faci necessària la modificació urgent de les condicions d'autorització d'un medicament, el titular ha de sol·licitar aquesta modificació a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, i acompanyar la documentació següent:

1r Informe sobre els riscos detectats que fan necessària la modificació.

2n Proposta de modificació de la fitxa tècnica i prospecte.

3r Proposta d'informació als professionals sanitaris.

4t Proposta d'actuacions complementàries, així com qualsevol altra informació que es consideri necessària per a l'aplicació efectiva de la modificació.

Si l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris no formula cap objecció dins del dia hàbil següent a la recepció de la informació, les modificacions urgents per raons de seguretat es consideren acceptades de manera provisional. El titular de l'autorització de comercialització ha de sol·licitar la modificació de la fitxa tècnica en un termini no superior als 15 dies naturals següents a partir de la data d'acceptació.

c) En cas que la modificació urgent per raons de seguretat la imposi l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, el titular està obligat a presentar una sol·licitud de modificació de manera immediata i en un termini no superior als 15 dies naturals següents a la recepció de la notificació de l'Agència.

d) En els dos supòsits anteriors, el termini i els termes de la informació als professionals sanitaris, així com l'aplicació efectiva de la modificació per part del titular, inclosos els canvis en el material de condicionament, s'han d'acordar amb l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

e) Quan es tracti de productes autoritzats pel procediment de reconeixement mutu o descentralitzat, s'han de tenir en compte els mecanismes d'harmonització que s'estableixin a aquest efecte a la Unió Europea a través de les directrius corresponents.

f) L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de comunicar les modificacions urgents per raons de seguretat a les autoritats sanitàries de les

comunitats autònomes, als professionals sanitaris i, si s'escau, als ciutadans, seguint els procediments que estableix la normativa sobre farmacovigilància.

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

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

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

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

Nou. S'afegeix un nou article 49 bis, amb la redacció següent:

«Article 49 bis. *Extensió de l'autorització de comercialització.*

L'extensió de l'autorització de comercialització s'ha d'avaluar seguint el procediment seguit per l'autorització de comercialització inicial a la qual fa referència.

A l'extensió de línia se li ha d'atorgar una nova autorització de comercialització, o bé s'ha d'incloure en l'autorització de comercialització esmentada.»

**Disposició addicional única.** *Modificació de les autoritzacions de comercialització de medicaments d'ús humà autoritzats amb anterioritat a l'1 de gener de 1998.*

Fins a l'entrada en vigor del reglament aplicable a les autoritzacions de comercialització que dicti la Comissió Europea, en compliment de la previsió que estableix l'apartat 4 de l'article 23 ter de la Directiva 2001/83/CE, el capítol VI del Reial decret 1345/2007, d'11 d'octubre, en la seva redacció anterior a la vigent, continua sent aplicable a les modificacions de les autoritzacions de comercialització dels medicaments d'ús humà autoritzats amb anterioritat a l'1 de gener de 1998, sempre que en aquesta data el medicament no es trobi autoritzat en un altre Estat membre.

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

Mitjançant aquest Reial decret s'incorpora a l'ordenament jurídic intern la Directiva 2009/53/CE del Parlament Europeu i del Consell, de 18 de juny de 2009, per la qual es modifiquen la Directiva 2001/82/CE i la Directiva 2001/83/CE, pel que fa a les variacions dels termes de les autoritzacions de comercialització de medicaments.

**Disposició final segona.** *Entrada en vigor.*

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

Madrid, 3 de setembre de 2010.

JUAN CARLOS R.

La vicepresidenta primera del Govern  
i ministra de la Presidència,

MARÍA TERESA FERNÁNDEZ DE LA VEGA SANZ