



Evolución de la calidad de los medicamentos fabricados industrialmente en España en base a las exigencias de la normativa del registro farmacéutico. Desde 1850 hasta la situación actual.

Maria Rosa Buhigas i Cardó

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

UNIVERSITAT DE BARCELONA

FACULTAT DE FARMÀCIA

DEPARTAMENT DE FARMÀCIA I TECNOLOGIA FARMACÈUTICA

Evolución de la calidad de los medicamentos fabricados industrialmente en España en base a las exigencias de la normativa del registro farmacéutico. Desde 1850 hasta la situación actual.

MARIA ROSA BUHIGAS i CARDÓ - 2012

RELACIÓN DE ANEXOS

	Punto	Pag.
Primera parte		
<i>Anexo I.1. -Relación de drogas RD 18 Abril-1860</i>	1.2.2	22
Segunda parte		
<i>Anexo II.1. -Libro Oficial 1956</i>	2.2.6	69
<i>Anexo II.2.- Registro año 1957</i>	2.2.6	70
<i>Anexo II.3-Cambio de excipientes año1964.</i>	2.2.10	83
<i>Anexo II.4.-Inscripción inicial 1960 y convalidaciones_.</i>	2.2.10	84
<i>Anexo II.5-Ejemplo de datos clínicos año 1963.</i>	2.2.12	90
<i>Anexo II.6.-Jornadas 1973calendario, miembros, comunicaciones</i>	2.2.24	108
<i>Anexo II.7.-Jornadas 1973 Relación de las conclusiones</i>	2.2.24	109
<i>Anexo II.8.-Jornadas1973 Aportación CNF</i>	2.2.24	112
<i>Anexo II.9.-1973 normas aclaratorias y modelos</i>	2.2.25	119
<i>Anexo II.10 normas y criterios del CNF - 1975</i>	2.2.28	124
<i>Anexo II.11 1977 Escrito CNF e clasificación para trámite de urgencia</i>	2.2.32	134
<i>Anexo II.12- 1977-Nota de la DGS a farmaindustria sobre deficiencias</i>	2.2.34	137
<i>Anexo II.13.- Autorización 1979 y boletines</i>	2.2.39	143
<i>Anexo II.14.- 1981 Jornadas (mesa 1)</i>	2.2.40	145
<i>Anexo II.15.- 1982 prototipo boletín de materia prima</i>	2.2.40	145
<i>Anexo II.16.- autorización 1984</i>	2.2.41	148
<i>Anexo II.17. modelo anexo V 1984</i>	2.2.45	150
<i>Anexo II.18 Ficha nº 1 TRAMIT 1987</i>	2.2.49	155
<i>Anexo II.19. 1991 Nuevo modelo 1(con anexo)</i>	2.2.42	160

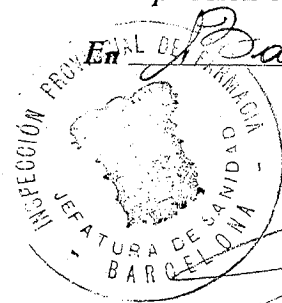
<i>Tercera parte</i>		
<i>Anexo III.1 Autorización según R.D.767/1993 (año 1998)</i>	3.2.2	192
<i>Anexo III.2 Circular Farmaindustria 87-92</i>	3,2.2	205
<i>Anexo III.3 Solicitud y autorización de modificación año 1994</i>	3.2.2	226
<i>Anexo III.4 Circular 17/93</i>	3.2.2	227
<i>Anexo III.5 Modelo de solicitud de revalidación quinquenal</i>	3.2.5	235
<i>Cuarta parte</i>		
<i>Anexo IV1 Orden SCO/3461/2003/anexoII</i>	4.2.12	276
<i>Anexo IV.2 Tabla de correspondencia</i>	4.2.12	282
<i>Anexo IV.3 Anexo circular 5/2004</i>	4.2.13	290
<i>Anexo IV.4 R.D. 1345/2007 anexoI</i>	4.2.15	298
<i>Anexo IV.5 solic_comercializacion-mayo08</i>	4.2.15	304
<i>Anexo IV.6 solic_variaciones-dic-2009</i>	4.2.18	311

MINISTERIO DE LA GOBERNACIÓN
DIRECCIÓN GENERAL DE SANIDAD
INSPECCIÓN GENERAL DE FARMACIA

INSPECCIÓN PROVINCIAL DE

Barcelona

Certifico: Que el presente libro se extiende para el Laboratorio Químico-Biológico Dr. L. Rajol Maruy que consta de sesenta folios numerados y sellados con el de esta Inspección Provincial.



En Barcelona a 2 de Febrero de 1956

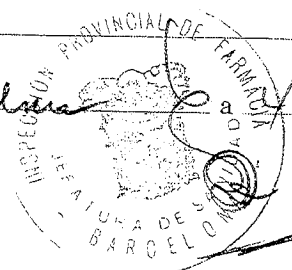
EL INSPECTOR PROVINCIAL DE FARMACIA,

[Handwritten signature]

DILIGENCIA DE VISITAS DE INSPECCIÓN

El Inspector Secretario Técnico de la Insp. Prov. Farmacia visita con esta fecha este Laboratorio y es hallado de
conforme

En Barcelona a 29 de enero de 1957

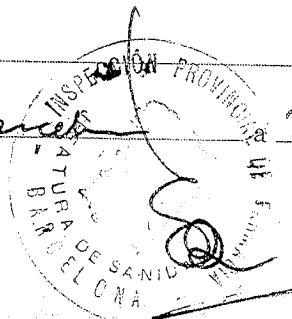


[Handwritten signature]

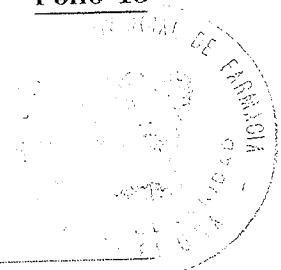
DILIGENCIA DE VISITAS DE INSPECCIÓN

El Inspector Secretario Técnico de la Insp. Farmacia visita con esta fecha este Laboratorio ante anual
reframentari

En Barcelona a 29 de Octubre de 1958



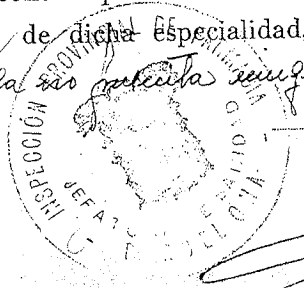
[Handwritten signature]



Especialidad Suero Feruginoso
 Núm. de registro 567 fecha de autorización 31 Suero 1920
 Forma farmacéutica Inyectables (caja 10 amp 1cc)
 Propiedad de Don Santiago Pagés Baruny
 Transferida por _____ fecha de la autorización _____
 Precio y fecha de fijación Ptas 18'25 en 17/4/1950
 Envase clínico y fecha de autorización _____ contenido _____ precio _____

COMPOSICION CUANTITATIVA INTEGRAL	Nucleinato sosa	0'02 mgr.
	Metilarsinato hierro	0'01 gr.
	Caocidilato sosa	0'05 "
	Glicerofosfato sosa	0'10 "
	Sulfato estromina	0'001 "
	Agua destilada c.s.	1cc.

El Inspector provincial de Farmacia hace constar que los datos arriba reseñados son ciertos y que el Laboratorio preparador cuenta con las instalaciones adecuadas para la elaboración de dicha especialidad, así como medios suficientes para el análisis de materias primas y productos terminados. *En unido a la fórmula se adjunta un documento que acredita ser la autorizada.*



Barcelona a 11 de Septiembre de 19 55



Especialidad Asmalicida

Núm. de registro L.N. 6383 fecha de autorización 6 Abril 1945

Forma farmacéutica Líquido (Frasco 15 c.c.)

Propiedad de Don Santiago Pagés Maruny

Transferida por _____ fecha de la autorización _____

Precio y fecha de fijación Ptas 25.70 en 2/1/51

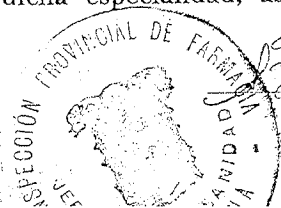
Envase clínico y fecha de autorización _____ contenido _____ precio _____

ANULADA

COMPOSICION CUANTITATIVA INTEGRAL

Solución hormonal estabilizada y estandarizada equivalente en tejido medular suprarrenal a 50 grs - Lóbulo posterior de la hipófisis a 75 U.F. - Efedrina doblada 10.5 grs. - P. amino-benzoldiethylamino etanol (Novocaina) 0.3 grs. Acido fenico 0.5 grs. - Cloruro sosa 0.9 - acido acetico 0.12 grs. - Agua destilada c. 100 cc.

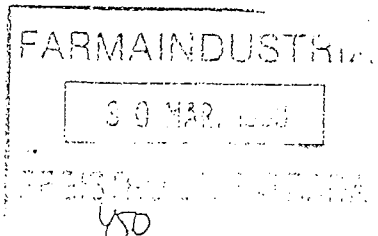
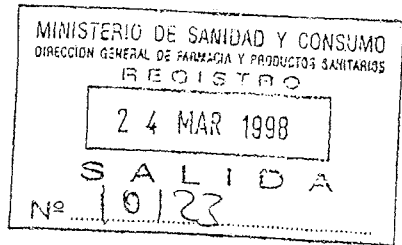
El Inspector provincial de Farmacia hace constar que los datos arriba reseñados son ciertos y que el Laboratorio preparador cuenta con las instalaciones adecuadas para la elaboración de dicha especialidad, así como medios suficientes para el análisis de materias primas y productos terminados.



Barcelona a 21 de Septiembre de 19 56



MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO
DIRECCION GENERAL DE FARMACIA Y PRODUCTOS SANITARIOS



CONT/1.2/JSS/PR

ASUNTO: Libros de Laboratorio

DESTINATARIO: Sr. Director General de
FARMAINDUSTRIA
Fray Juan Gil, 5
28002-MADRID

En varias ocasiones se han recibido consultas en esta Subdirección General de Control Farmacéutico respecto de la obligación de mantener y llevar el Libro Oficial de Laboratorios, en el que se hacen constar todas las incidencias técnicas y administrativas relacionadas con los Registros, cambios de nombre y de propietarios, cambios de fórmulas, transferencias, traslados, etc., establecido por Orden Ministerial de 31 de Octubre de 1.955 (B.O.E. 6.XI).

Teniendo en cuenta que la referida disposición ha sido derogada por la Ley 25/90, de 20 de Diciembre, Ley del Medicamento y disposiciones reglamentarias que la desarrollan y que las incidencias que en el mismo se reflejaban hoy se reseñan en los correspondientes documentos oficiales de autorización, no parece necesario el mantenimiento del referido Libro Oficial de Laboratorios, ni será exigido en las actuaciones inspectoras de las Inspecciones Farmacéuticas.

Madrid 17 de marzo de 1998

EL SUBDIRECTOR GENERAL DE
CONTROL FARMACÉUTICO



Ramón Palop Baixauli

~~XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX~~

Barcelona

21 Junio 07
163 394
id. id. id.

Barcelona

~~XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX~~

79

~~XXXXXXXXXXXX~~

38

630

LABORATORIO

AMICO BIOLOGICO Dr. ~~XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX~~

1 que suscribe

1.859

~~XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX~~

comprimidos

proprietario

preparador -----

Barcelona 21

Septiembre

57

[REDACTED]
Frasco de 30 comprimidos de 0.005 Gr.

Doctor. [REDACTED]

Doctor. [REDACTED]

Pesetas 29.35

	[REDACTED]	0.005	Gr.
Excipiente	(Lactosa	0.12	"
	(Estearato de magnesia	0.004	"
	(Fécula maníoc	0.04	"
	(Talco	0.02	"
	Excipiente c.s. para un comprimido		

2 - (██████████) (██████████ antitiroideo)

Frasco 50 comprimidos 5 mlg.

La introducción de la tiourea y del tiouracilo y sus compuestos en el tratamiento de los estados de hiperfunción tiroidea representó el primer avance positivo en la terapéutica de estas afecciones desde el descubrimiento de la acción del yodo, a menudo beneficiosa, pero siempre insegura. El principal escollo que impide la generalización del empleo de los mencionados fármacos es la gran frecuencia con que provocan reacciones tóxicas, variables desde simples dermatitis que carecen de trascendencia, hasta la agranulocitosis de brusco comienzo y curso casi, siempre mortal.

Las investigaciones encaminadas a encontrar productos de enérgica acción antitiroidea, perfecta tolerancia y mínima toxicidad se hallan, por tanto, perfectamente justificados. Los derivados sulfurados de la hidantoina, introducidos inicialmente en el tratamiento de la epilepsia por sus propiedades anticonvulsionantes, no han satisfecho todas las esperanzas que en un principio se pusieron en los mismos; sus efectos son tardos en manifestarse y con frecuencia producen reacciones tóxicas.

El 1-metil-2-mercaptoimidazol (██████████) representa una neta superación con respecto a las otras drogas. Su actividad es casi cien veces superior a la del tiouracilo, su tolerancia también resulta mejor y el peligro de las graves reacciones tóxicas queda muy alejado. (Stanley y Astwood; Mac Gavack).

Pero el último progreso en la misma dirección viene representado por los trabajos de Lawson, Rimington y Searle, los cuales, en 1951, sintetizaron el 1-metil-2-carbetoxi-mercaptoimidazol y demostraron clínica y experimentalmente su superioridad con respecto a los otros antitiroideos conocidos. Este producto es el que presentamos en España con el nombre de ██████████.

ACTIVIDAD TERAPEUTICA. Ya en los primeros ensayos, efectuados por Lawson y colaboradores, se demostró que el 1-metil-2-carbetoxi-mercaptoimidazol es un excelente fármaco para el tratamiento de los estados hiperfunción tiroidea. Los ensayos posteriores de Lawson y Barry, Poate, McGregor

y Miller, Doniach, Bartels y MacGavack y colaboradores, comprenden la experiencia de un total de varios centenares de casos tratados con este producto con resultados uniformemente favorables y sin ninguna reacción tóxica. Todos los investigadores citados concuerdan en afirmar que el 1-metil-2-carbetoximercaptoimidazol (██████████) es superior, en cuanto a actividad terapéutica y tolerancia, al 1-metil-2-mercaptoimidazol (██████████).).

COMPROBACION: Triturase dos comprimidos y tratense con alcohol en caliente:

Filtrese en frío tratase la solución alcohólica con sol. 10/N. de yodo.

Primeramente da una precipitación color naranja que se disuelve rápidamente, luego un precipitado color naranja oscuro que continuando con la adición de yodo pasa al marrón.

Se presenta esta especialidad para su venta en cajas de 1 Fr. de 50 comprimidos de 0.005 Gr.

Barcelona 21 Septiembre 1.957



INSPECCION GENERAL DE FARMACIA

El importe de este impreso se destina a la Mutualidad de Funcionarios de Sanidad

1,00 pta

DIRECCION GENERAL DE SANIDAD

Nº 256948

ESTUDIO ECONOMICO que presenta el Laboratorio ~~Dr. S. Rojas M...~~ núm. ~~...~~, de registro de acuerdo con lo dispuesto por Ordenes de 11 de enero de 1945 y 10 de mayo de 1948, sobre la especialidad denominada ~~...~~ fr. de 50 comp. de 0,005 gr. para fijar su precio de venta al público.

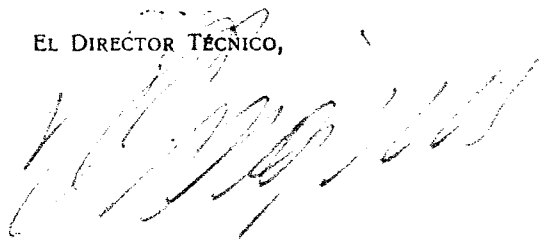
Para un ejemplar:

VALOR DE LAS MATERIAS PRIMAS (PRODUCTOS)	CANTIDAD	VALOR DE LA UNI- DAD COMERCIAL	VALOR DE LO EMPLEADO
2- ...	0.25 gr.	a Pts. 20 gr.	5.00
(Lactosa	6.-- "	" 36 kgr.	0,25
(Estearato de magnesia	0.20 "	" 55 "	0.01
Excipiente (Fécula de manioc	2.-- "	" 12 "	0.02
(Talco	1.-- "	" 4 "	0.004
Importe de envases de caja cartón			1.85
> > de frasco			1.75
> prospectos y etiquetas			0.55
> de tapon polietileno y papel celofana			0,60
SUMA DE ESTA 1.ª PARTIDA.....		10	Pesetas 03 Cts.
2.ª Valor de la mano de obra.....		1	Pesetas 15 Cts.
3.ª Gastos generales: (Contribución, gas, electricidad, alquileres, representantes, etc.)			
SUMA DE ESTA 3.ª PARTIDA.....		3	Pesetas 70 Cts.
4.ª Valor de la vigilancia, etc.....		0	Pesetas 85 Cts.
SUMA TOTAL DE ESTAS CUATRO PARTIDAS.....		15	Pesetas 73 Cts.

5. ^a Beneficio profesional (15 %)	2	Pesetas 35 Cts.
SUMA de este 15 % y de las cuatro primeras partidas (precio en laboratorio) = (P. L.)		
	18	Pesetas 08 Cts.
6. ^a Margen de utilidad a percibir por el almacenista (12 %)	2	Pesetas 46 Cts.
(Se obtiene multiplicando la suma (P. L.) por 100 y dividiendo el producto por 88 = (P. A.) La diferencia entre esta cifra (P. A.) y la suma (P. L.) es este margen de utilidad.		
(P. A.) es el precio de venta en almacén	20	Pesetas 54 Cts.
7. ^a Margen de utilidad a percibir por el Farmacéutico (30 %)	8	Pesetas 80 Cts.
(Se obtiene multiplicando (P. A.) por 100 y dividiendo el producto por 70 = (P. P.) La diferencia entre esta cifra (P. P.) y (P. A.) es este margen de utilidad.		
(P. P.) = Precio de venta al público	29	Pesetas 35 Cts.

Precio actual: 29 Pesetas 35 Cts.

EL DIRECTOR TÉCNICO,




Ejemplo:

Sea el precio de coste en el laboratorio, incluido el 15 % de beneficio profesional (P. L.)..... 9,28 pesetas.

$$9,28 \times 100 = 928$$

$$928 : 88 = 10,54$$

Precio de venta del almacén a la farmacia (P. A.)..... 10,54 pesetas.

$$10,54 \times 100 = 1054$$

$$1054 : 70 = 15,05$$

Precio de venta al público (P. P.)..... 15,05 pesetas.

07 1950
28 1951
17 1952

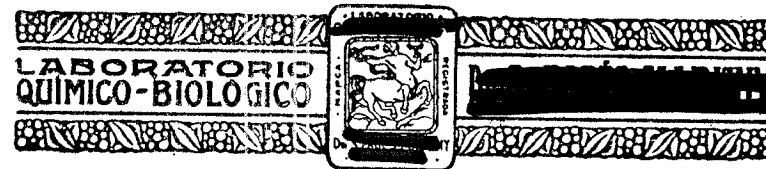
DEPARTAMENTO DE ECONOMÍA Y FINANZAS
SECRETARÍA DE ECONOMÍA Y FINANZAS
DIRECCIÓN GENERAL DE ECONOMÍA Y FINANZAS

BIBLIOGRAFIA

- BARTELS: *J. Clin. Endocrinol & Met.*, 13:1305, 1953.
DONIACH: *Lancet*, 1:881, 1953.
FRASER, GARROD, HANNO y JADRESSIC: *J. Clin. Endocrinol & Met.*, 14:1230, 1954.
GREENE y MORGAN: *J. Clin. Endocrinol & Met.*, 16:391, 1956.
LAWSON y BARRY: *Lancet*, 2:621, 1951.
LAWSON, RIMINGTON y SEARLE: *Lancet*, 2:621, 1951.
McGAVACK: *The Thyroid*, Mosby and Co. St. Louis, 1951.
McGREGOR y MILLER: *Lancet*, 1:881, 1953.
McGAVACK, CHEVALLEY, RECKENDORF y HAAR: *J. Clin. Endocrinol & Met.*, 16:887, 1956.
STANLEY y ASTWOOD: *Endocrinology*, 44:588, 1949.
PITNEY y FRASER: *J. Endocrinol*, 9:224, 1953.
POATE: *Lancet*, 1:879, 1953.
LAWSON, RIMINGTON y SEARLE: *Lancet*, 2:621, 1951.



10-57



Barcelona - T. 165 - 22 15 46



2 - CARBETOXYMETIMAZOL

Frasco 50 comprimidos de 5 mgs.

Teniendo en cuenta el uso prolongado que de los preparados antitiroideos necesitan generalmente los enfermos, se ha hecho necesario poder alternarlos con otros que no presenten las mismas características de intolerancia y que al propio tiempo mantengan un eficaz poder antitiroideo. Por dicha causa, se ha preparado esta especialidad que teniendo una eficacia comparable con el 1-Metil-2-Mercaptoimidazol difiere en sus efectos secundarios, los cuales a dosis terapéuticas, rarisísimamente, se presentan.

En efecto, el 2-Carbetoxyetimazol, constituye el fármaco electivo en todas las formas de tirotoxicosis (enfermedad, de Graves-Basedow, hipertiroidismo simple, adenoma tóxico, etc.). Su dosificación y forma de empleo deberán ser fijados por el médico, atendiendo a la intensidad del hipertiroidismo, elevación del metabolismo basal y posibilidades de indicación quirúrgica que puedan existir. Como norma general se aconseja el siguiente esquema terapéutico.

HIPERTIROIDISMOS NO TRIBUTARIOS DE LA TIPOIDEOTOMIA, Se comenzará administrando diariamente de 10 a 20 mg. (de 2 a 4 comprimidos) distribuidos en el curso de las 24 horas. En casos de tirototoxicosis severa o refractarios al tratamiento, puede comenzarse dando 30-40 mg. (6 a 8 comprimidos al día). Tan pronto como el metabolismo basal comience a descender se procederá a la paulatina disminución de las dosis hasta llegar a una de sostenimiento que impida la recidiva del hipertiroidismo. Esta dosis de sostenimiento suele ser de 1 a 5 mg. diarios, es decir, de una cuarta parte a 1 comprimido diario.

La respuesta a la medicación antitiroidea algunas veces se retrasa, particularmente en los enfermos que previamente han sido tratados con yodo. Por tal motivo aconsejamos no aumentar la dosis inicial que se considere indicada a cada caso sin que haya transcurrido tres o cuatro semanas de tratamiento.

TRATAMIENTO PREOPERATORIO; Se comienza con 15 a 20 mg. (3 a 4 comprimidos diarios), manteniendo igual dosis hasta lograr la normalización del metabolismo basal.

Para mejor orientación terapéutica, téngase en cuenta que los enfermos en tratamiento con **NEO-TOMIZOL**, pueden someterse al tratamiento del **NEO-TOMIZOL** si las circunstancias así lo aconsejan y teniendo en cuenta que cinco comprimidos de **NEO-TOMIZOL**, o sea 10 mgs., equivale a dos comprimidos de **NEO-TOMIZOL** (10 mgs.).

Dosis niños: La mitad o la cuarta parte de las dosis indicadas.

EFFECTOS SECUNDARIOS; La toxicidad del **NEO-TOMIZOL** es escasísima y con su administración, incluso a dosis altas y durante períodos de tiempo prolongados, apenas son de temer accidentes desagradables. En pacientes muy sensibles, pueden aparecer algunos fenómenos de intolerancia, tales como náuseas, eritemas, leucopenia, etc., los cuales, si bien nunca revisten gravedad, pueden obligar a suspender el tratamiento, pero en cuanto a la pancitopenia secundaria, puede considerarse totalmente alejada con el empleo de **NEO-TOMIZOL**.

La administración persistente y no vigilada de **NEO-TOMIZOL** puede producir una inhibición tan intensa de la actividad funcional del tiroidea que ocasione un estado de hipotiroidismo y aun de franco Mixxedema.

Suprimiendo la administración del medicamento se obtiene la pronta regresión del hipotiroidismo.

ACTIVIDAD COMPARADA EXPERIMENTAL Y CLINICA DE LOS DIFERENTES ANTITIROIDEOS

Según; T. H. McGavack: The Thyroid. The C. V. Mosby Co. St. Louis, 1951

MEDICAMENTOS ENSAYADOS	En la rata	En el hombre	
	Peso del tiroidea y captación de radioyodo	Captación de radioyodo	Efecto en el hipertiroidismo
Acido para aminobenzéico	0'01	—	0'25
Ticurea	0'01	1'0	0'3
2-Aminotiazol	0'01	2'5	1'0
2-Tiohidantoina	0'40	2'5	—
2-Tiouracilo	1'0	1'0	1'0
Tiobarbital	1'7	2'0	2'0
6-Metil-2 tiouracilo	1'0	2'0	2'0
6-N propil-2-tiouracilo	11'0	0'8	2'0
6 Etil-2 tiouracilo	8'0	1'0	3'0
2-Mercaptoimidazol	2'0	10'0	5'0
1-Metil-2-Mercaptoimidazol ()	2'0	100'0	50'0
2-Carboxymetazol () (1)	2'0	100'0	50'0

(1) Este producto no había sido aún creado en la fecha de la publicación de este cuadro comparativo, pero las experiencias realizadas con e mismo, dan las cifras indicadas.

17 JUL 1964

ILMO. SR.:

Don JORGE FERRER BATLLES, Licenciado en Farmacia, como Director Técnico de los LABORATORIOS FERRER, S.L., inscritos en esa Dirección General de Sanidad al número 2.515, con domicilio en Barcelona, a V.I. con todo respecto

E X P O N E :

Que está autorizado para elaborar y vender la especialidad farmacéutica denominada PSICO-SOMA, grageas, en frascos de 30 grageas, E.N. 30.988.

Que la fórmula autorizada de esta especialidad es la siguiente, por gragea:

Bromhidrato del glutamato de magnesio	0,15 g.
Carbonato de magnesio	0,24 "
Estearina	0,0069"
Talco	0,02 "
Goma arábiga	0,03 "
Azúcar coloreado	0,1831"

Que acogiéndose a lo que dispone el artículo cuarenta y tres.- Uno.- a) del Decreto 10 de agosto de 1.963 desea se autorice modificar el excipiente de esta especialidad, cuya fórmula quedaría como sigue:

Bromhidrato del glutamato de magnesio	0,15 g.
Carbonato de magnesio	0,10 "
Estearina	0,005 "
Aerosil sin prensar	0,009 "
Meyenita (Bentonitas)	0,071 "
Goma arábiga	0,02 "
Talco	0,02 "
Azúcar coloreado	0,17 "

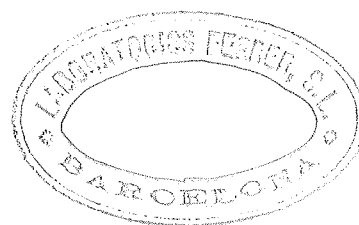
Por todo lo expuesto a V.I. respetuosamente

S U P L I C A :

Se digna tenga a bien instruir para que se acceda a mi petición de cambio de excipiente de la especialidad farmacéutica PSICO-SOMA, grageas, E.N. 30.988.

Es gracia que no duda alcanzar de V.I. cuya vida guarde Dios muchos años.

BARCELONA, 15 de Julio de 1.964.



A handwritten signature in dark ink, appearing to be 'J. Ferrer' or similar, written over the right side of the stamp.

Fecha Madrid, 21 diciembre 1.964

N/Referencia

31 - LL

S/Referencia

Asunto: Se autorizan los nuevos excipientes solicitados, de las especialidades que se citan al dorso.

Destinatario

Sr. Director Técnico del
Lab. Ferrer, S.L.

Avda. de Icaria, 106

BARCELONA

R. 28 DIC 1964

C.

DAD
ACIA

ERAL

A

En relación con lo solicitado por ese Laboratorio, en la que pide cambio de excipiente, en las especialidades que se relacionan al dorso, he de manifestarle: Que examinados dichos excipientes y dada la conformidad por el Centro Técnico de Farmacobiología, ha tenido a bien autorizarlos este Alto Centro directivo, siempre que no sean modificados en ningún caso, los principios activos de las mismas.

Dios guarde a V. muchos años
EL SUBDIRECTOR GENERAL DE FARMACIA



NUMEROS

NOMBRES

E.N. 30.988.- PSICO SOMA, graheas
 " 38.664.- SUBITAL ANTIBIOTICO niños, sup.
 " 32.301.- WUERCETOL HEMOSTATICO, iny.

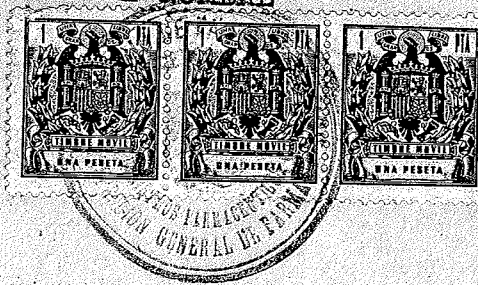
FORMA BRUNO 1934 10/10 1934

MLR



MINISTERIO DE LA GOBERNACIÓN
DIRECCIÓN GENERAL DE SANIDAD
INSPECCIÓN GENERAL DE FARMACIA
SECCIÓN DE
REGISTROS FARMACÉUTICOS

CAMBIO DE NOMBRE



[Handwritten signature]
D.

EL

DIRECTOR GENERAL DE SANIDAD

Haciendo uso de las atribuciones que me están conferidas y en cumplimiento de lo dispuesto en la Base XVI de la ley de Sanidad, de acuerdo asimismo con los demás trámites reglamentarios:

AUTORIZO la preparación y venta de la especialidad **QUERCETOL K**
a nombre de **D. M. y F. Ferrer y**
Cia. Ltda., que figura inscrita en el registro corres-
pondiente con el n.º **E.N. 35.040** el día **9-12-60** en forma
de **comprimidos** el precio de **39,40 ptas.**
cuya venta será **con receta**.

Madrid, **9** de **Diciembre** de **1960**



[Handwritten signature]

DILI

TIMBRES NO INCLUIDOS
EN EL PRECIO FIJADO.



MINISTERIO DE LA GOBERNACION
DIRECCION GENERAL DE SANIDAD
SUBDIRECCION GENERAL DE FARMACIA

Nº 4595

CONVALIDACIONES

Mes de Diciembre de 19 65

Ejemplar para el INTERESADO

Sr. D.

Jorge Ferrer Batlles Director Técnico del
Laboratorio Ferrer, S.L., N.º 2515
sito en Barcelona Av. de Icaria, 106

Por orden del Ilmo. Sr. Director General de Sanidad, le ha sido **CONVALIDADA** la presente especialidad por un período de **cinco años** a partir del mes de la fecha.

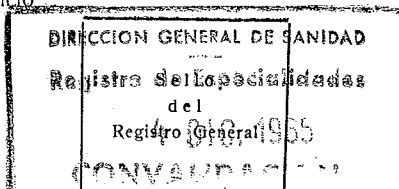
Sr. Director Técnico del Laboratorio Ferrer, S.L.

N.º de Registro	NOMBRE DE LA ESPECIALIDAD	Fecha Inscripción
<u>E.N. 35040</u>	<u>QUERCETOL K</u>	<u>diciembre 65</u>

FORMA FARMACEUTICA comprimidos NACIONALIDAD española

IMPORTE DE TASAS 500 PTAS.

EL FUNCIONARIO
ENCARGADO DEL SERVICIO



Precio de este ejemplar: **5 ptas.** para la Mutualidad de Funcionarios de la D. G. de Sanidad



MINISTERIO DE LA GOBERNACION
DIRECCION GENERAL DE SANIDAD
SUBDIRECCION GENERAL DE FARMACIA

Nº 23474

CONVALIDACIONES

Mes de **DICIEMBRE** de 19 **70**

Ejemplar para el INTERESADO

Sr. D.

Jorge Ferrer Batllés Director Técnico del
Laboratorio **FERRER, S.L.**, N.º 2.515
sito en **BARCELONA**

Por orden del Ilmo. Sr. Director General de Sanidad, le ha sido **CONVALIDADA** la presente especialidad por un período de **cinco años** a partir del mes de la fecha.

Sr. Director Técnico del Laboratorio **FERRER, S.L.**

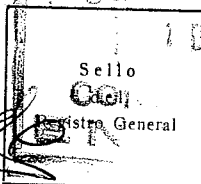
N.º de Registro	NOMBRE DE LA ESPECIALIDAD	Fecha Inscripción
E.N. 35.040	QUERCETOL K	Dic. 1960

FORMA FARMACEUTICA **comprimidos** NACIONALIDAD **española**

IMPORTE DE TASAS: **500** PTAS

EL FUNCIONARIO
ENCARGADO DEL SERVICIO,

[Firma manuscrita]



Precio de este ejemplar: **5 ptas.** para la Mutualidad de Funcionarios de la D. G. de Sanidad.



MINISTERIO DE LA GOBERNACION
DIRECCION GENERAL DE SANIDAD
SUBDIRECCION GENERAL DE SANIDAD

Nº 43900

CONVALIDACIONES

Mes de DICIEMBRE de 1975

Ejemplar para el INTERESADO

Sr. D.

FRANCISCO TAXONERA ROCA Director Técnico del
Laboratorio FERRER INTERNACIONAL, S.A., N.º 2.515
sito en Barcelona

Por orden del Ilmo. Sr. Director General de Sanidad, le ha sido **CONVALIDADA** la presente especialidad por un periodo de **CINCO AÑOS** a partir del mes de la fecha.

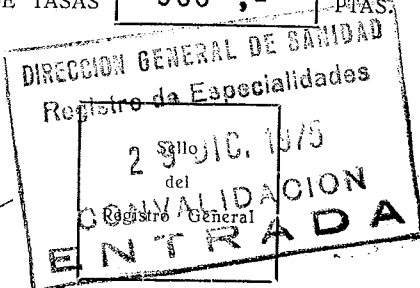
Sr. Director Técnico del Laboratorio

N.º de Registro	NOMBRE DE LA ESPECIALIDAD	Fecha Inscripción
35.040	QUERCETOL K	Dic. 1960

FORMA FARMACEUTICA comprimidos NACIONALIDAD española

IMPORTE DE TASAS 500 , - PTAS.

EL FUNCIONARIO
ENCARGADO DEL SERVICIO,



Precio de este ejemplar: 10 ptas. para la Mutualidad de Funcionarios de la D. G. de Sanidad.



CONVALIDACIONES

Mes de Diciembre de 19 1980

Ejemplar para el INTERESADO

MINISTERIO DE SANIDAD Y SEGURIDAD SOCIAL
DIRECCION GENERAL DE ORDENACION FARMACEUTICA
Subdirección General de Establecimientos y Asistencia Farmacéutica
Servicio de Ordenación de Laboratorios, Especialidades,
Productos Farmacéuticos y Estupefacientes

Nº 57714

Sr. D.

..... Director Técnico del
Laboratorio, N.º,
sito en

Por orden del Ilmo. Sr. Director General de Ordenación Farmacéutica, le ha sido **CONVALIDADA** la presente especialidad por un periodo de **CINCO AÑOS** a partir del mes de la fecha.

Sr. Director Técnico del Laboratorio

N.º de Registro	NOMBRE DE LA ESPECIALIDAD	Fecha Inscripción
	I	

FORMA FARMACEUTICA NACIONALIDAD

IMPORTE DE TASAS PTAS.

EL FUNCIONARIO ENCARGADO DEL SERVICIO

MINISTERIO DE SANIDAD Y SEGURIDAD SOCIAL
DIRECCION GENERAL DE ORDENACION FARMACEUTICA
REGISTRO DE ESPECIALIDADES

Sello
11 DIC 1980
del

Registro General
CONVALIDACION
ENTRADA

Precio de este ejemplar: 10 ptas, para la Mutualidad de Funcionarios de Sanidad.



CONVALIDACIONES

Mes de Diciembre de 1985

Ejemplar para el INTERESADO

MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO
DIRECCION GENERAL DE FARMACIA Y MEDICAMENTOS

Subdirección General de Establecimientos y Asistencia Farmacéutica

Servicio de Ordenación de Laboratorios, Especialidades,
Productos Farmacéuticos y Estupefacientes

001222

Sr. D.
F. TAXONERA ROCA, Director Técnico del
Laboratorio Ferrer Internacional, S.A., N.º 2.515,
sito en Barcelona

Por orden del Ilmo. Sr. Director General de Farmacia y
Medicamentos, le ha sido **CONVALIDADA** la presente especiali-
dad por un período de **CINCO AÑOS** a partir del mes de la fecha.

Sr. Director Técnico del Laboratorio

N.º Registro	NOMBRE DE LA ESPECIALIDAD	Fecha Inscripción
EN.35.040	QUERCETOL K	9-12-60

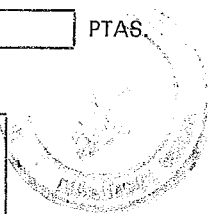
FORMA FARMACEUTICA comprimidos NACIONALIDAD española

IMPORTE DE TASAS PTAS.

ENCARGADO DEL SERVICIO,
R. I. ...

Director Sanitario
Seño
del
Registro General

124





MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO
**DIRECCION GENERAL DE FARMACIA
 Y PRODUCTOS SANITARIOS**

Subdirección General de Establecimientos y Asistencia Farmacéutica

Servicio de Ordenación de Laboratorios, Especialidades,
 Productos Farmacéuticos y Estupefacientes

CONVALIDACIONES

Mes de Diciembre de 1990.

Ejemplar para la SECCION

A-08578

Sr. D.

Dr. F. Taxonera Roca, Director Técnico del
 Laboratorio Ferrer Internacional, S.A., Nº 2.515,
 sito en Barcelona,

a V. I., con el debido respeto,

EXPONE: que el Laboratorio que representa tiene registrada la
 especialidad que abajo se indica, y en cumplimiento de lo dis-
 puesto en el Decreto 1295/1965, de 6 de mayo,

SUPLICA: que dicha especialidad le sea convalidada por otro
 período de **CINCO AÑOS** a partir del mes de la fecha.

Ilmo. Sr. Director General de Farmacia y Productos Sanitarios

Nº Registro	NOMBRE DE LA ESPECIALIDAD	Fecha Inscripción
EN.35.040	QUERCETOL K	9-12-60

FORMA FARMACEUTICA comprimidos NACIONALIDAD española

IMPORTE DE TASAS PTAS.

EL JEFE DE CAJA

EL INTERESADO
 (firma y sello)

Sello
 del
 Registro General



TRATAMIENTO DEL ULCUS GASTRO-DUODENAL CON TERPALATE

Dr; R.P. Alcalde González

Hospital de la Cruz Roja, Hospitalet de Llobregat.

TRATAMIENTO DEL ULCUS GASTRO-DUODENAL CON TERPALATE

INTRODUCCION

De una serie de 80 enfermos ulcerosos, hemos comprobado que 34 pacientes acudían por primera vez para ser sometidos a tratamiento médico, a pesar de presentar todos ellos una historia ulcerosa típica desde hacía, por lo menos, un año. En todos estos casos, los períodos de brote ulceroso y de ausencia de molestias se sucedían ininterrumpidamente a pesar de no someterse a ningún tratamiento médico.

Cuando pretendamos enjuiciar el efecto terapéutico de cualquier medicamento anti-ulceroso, hay que tener en cuenta que la úlcera gastro-duodenal, en fase de brote agudo, tiende generalmente a la cicatrización espontánea como fenómeno biológico natural propio de la marcha evolutiva de la enfermedad ulcerosa.

Este hecho explica la gran cantidad de tratamientos preconizados hasta el momento y, al mismo tiempo, nos permite comprender las observaciones descritas por Backman y colaboradores, quienes hacen un estudio de los efectos de los placebos en el tratamiento del úlcus gastro-duodenal y de otros desórdenes digestivos.

TRATAMIENTO CON TERPALATE

Basándonos en los conceptos antes mencionados, hemos procurado comprobar el efecto terapéutico del TERPALATE solamente en los pacientes que presentaban nicho visible, lo cual nos confirmaba que estaban en pleno brote de actividad.

De una serie de 30 pacientes tratados, sólo exponemos el resultado que obtuvimos en 23 casos que hemos seguido meticulosamente desde el primer día de tratamiento.

A todos estos 23 pacientes se les había instituido, en brotes anteriores, el siguiente tratamiento: régimen, bismuto-alcalinos y sedantes con frenadores vagales. Estos pacientes los dividiremos en dos grandes grupos: Grupo A.- Pacientes que respondieron rápidamente a este tratamiento en brotes anteriores. Grupo B.- Pacientes que en brotes anteriores el mencionado tratamiento daba resultados tardíamente, no encontrándose totalmente libres de molestias hasta pasado un mes aproximadamente.

GRUPO A

De los 15 pacientes (5 gástricos y 10 duodenales) tratados con TERPALATE, se obtuvieron resultados satisfactorios en 12 casos a los cinco días de tratamiento. El resto de los pacientes mejoraron al asociárseles un tratamiento con bismuto-alcalinos.

En uno de los casos de ulcus gástrico, el resultado fué espectacular, ya que a los dos meses de tratamiento a base de TERPALATE y régimen exclusivamente, desapareció el nicho.

GRUPO B

Este grupo está formado por 8 pacientes que, basándose en el diagnóstico se clasificaron en los siguientes grupos.

- 1.- Dos pacientes con ulcus en boca anastomótica. Uno fué tratado solamente con TERPALATE obteniendo una manifiesta mejoría después de la primera semana de tratamiento. El otro paciente fué tratado con TERPALATE y bismuto, asociándosele al mismo tiempo, tranquilizantes. Su mejoría fué espectacular ya que desde el segundo día de tratamiento, el enfermo se encontró libre de molestias.
- 2.- Un caso de ulcus gástrico doble. El efecto del TERPALATE fué mediocre, por lo que a los 5 días, le asociamos al TERPALATE, una medicación bismuto-alcalina, notando a continuación una gran mejoría.
- 3.- Tres casos de ulcus duodenal se trataron con TERPALATE. Observamos dos casos con buen resultado. Al otro se le tuvo que asociar una medicación bismuto-alcalina. Uno de estos dos casos que se trataron solamente con TERPALATE presentaba un ulcus asociado a una estenosis flogótica-espástica localizada en la región medibulbar. El paciente con un tratamiento a base de TERPALATE, reposo y alimentación pasada por batidora, experimentó a los 13 días una mejora espectacular de sus lesiones.
- 4.- Un caso de ulcus de localización plórica, cuyo resultado fué muy satisfactorio al ser tratado únicamente con TERPALATE.
- 5.- Un caso de ulcus doble gastro-duodenal. A los cinco días de tratamiento con TERPALATE las gastralgias, aunque disminuyeron en intensidad, molestaban aún bastante al enfermo, por lo que se le asoció un tratamiento con bismuto-alcalinos, experimentando rápidamente una gran mejoría.

CONCLUSIONES

Consideramos que los resultados obtenidos en el tratamiento con el preparado TERPALATE han sido, en general, satisfactorios.

En la serie de pacientes del grupo B, algunos de ellos tratados por nosotros desde más de 10 años, hemos podido comprobar que las molestias ulcerosas desaparecían más rápidamente que en anteriores tratamientos y, en algunos casos, como el descrito bajo el número 4, la mejoría ha sido tan espectacular, que el enfermo sólo teme que no le podamos seguir proporcionándole el medicamento.

Hay que tener presente que a los pacientes sometidos a tratamiento con TERPALATE, se les mandaba hacer además, el siguiente régimen:

Se les permitía comer de todo excepto fritos y sefritos, picantes, salados, embutidos y conservas. Este régimen lo tenían que dividir en 5 comidas (por la mañana, media mañana, mediodía, media tarde y noche).

Aparte, se les mandaba la toma de un vaso de leche a medianoche.

La posología de TERPALATE era de 1 a 2 comprimidos después de cada comida y uno con el vaso de leche.

FARMACOLOGIA DE LA ESPECIALIDAD TERPALATE

- 1.- TOXICIDAD AGUDA.
- 2.- TOXICIDAD CRONICA.
- 3.- HISTOPATOLOGIA.

FARMACOLOGIA DE LA ESPECIALIDAD TERPALATE

La toxicidad de la especialidad TERPALATE se ha determinado por vía oral.

La administración se hace por medio de sonda, con el producto suspendido en una solución de carboximetil-celulosa, Volumen máximo: 2 cc. Animal de experimentación: rata (peso aprox. 70 grs.).

TOXICIDAD AGUDA

Se han llegado a dar hasta 5,7 grs. por Kg. sin observarse ninguna mortalidad ni trastorno alguno aparente. Mayor dosis no es posible por imposibilidad de hacerse la suspensión en condiciones de pasar por la sonda.

Para aumentar la dosis, recurrimos a repetirla cada tres horas. Se hizo así durante dos días, recibiendo los animales una dosis total de 46 grs. por Kg. No se observó ninguna mortalidad inmediata ni tardía, ni ninguna alteración.

Debido a la ausencia de toxicidad a estas dosis relativamente altas, no ha podido ser determinada la DL₅₀.

TOXICIDAD CRONICA

A dos lotes de ratas de unos 70 grs. de peso (10 animales cada uno) se les administró, al primero 520 mgrs./Kg. de TERPALATE suspendido en carboximetil-celulosa y al segundo el mismo volumen de la solución de excipiente solo.

Se les mantuvo con esta dosis diaria durante 60 días.

Las curvas ponderales y de crecimiento fueron equiparables en ambos lotes. Asimismo, no se observó ninguna anomalía en el comportamiento de los animales del lote tratado en comparación con el de control.

Al término de la prueba, se sacrificaron los animales. En la necropsia, no se observó ninguna anomalía macroscópica. La mucosa gástrica apareció en todos los animales completamente normal.

Seguidamente se procedió al estudio histológico de los siguientes órganos: corazón, riñón, bazo, hígado, pulmón y suprarrenales.

ESTUDIO HISTOLOGICO

Se eligieron al azar cinco ratas del lote de diez que fué sometido a la administración crónica de TERPALATE durante sesenta días, a razón de 520 mgrs./Kg.

RESULTADOS

Los órganos examinados fueron: corazón, riñón, pulmón, páncreas, bazo, hígado y suprarrenales.

No se encontró ningún dato patológico digno de tenerse en cuenta. La estructura de los tejidos examinados fué absolutamente normal.

DETALLE

Animal G 3

Corazón normal. Riñón normal. Pulmón normal. Suprarrenal normal.
Hígado normal.

Animal G 2

Corazón normal. Riñón normal. Pulmón normal. Suprarrenal normal.
Hígado normal.

Animal G 7

Corazón normal. Riñón normal. Pulmón normal. Suprarrenal normal.
Hígado normal.

Animal G 1

Corazón normal. Riñón normal. Pulmón normal. Suprarrenal normal.
Hígado normal.

Animal G 10

Corazón normal. Riñón normal. Pulmón normal. Suprarrenal normal.
Hígado normal.

DIRECCION GENERAL DE SANIDAD

SECCION DE REGISTROS FARMACEUTICOS

MEMORIA FARMACOLOGICA

MÓVIL
DE
0,50 CTS.

Nº 1182

ESPECIALIDADES

NOMBRE DE LA ESPECIALIDAD TERPALATE

Número provisional de registro (*)

Nacional o extranjera nacional

Laboratorio preparador Laboratorio M. y F. Ferrer y Cía. Ltda.

Domicilio del Laboratorio Avenida Icaria, 106 - Barcelona

Director técnico o Farmacéutico garante Jorge Ferrer Batlles

Componentes sometidos a restricción ninguno

Debe ser dispensada libremente, con receta o con receta oficial de estupefacientes (*)

FORMULA DE LA ESPECIALIDAD:

Por comprimido:

a) PRINCIPIOS ACTIVOS:	CANTIDADES:
Beta-glicirretato de aluminio (1)	50 mg.
Attapulgite activado	150 mg.
Citrato sódico	220 mg.
Hidróxido de aluminio	300 mg.
Oxido de magnesio hidratado	240 mg.

(1) Síntesis química del mismo Laboratorio, con el número 296.176 (6-II-64) de aplicación de patente de invención.

b) EXCIPIENTES:	CANTIDADES:
Bicarbonato sódico (*)	210 mg.
Acido tartárico (**)	112 mg.
Almidón	387 mg.
Benzoato sódico	71 mg.

(*) (**) incluidos en la fórmula como excipientes para favorecer la

FORMA FARMACEUTICA comprimidos

Formatos de presentación frasco con 15 comprimidos

Clave del lote de fabricación Tc-número. Las iniciales indican la marca (T mayúscula = TERPALATE) y la forma farmacéutica (c minúscula=comprimidos).- Los números reflejan la fecha de fabricación del lote en cuestión (por orden: día, mes, y año. Así, por ejemplo, Tc-60164 significa el lote de

NOTAS.—En la relación cuantitativa de los componentes que constituyen la fórmula se atenderán a las siguientes normas:

- 1) En tabletas, comprimidos, grageas, pastillas, perlas, supositorios, óvulos, cápsulas, etc., se expresará el contenido por unidad. En los apósitos y similares exprésese por centímetro cuadrado.
- 2) En jarabes, emulsiones, polvos, granulados, pomadas, etc., será la expresión centesimal en peso. En soluciones, suspensiones y elixires, la centesimal en peso/volumen.
- 3) En soluciones inyectables, por ampolla o vial.
- 4) Extiéndanse por duplicado todos los ejemplares de esta memoria.

TERPALATE comprimidos correspondiente al día 6 de Enero de 1.964) y que queda controlado en el Diario de fabricación del Laboratorio.

JUSTIFICACION FARMACOLOGICA DE LA ESPECIALIDAD

(Pueden aportarse gráficas, fotocopias, publicaciones, etc.)

Desde la introducción del extracto de regaliz (Revers) en el tratamiento de las úlceras gastro-duodenales, son numerosísimos los trabajos publicados para determinar su modo de acción y el de las distintas fracciones componentes.

A diferencia de los antiácidos y neutralizantes que actúan modificando la calidad y cantidad de jugo gástrico, el extracto de regaliz ejerce su acción sobre la pared del estómago.

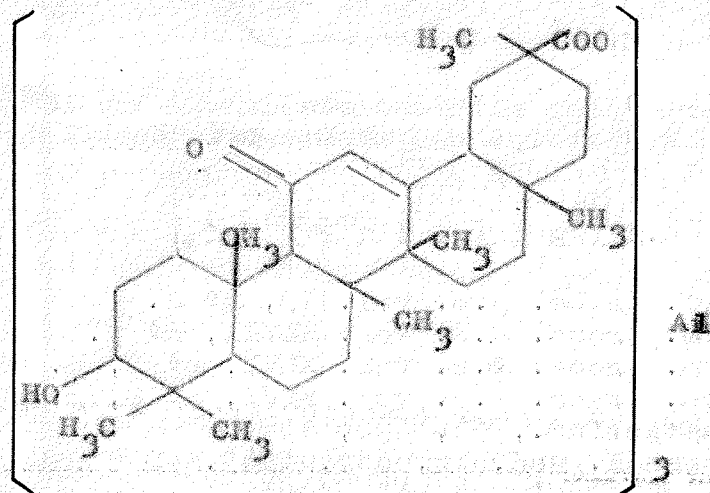
Si consideramos la úlcera gástrica como resultado de una autodigestión parietal consecuente al desequilibrio entre la actividad proteolítica del jugo gástrico y el grado de resistencia de la pared, se deduce la importancia de un tratamiento de la úlcera gástrica con una fórmula que actúe tanto sobre la pared como sobre la acidez del jugo gástrico.

La acción antiulcerosa del extracto de regaliz es debida a su contenido en glicirrizina y ác. glicirretínico, especialmente el isómero beta, de comprobada acción antiinflamatoria sobre la mucosa gástrica. El ácido beta-glicirretínico tiene una fórmula química (derivado del ciclopentano-fenantreno) análoga a la de los esteroides corticales, pero con la diferencia de no tener una acción glucocorticoide.

Los primeros ensayos fueron orientados hacia la obtención de un derivado más soluble que el ác. glicirretínico, para su utilización como antiinflamatorio. Se logró sintetizar el éster succínico del ác. glicirretínico (Turner) comprobándose experimentalmente su actividad mediante los métodos del "cotton pellet" (Finney y Tarnoky), inhibición de la reacción tuberculínica en cobayos sensibilizados previamente con BCG, edema de la pata de la rata, etc., todos los cuales confirmaron su acción antiinflamatoria.

Nuestras investigaciones se encaminaron hacia la obtención de un compuesto más insoluble para que, dificultando su absorción, pudiera ejercer su acción tópica sobre la mucosa gástrica, consiguiéndose finalmente una nueva síntesis química que reunía las anteriores características: el beta-glicirretato de aluminio.

Su fórmula empírica es $(C_{30}H_{45}O_4)_3 \cdot Al$ y posee la siguiente fórmula estructural:



El beta-glicirretato de aluminio se presenta en forma de polvo impalpable de color blanco.

Es insoluble en agua y soluble en etanol. A pH alcalino es insoluble. A pH ácido se hidroliza.

El pesomolecular del beta-glicerretato de aluminio es 1.436.

Obtenido por procedimiento original (Número 296.176 de aplicación de Patente de Invención) el beta-glicerretato de aluminio fue motivo de amplias experiencias farmacológicas, comprobándose el efecto protector frente a la úlcera experimental provocada por reserpina o frente a las gastritis experimentales provocadas por aspirina y tetraciclina.

En las pruebas sobre la secreción del jugo gástrico se ha comprobado que tiene una acción sobre la acidez total y la secreción de jugo gástrico, modificando poco el pH del mismo. En consecuencia, para el tratamiento de la úlcera de estómago y de los estados de hipersecreción e hiperclorhidria, era necesario asociarle una fórmula alcalina para completar su acción, consiguiendo una fórmula que tuviera a la vez una acción protectora de la mucosa gástrica y modificadora del jugo gástrico.

En la fórmula del TERPALATE se ha estudiado la capacidad neutralizante de los distintos alcalinos y absorbentes para conseguir una rápida y sostenida reducción del pH entre 3,5 y 5, zona óptima para respetar la función digestiva del jugo gástrico. Utilizamos el Attapulгите activado como sustancia retardante de la acción de los componentes neutralizantes.

En las experiencias in vivo se ha hecho el estudio comparativo con preparados alcalinos clínicamente acreditados. La acción del TERPALATE sobre la cantidad total de jugo gástrico, la acidez total, cifras de pH e inactivación de pepsina, han sido francamente superiores. Las experiencias clínicas tanto en gastritis como en ulcus gastro-duodenal, han confirmado dichos resultados.

Adjuntamos estudios realizados sobre:

- | | |
|-----------------------|--|
| 1.- Toxicidad aguda | 3.- Histopatología |
| 2.- Toxicidad crónica | 4.- Acción antiácida, anti-secretora, y antiproteo |

POSOLOGIA

Por vía oral, un comprimido desleído en agua, tres veces al día después de las principales comidas, pudiendo aumentarse dichas dosis según criterio facultativo.

EXPERIENCIA CLINICA

(Pueden aportarse gráficas, fotocopias y publicaciones)

Adjuntamos las experiencias clínicas realizadas en el Hospital de la Cruz Roja, de Hospitalet del Llobregat, por el Dr. R.P. Alcalde González.

BIBLIOGRAFIA

1. J. Am. Pharm. Assoc. p.e. vol. 19, nº 2.
2. J. Am. Pharm. Assoc. s.e. vol. XLVII, nº 9.
3. J. Am. Pharm. Assoc. s.e. vol. XLVI, nº 8, p. 486-9.
4. J. Am. Pharm. Assoc. s.e. vol. XLVI, nº 8, p. 490-6.
5. Drug & Cosmetic Ind., 64, 692, 1949.
6. J. Ann. Internal. Med. 18, 193, 1943.
7. Tech. Pharm. VIII, 10, p. 15, 1961.
8. Therapeutique 10, Dic. 1961, p. 950.
9. J. Pharm. and Pharmacol. XV, nº 8, p. 500; Agosto 1963.
10. Lancet II, Oct. 20, 1962.
11. Il Farmaco, e.s. XIV, marzo 1959, p.267.
12. Thérapie, 1963, XVIII, p. 391-408.
13. J. Pharm. and Pharmac. Dic 1961, p. 95.
14. C.A. 7386g., 1962.
15. J. Pharm. Sciences, Sept. '63, p.871.
16. Biochem. Pharmacol. Agosto 1963, p. 131.
17. Farmacología, J.H. Gaddun, 1955.
18. Textbook of Organic, Medicinal and Pharm. Chemistry, C.O. Wilson and O. Gisvold, 4th. edition.
19. Farmacología e Farmacoterapia, E. Adami, 1960.
20. Pharmacodynamie Biochimique, 2ª edit.

BIBLIOGRAFIA

quince de Febrero de 19 64

EL DIRECTOR TÉCNICO FARMACÉUTICO,

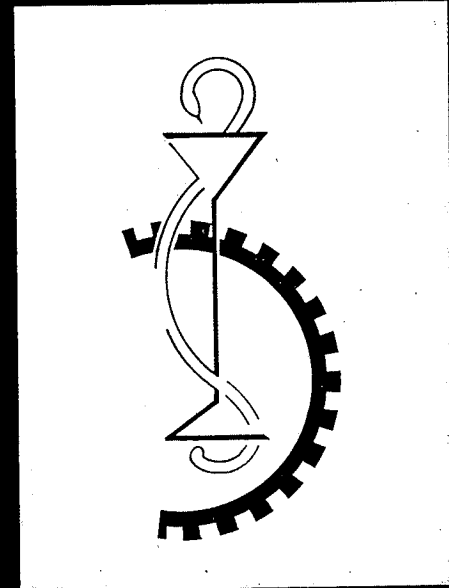


JORNADAS DE LA DIRECCION GENERAL DE SANIDAD
Y LOS LABORATORIOS FARMACEUTICOS

DIRECCION GENERAL DE SANIDAD

SINDICATO NACIONAL DE INDUSTRIAS QUIMICAS

ORGANIZACION
COMUNICACIONES
CONCLUSIONES



Junio 1972 - Enero 1973

**JORNADAS DE LA DIRECCION GENERAL
DE SANIDAD Y LOS LABORATORIOS
FARMACEUTICOS**

Dirección General de Sanidad

Sindicato Nacional de Industrias Químicas

**COMUNICACIONES
CONCLUSIONES
ORGANIZACION**

Depósito Legal: M. 10.014-1973
Artes Gráficas F. M., S. A. - Francisco Gervás, 8-10, Alcobendas (Madrid)

Junio 1972 - Enero 1973

II. Acuerdo de iniciación de las Jornadas,
adoptado por la Dirección General de Sa-
nidad y el Sindicato Nacional de Industrias
Químicas. Bases Generales de aquellas.

**ACUERDO DE INICIACION DE LAS JORNADAS, ADOPTADO
POR LA DIRECCION GENERAL DE SANIDAD Y EL SINDICA-
TO NACIONAL DE INDUSTRIAS QUIMICAS**

La Dirección General de Sanidad y el Sindicato Nacional de Industrias Químicas, después de amplio intercambio de ideas y criterios, plenamente identificados en sus juicios y en su entendimiento del asunto, vienen a concluir lo que sigue.

1. Son conscientes de la importancia que el medicamento encierra para la sociedad en el presente. Desde el punto de vista fundamental sanitario, que engloba el control, la investigación y la puesta en el mercado, así como desde la perspectiva de la economía, con todas las implicaciones que ello lleva consigo.
2. Coinciden en el pensamiento de que sólo el estudio conjunto y compartido de los problemas, a través de abierto diálogo, puede conducir a encontrar enfoques fructíferos y soluciones prácticas para aquéllos.
3. Declaran su voluntad de profundizar en las diversas y complejas cuestiones que en el mundo del medicamento surgen. Para lo cual realizarán los esfuerzos y aportarán los conocimientos que cada uno, dentro de su competencia, pueda ofrecer.
4. Deciden, en consecuencia, la celebración de contactos entre personas allegadas a ambos, que se reunirán para efectuar concordado análisis de los temas aludidos. Tales contactos se ordenarán constituyendo un diálogo de ámbito nacional que se denominará:

"Jornadas de la Dirección General de Sanidad y los laboratorios farmacéuticos".

5. Conviene en que, bajo la inspiración y encauzamiento de la Subdirección General de Farmacia y de la Agrupación Nacional de la Industria Farmacéutica, las Jornadas se desarrollarán dirigidas por los órganos ejecutivos y con arreglo a las normas que figuran determinadas en las bases generales de las mismas, las cuales aparecen unidas al presente documento. Dichas Bases han sido elaboradas de común y perfecto acuerdo. Quedan, ahora, aprobadas y ratificadas.

6. Ambos confían en que estas reuniones, a las que otorgarán todo su apoyo, alcanzarán un notable y provechoso éxito, que beneficiará a los distintos sectores relacionados con los medicamentos. En definitiva, a todos los ciudadanos.

Madrid, 13 de junio de 1972.

BASES GENERALES DE LAS JORNADAS

PRESIDENCIA DE HONOR

El Jefe del Estado.

El Príncipe de España

El Vicepresidente del Gobierno
Almirante Don Luis Carrero Blanco.

Don Tomás Garicano Goñi
Ministro de la Gobernación.

Don Alberto García Ramal
Ministro de Relaciones Sindicales.

Don Santiago Cruylles de Peratallada y Bosch.
Subsecretario de la Gobernación.

Don Rodolfo Martín Villa.
Secretario General de la Organización Sindical.

Don Jesús García Orcoyen.
Director General de Sanidad.

Don José María Múgica e Iza.
Presidente del Sindicato Nacional de Industrias Químicas

MIEMBROS DE HONOR

- Don Ricardo Montequi Díaz-Plaza.
Presidente de la Real Academia de Farmacia.
- Don Manuel Bermejillo Martínez.
Presidente de la Real Academia de Medicina.
- Don Ernesto Marco Cañizares.
Presidente del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.
- Don Alfonso de la Fuente Chaos.
Presidente del Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos.
- Don Fernando Montequi Díaz-Plaza.
Director del Centro Técnico de Farmacobiología.
- Don Angel Hoyos de Castro
Decano de la Facultad de Farmacia de Madrid.
- Don Jaime Gallego Berenguer.
Decano de la Facultad de Farmacia de Barcelona.
- Don Jesús Larralde Berrio.
Decano de la Facultad de Farmacia de Pamplona.
- Don Pablo Sanz Pedrero.
Decano de la Facultad de Farmacia de Santiago de Compostela.

PRESIDENCIAS DE LAS MESAS EN LOS ACTOS FINALES

Presidencia de la mesa correspondiente a la ponencia 1.ª

- Don Luis Suárez Fernández.
Director General de Universidades e Investigación.
- Don José María Múgica e Iza.
Presidente del Sindicato Nacional de Industrias Químicas.
- Don Juan Manuel Reol Tejada.
Subdirector General de Farmacia.
- Don Ricardo Montequi Díaz-Plaza.
Presidente de la Real Academia de Farmacia.
- Don Gerardo Clavero González.
Secretario Técnico de la Dirección General de Sanidad.
- Don Julio Rodríguez Villanueva.
Rector de la Universidad de Salamanca.
- Don Arturo Mosqueira Toribio.
General Jefe de Farmacia del Ministerio del Ejército.
- Don Ricardo Bueso Martín.
Secretario General de las Jornadas.
- Don Federico Mayor Zaragoza.
Ponente.
- Don José Esteve Soler.
Ponente.

**Presidencia de la mesa correspondiente a la
Ponencia segunda**

- Don José Lladó y Fernández Urrutia.
Director General de Industrias químicas.
- Don José María Múgica e Iza.
Presidente del Sindicato Nacional de Industrias Químicas.
- Don Juan Manuel Reol Tejada.
Subdirector General de Farmacia.
- Don Manuel Ruiz Jarabo Ferrán.
Subdirector General de Industrias Farmacéuticas (Dirección
General de Industrias Químicas).
- Don Angel Hoyos de Castro.
Decano de la Facultad de Farmacia de la Universidad Com-
plutense de Madrid.
- Don Ignacio Prim Alegría.
Vicepresidente de la Agrupación Sindical Nacional de la Indus-
tria Farmacéutica.
- Don Alfonso García Andújar.
Director del Centro Técnico de Farmacobiología.
- Don Ricardo Bueso Martín.
Secretario General de las Jornadas.
- Don David Martín Hernández.
Ponente.
- Don Juan Uriach Marsal.
Ponente.

Presidencia de la mesa correspondiente a la Ponencia tercera

- Don Ildelfonso Sánchez González.
Subdirector General de Coordinación y Asuntos Internaciona-
les de la Dirección General de Aduanas.

- Don Juan Manuel Reol Tejada.
Subdirector General de Farmacia.

- Don Gerardo Clavero González.
Secretario Técnico de la Dirección General de Sanidad.

- Don Antonio Llanos Alós.
Representante del Director General de Comercio Interior.

- Don Ignacio Prim Alegría.
Vicepresidente de la Agrupación Sindical Nacional de la In-
dustria Farmacéutica.

- Don Alfonso del Pozo Ojeda.
Catedrático de Farmacia Galénica de la Facultad de Farmacia
de Barcelona.

- Don Luis Cepeda Muñoz.
Jefe de la Sección de Registro Farmacéutico de la Dirección
General de Sanidad.

- Don Ricardo Bueso Martín.
Secretario General de las Jornadas.

- Don José Losana Méndez.
Ponente.

- Don Antonio Gallardo Ballart.
Ponente.

Presidencia de la mesa correspondiente a la Ponencia cuarta

- Don Enrique de la Mata Gorostizaga.
Director General de la Seguridad Social.

- Don Juan Manuel Reol Tejada.
Subdirector General de Farmacia.

Don Manuel Ruiz Jarabo Ferrán.
Subdirector General de Industrias Farmacéuticas (Dirección
General de Industrias Químicas).

Don José Maymó Figueras.
Presidente de la Agrupación Sindical Nacional de la Industria
Farmacéutica.

Don Guillermo Folch Jou.
Catedrático de Historia de la Farmacia y Legislación Farma-
céutica de la Universidad de Madrid.

Don Nazario Díaz López.
Profesor de Farmacognosia de la Facultad de Farmacia de la
Universidad Complutense de Madrid.

Don José María Alonso Samaniego.
Presidente del Servicio Técnico Sindical Farmaindustria.

Don Francisco Taxonera Roca.
Coordinador de las Jornadas en Barcelona.

Don José Luis Valverde López.
Ponente.

Don Federico Mayor Domingo.
Ponente.

Presidencia de la mesa correspondiente a la Ponencia quinta

Don Ernesto Marco Cañizares.
Presidente del Consejo General de Colegios Oficiales de Far-
macéuticos.

Don Leopoldo Arranz Alvarez.
Jefe del Servicio de Ordenación Farmacéutica del Instituto
Nacional de Previsión.

Don Ignacio Prim Alegría.
Vicepresidente de la Agrupación Sindical Nacional de la In-
dustria Farmacéutica.

Don Luis Cepeda Muñoz.
Jefe de la Sección de Registro Farmacéutico de la Dirección
General de Sanidad.

Don Ricardo Bueso Martín.
Secretario General de las Jornadas.

Don José Losana Méndez.
Inspector Provincial de Farmacia de Barcelona.

Don Antonio Gallardo Ballart.
Ponente de la Ponencia tercera.

Don Federico Barceló Sierra.
Director de la Unión Cooperativa de Industriales Farmacéuti-
cos.

Don Emilio Aumente Blanco.
Ponente.

Don Joaquín González de la Fuente.
Ponente.

Presidencia de la mesa correspondiente a la Ponencia sexta

Don Carlos Alvarez Romero.
Secretario General Técnico del Ministerio de la Gobernación.

Don José María Múgica e Iza.
Presidente del Sindicato Nacional de Industrias Químicas.

Don Juan Manuel Reol Tejada.
Subdirector General de Farmacia.

Don Jesús Martín González.
Vicesecretario General Técnico del Ministerio de la Gobernación.

Don José Maymó Figueras.
Presidente de la Agrupación Sindical Nacional de la Industria Farmacéutica.

Don Gregorio Varela Mosquera.
Director del Centro Nacional de Alimentación y Nutrición (Dirección General de Sanidad).

Don Nazario Díaz López.
Profesor de Farmacognosia de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid.

Don Constantino Gómez Rodríguez.
Representante de la Industria Farmacéutica en la Junta Asesora de Especialidades Farmacéuticas.

Don Luis Cepeda Muñoz.
Ponente.

Don José María Alonso Samaniego.
Ponente.

Presidencia de la mesa correspondiente al acto de clausura de las Jornadas

Don Santiago Cruylles de Peratallada y Bosch.
Subsecretario del Ministerio de la Gobernación.

Don Federico Bravo Morate.
Director General de Sanidad.

Don José Lladó y Fernández Urrutia.
Director General de Industrias Químicas.

Don David Pérez Puga.
Director General de Comercio Interior.

Don José María Múgica e Iza.
Presidente del Sindicato Nacional de Industrias Químicas.

Don Ildelfonso Sánchez González.
Subdirector General de Coordinación y Asuntos Internacionales de la Dirección General de Aduanas.

Don Juan Manuel Reol Tejada.
Subdirector General de Farmacia.

Don Román Herrero Ayllón.
Subdirector General de Medicina Preventiva y Asistencial.

Don Alfredo Delgado Calvete.
Subdirector General de Sanidad Veterinaria.

Don Gerardo Clavero González.
Secretario Técnico de la Dirección General de Sanidad.

Don Manuel Ruiz Jarabo Ferrán.
Subdirector General de Industrias Farmacéuticas (Dirección General de Industrias Químicas).

Don Francisco Javier Giménez Hernández.
Jefe de Secretaría de Despacho y Coordinación de la Dirección General de Sanidad.

Don Angel Hoyos de Castro.
Decano de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid.

Don Arturo Mosqueira Toribio.
General Jefe de Farmacia del Ministerio del Ejército.

Don Luis Gaya Fernández.
General Inspector de los Servicios de Farmacia del Ministerio del Aire.

Don Ernesto Marco Cañizares. Presidente del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.

Don Ramón Blanco Gejo.
Secretario General del Sindicato Nacional de Industrias Químicas.

Don José Maymó Figueras.
Presidente de la Agrupación Sindical Nacional de la Industria Farmacéutica.

ORGANOS EJECUTIVOS

A) Comisión Organizadora y Secretaría General. Sus componentes figuran en el número 4 de las Bases Generales de las Jornadas (página 19).

B) Grupo encargado de revisar y preparar las comunicaciones, para hacer más fácil su estudio.

Don Nazario Díaz López, con la colaboración de:
Don Jesús Govantes Betes, Don Víctor Govantes Burguete y Don Emilio Sanz Martínez.

I. RECAPITULACION SOBRE LAS JORNADAS Y GUIÓN DEL PRESENTE VOLUMEN

En este tomo —segundo y último del libro de las Jornadas— se procura recoger lo que en ellas ha tenido más relieve. Es decir, aquello que ofrezca mayor interés para constancia o recuerdo.

En tal línea, y al objeto también de facilitar el uso de este volumen, se verifica, seguidamente, recapitulación de los aspectos a subrayar acerca de las Jornadas. Sobre cada uno de ellos se indicará el lugar en que se le ha dedicado atención en el tomo.

1. Fundamento y caracteres de las Jornadas

Estas han sido una búsqueda en común de conocimientos, informaciones y posibles vías de solución respecto a los problemas que se relacionan con los medicamentos.

Dicha búsqueda se ha efectuado, conjunta y sistemáticamente, por personas que, de modo especial, se propusieron observar la realidad bajo la perspectiva de los intereses generales, que son los que debe atender con prioridad la Administración, y por quienes han aportado el punto de vista de los laboratorios farmacéuticos.

La Administración y las empresas, así, han dialogado y estudiado de forma compartida y abierta. Pero con carácter no estrictamente oficial.

Este intercambio de ideas ha estado ofrecido a todos, a lo ancho del país. Sin embargo, los puntos de actuación han debido centrarse, lógicamente por el acúmulo en ellos de industrias del medicamento, en Barcelona y Madrid, como después se apunta. Igualmente, y dado el gran número de personas que participaron

en este esfuerzo, ha sido necesaria una unidad de coordinación y de gestión, que se ha llevado a cabo en esta última ciudad.

En el curso de las Jornadas, con la finalidad de que se obtuviera un mayor y más favorable contacto entre los participantes que avivara el ánimo de comunicación y el espíritu de diálogo, fueron celebradas dos reuniones con muy amplia convocatoria y concurrencia de aquellos. Primeramente, en Barcelona. Más tarde, en Madrid. Con igual intención, además, durante los cuatro días de las sesiones finales se procuró asistencia y debate masivos de todos los mismos.

Procede anotar que el total de participantes ha sido superior a mil cien, pertenecientes a la Administración, al Sindicato Nacional de Industrias Químicas y a los laboratorios farmacéuticos. De éstos se inscribieron, con número diverso de participantes, 225. También fueron adscritas a las Jornadas algunas otras personas interesadas en los temas que se debatían, de acuerdo con lo previsto en las bases generales por las que se han regido aquéllas.

Cuanto se refiere a lo que son las mismas, a sus caracteres, a las condiciones de participación y a la forma en que han estado encauzadas, se encontrará en el acuerdo inicial adoptado entre la Dirección General de Sanidad y el Sindicato Nacional de Industrias Químicas, así como en los primeros números de las indicadas Bases Generales (páginas y siguientes).

2. Ponencias

Los problemas a analizar fueron distribuidos en seis temas generales, a modo de capítulos del estudio conjunto que se iba a verificar. Cada tema constituyó una Ponencia. Al frente de cada una de estas ha habido dos personas: la que, según lo antes explicado, contempló principalmente los intereses generales, y la que se hizo eco mayor de las preocupaciones de los laboratorios. Tales ponentes han contado con los colaboradores que han estimado oportunos.

Las Ponencias, si bien a través de los colaboradores han podido cubrir todo el país, se han venido a concretar, a efectos de su ubicación y funcionamiento, así: las tres primeras en Barcelona, las restantes en Madrid.

Del trabajo de las Ponencias resultaron doce textos. Dos por

cada una. Uno por ponente. Con ellos fue editado el primer tomo de este libro. Un ejemplar del mismo se proporcionó a todo participante en las Jornadas.

Para cualquier extremo acerca de las Ponencias, ponentes y sus colaboradores, pueden consultarse, además del primer volumen citado, las Bases Generales (ver en éste, en el índice particular de las mismas, página 17).

3. Comunicaciones

El contenido de las Ponencias fue examinado por todos los participantes. A éstos se les invitó a que expresaran su parecer, acorde, matizador o contrario respecto a los juicios explicados en los textos de aquéllas. Lo harían por medio de comunicaciones. De las mismas se presentaron 91 en total.

Algunas de ellas fueron objeto de exposición o glosa, por parte de sus autores, en los actos finales de las Jornadas, en el Palacio de Exposiciones y Congresos de Madrid. Más abajo se aclaran los criterios seguidos para señalar cuáles habrían de ser, entre las enviadas, tales comunicaciones.

Ahora bien, todas las presentadas, sin excepción, se han incluido en el presente volumen (páginas 107 y siguientes). Las que no superaban cuatro folios mecanografiados a un espacio por una sola cara, han sido transcritas en su totalidad. De las que sobrepasaron dicha medida, se inserta el extracto que han efectuado sus propios redactores.

Se han agrupado las comunicaciones relativas a una misma Ponencia, y colocado por orden alfabético de sus autores. En una llamada a pie de página se aclara, para cada comunicación, que está referida al texto de tal o de cual de los dos ponentes, o a los textos de ambos a la vez.

Para localizar una comunicación en el libro puede ser muy útil el índice de nombres de personas que está al final, página

Los detalles de todo el mecanismo concerniente a las comunicaciones, se hallarán en las Bases Generales repetidas (ver índice particular al comienzo de las mismas, página 17).

4. Aportaciones especiales

Además de las citadas contribuciones intelectuales a las Jornadas, en éstas se han producido otras aportaciones, que han sido muy tenidas en cuenta a la hora de elaborar las conclusiones finales. Se han acogido en este volumen, en las páginas 79 y siguientes.

5. Examen de todas las ideas propuestas. Conclusiones

Para facilitar el estudio, contraste y valoración de cuantos pensamientos y observaciones han sido expuestos por los ponentes, colaboradores y comunicantes, se formó un grupo de cuatro personas, cuyos nombres figurán en la página 49.

Tal grupo, dentro de la mayor fidelidad al sentir de los autores, aclaró puntos de redacción dudosa, extrajo sugerencias, recapituló y aglutinó criterios análogos. En general, preparó la labor de la Comisión Organizadora, para que ésta, con mayor soltura y seguridad, pudiera, de un lado, señalar qué comunicaciones deberían ser tratadas en los actos finales, y, de otro lado, en unión con los ponentes, y como decantación final de todos los datos y juicios manifestados por unos y otros (incluidas las aportaciones especiales indicadas, así como las sugerencias efectuadas de viva voz en los actos últimos), perfilar las conclusiones de las Jornadas. Tales conclusiones se consignan en las páginas 447 y siguientes.

Los criterios que se adoptaron para señalar las comunicaciones a tratar en las sesiones finales, fueron los de que tales trabajos tuvieran puntos que susciten el intercambio de opiniones, incluso el contraste o divergencia entre ellas, o que se refirieran a problemas o aspectos que no hubieran sido estudiados, aún cuando la importancia de estos últimos no fuera necesariamente primordial.

Por el contrario, según tales criterios, habrían de ser objeto, momentáneamente, de una atención menos específica, aportaciones de un valor indudable, en ocasiones superiores a algunas de las anteriores por su calidad, altura científica o brillantez de exposición, pero que versaban sobre cuestiones que ya habían sido tratadas con cierta amplitud por Ponencias, o que conducían a conclusiones sobre las que hay un juicio concorde entre todos.

Es decir, más que nada, aquellos criterios se han fijado en el

particular uso de oportunidad que, como elemento de trabajo, ofreciera tal o cual sugerencia para la labor conjunta de examen que las Jornadas realizaban, y de acuerdo con el estado de la tarea en el momento en que se verificaba el señalamiento referido de las comunicaciones.

6. Personalidades intervinientes a destacar. Palabras por ellas pronunciadas

El Jefe del Estado, y, junto a él el Príncipe de España, se dignaron aceptar la Presidencia de Honor de las Jornadas. Aquel recibió en audiencia a la Comisión Organizadora, que acudió a cumplimentarle.

Fueron parte de dicha Presidencia, o figuraron como Miembros de Honor, diversas personalidades, e igualmente, otras realizaron con su presencia las mesas presidenciales de los actos últimos de las Jornadas. De todas ellas se hace constancia y homenaje en el presente volumen, páginas 39 y siguientes.

Asimismo, se han recogido las palabras que algunas de dichas personalidades pronunciaron en diferentes ocasiones (páginas 51 y siguientes).

7. Indices aclaratorios de este volumen

Al objeto de que sirvan para un más rápido y eficaz manejo del presente libro, se sitúan al final del mismo dos índices. Uno, general de todo lo en él contenido. Otro, de nombres de las personas que a lo largo de su texto han sido mencionadas como especialmente intervinientes, por distintos conceptos, en las Jornadas.

NOTA acerca de la Ponencia 4.^a (Sr. Mayor Domingo)

Al hacer su exposición dicho ponente, en los actos finales, aclaró que añadía observaciones y consideraciones al texto por él redactado. Debidas, éstas, al estudio de las cuentas presentadas por la Seguridad Social, que lo fueron con posterioridad a la inclusión del citado texto en el tomo de las Ponencias.

Tales nuevas observaciones y consideraciones se transcriben en la página 335.

VII

CONCLUSIONES

Las Jornadas de la Dirección General de Sanidad y los laboratorios farmacéuticos,

— tras siete meses de diálogo abierto, en torno a las ponencias que han recogido gran parte de los problemas relacionados con el medicamento,

— vistas las comunicaciones, sugerencias y observaciones que se han producido:

Expresan su satisfacción por el espíritu y el clima que ha presidido sus labores.

Creer que la documentación y pareceres habidos podrían constituir importante fundamento para una política farmacéutica en la cual la Administración encontrará referencia adecuada, así como los laboratorios farmacéuticos perspectiva conveniente para su actuación.

En tal sentido, se ha llegado a puntos que se entiende deben ser estimados, y que se expresan a través de las siguientes

CONCLUSIONES

1. La presente fórmula de diálogo entre la Dirección General de Sanidad y los laboratorios farmacéuticos, se ha confirmado como de gran eficacia para complemento de las relaciones oficiales, en pro de los intereses sanitarios comunes.

2. Es aconsejable que se establezca una comisión mixta permanente que mantenga el espíritu de las Jornadas y compruebe

qué aplicación alcanzan las presentes indicaciones, en sus plazos razonables. Dicha comisión tendría composición equivalente a la de la actual organizadora. En término de no más de tres años convendría proponer la celebración de unas segundas Jornadas.

3. Ha quedado destacado, como siempre, que el Ministerio de la Gobernación —Dirección General de Sanidad, Subdirección General de Farmacia— es el idóneo para establecer y mantener la ordenación y la política del medicamento. No obstante, otros sectores de la Administración ejercen determinadas competencias en aspectos concretos. Es en la Junta Asesora de Especialidades Farmacéuticas en la que deben confluir los enfoques de unos y otros órganos administrativos. Con ello, se promovería al máximo la coherencia en la regulación de la actividad de los laboratorios, para prestarles una seguridad jurídica indispensable a su desarrollo.

4. Dado el incremento incesante de la industria del medicamento, y la inactual estructura de la Subdirección General de Farmacia, se considera que ésta debe ser objeto de una drástica reorganización, pareja a aquel crecimiento por su volumen, sus dotaciones respecto a personal y material y por su capacidad de ordenación.

5. Las relaciones, cada día más estrechas, entre España y la Comunidad Económica Europea recomiendan una acomodación progresiva a las normas farmacéuticas de ésta, para evitar futuros desajustes.

6. La investigación es imprescindible para la supervivencia del laboratorio farmacéutico. Los logros ya obtenidos son estímulo y garantía para recorrer este camino.

7. La Dirección General de Sanidad debería colaborar cada vez más con las corrientes y los organismos que fomentan aquélla.

8. Por su parte, dicho centro directivo habría de llevar adelante una serie de estímulos y de apoyos, de todo tipo, eficaces respecto a la investigación farmacéutica.

9. Los laboratorios farmacéuticos, en su propio interés, así como en el general sanitario, deberían, alcanzada una cifra de ne-

gocios superior a los 300 millones, dedicar, como mínimo, un 4% de ésta a la investigación.

10. El tema de las patentes en la industria farmacéutica preocupa hondamente. Se han manifestado sobre él diferentes posturas. Ante ellas se concluye que es deseable encontrar una fórmula superadora.

La disminución del tiempo de vigencia de la propiedad exclusiva de la patente, ajustada a la del resto de los países, y la cesión de la misma en condiciones razonables a otros laboratorios, podrían ser fases positivas de un largo proceso a recorrer.

Es necesario que la Dirección General de Sanidad y el Sindicato Nacional de Industrias Químicas sean oídos en la redacción del nuevo proyecto de estatuto de la propiedad industrial.

11. La presencia de capital extranjero en el sector se estima interesante si, de acuerdo con lo señalado por la Subcomisión de Industria Farmacéutica del III Plan de Desarrollo, se atiene a la legislación vigente.

La coordinación entre la Presidencia del Gobierno, Ministerios de Industria, Hacienda y Comercio, y la Dirección General de Sanidad, así como con la Agrupación Sindical Nacional de la Industria Farmacéutica, sería muy beneficiosa para conseguir un deseado equilibrio en aquel tema.

12. Viene siendo imperiosa la producción de materias primas farmacéuticas. A ello, sin embargo, no se le ha concedido la atención que exige. Convendría: a) desgravar fiscalmente al máximo la importación de toda sustancia o utillaje que favorezca dicha producción; b) apoyar la de materias primas y de productos intermedios nacionales, así como fomentar al máximo su exportación.

13. El medicamento ha de llegar al enfermo en las mejores condiciones. La responsabilidad de ello es del laboratorio. La garantía de que así se cumple la proporciona la Subdirección General de Farmacia, a través del Centro Nacional de Farmacobiología y de sus otros órganos.

14. Se piensa que está indicada la adopción de la farmacopea europea. Incluso su traducción directa, para contar con versión de

ella en castellano que la haga utilizable en todo el ámbito de este idioma. Entre tanto, el Centro Nacional de Farmacobiología debería publicar las especificaciones a las que ajusta su actuación.

15. Es importante la creación, en todas las Facultades de Farmacia, de los Institutos de Farmacia Industrial.

16. El Cuerpo de Inspección Farmacéutica debería contar con un equipo suficiente de especialistas en el asesoramiento e inspección de la industria farmacéutica.

17. Es preciso que los laboratorios farmacéuticos se adapten, cada vez más y paulatinamente, a las "Normas de la Organización Mundial de la Salud para la fabricación y la inspección de la calidad de los medicamentos". Por la Dirección General de Sanidad deberían acomodarse las mismas a la legislación y exigencias nacionales.

18. El director técnico es el responsable máximo de la calidad y de la correcta manufactura. Tiene por ello una doble responsabilidad: ante la sanidad del país y ante su propia empresa. Las citadas normas de la Organización Mundial de la Salud, pues, vendrán a exigir aún más su cualificada actuación. En él recae principalmente la importante labor de la autoinspección.

19. La calidad del medicamento exige que éste tenga un límite de permanencia en el mercado. Se sugiere que sea evaluada ésta en cinco años como máximo y que se identifique mediante la letra del lote. La devolución del preparado se efectuaría dentro del año siguiente a la expiración de aquél límite.

20. El acceso al registro farmacéutico debe regularse de tal manera que queden coonestadas la libertad para obtenerlo y el correcto uso de dicha libertad.

21. El registro farmacéutico debe ser consecuencia de la voluntad y de la capacidad de fabricar y comercializar un preparado. Por ello, se propone para aquél un sistema que constaría de dos fases. Primera: inscripción provisional, que se alcanza si el producto cumple unos requisitos técnicos y económicos. Segunda: registro

definitivo, que permite su elaboración y venta, después de acreditada la suficiencia del laboratorio, precisamente por la fabricación de un primer lote. En la segunda fase se realizaría la visita de inspección, la toma de muestras y la conclusión de los trámites administrativos.

22. Dentro del acercamiento, antes indicado, a las normas europeas se subraya la importancia de orientar las especificaciones de las memorias técnicas a los requerimientos de aquéllas.

23. Se insiste en que es decisiva la experimentación clínica, así como en que se ha de ir a que sólo se realice en centros que reúnan un equipo de internistas y farmacólogos clínicos en virtud del cual pudieran ser considerados oficiales, y en los cuales se efectúen los ensayos según reglas preestablecidas.

24. De manera concreta por lo que al registro farmacéutico se refiere, la aludida Junta Asesora de Especialidades Farmacéuticas podría ser el lugar donde se contrastarían y clarificarían los criterios a adoptar respecto a contratos de asistencia técnica —Ministerio de Industria—, y en cuanto a importancia de materias primas, su procedencia, destino, precios y cantidad —Ministerios de Hacienda y Comercio—.

25. Los laboratorios deberán estar informados de modo continuado, actual y amplio acerca de las normas internas, directrices y prácticas burocráticas que utilice la Administración para los trámites de registro. Incluso, si fuera necesario, a través de las unidades administrativas específicas convenientes.

26. Se estima que, en casos concretos y de características particulares, cabría que un laboratorio fabricara productos de otro en ciertos estados de la elaboración del mismo.

27. La convalidación de las especialidades farmacéuticas conviene que se efectúe cada cinco años, y que en ella se vuelva a examinar el fármaco técnica y económicamente.

28. La información al médico y al farmacéutico referente a los preparados y a sus características, es indispensable.

29. Sería procedente crear en el Centro Nacional de Farmacobiología una Unidad de Farmacovigilancia a la que el laboratorio, los centros hospitalarios, y los profesionales médicos o farmacéuticos remitan todos los datos que sobre aspectos no deseados de los medicamentos conozcan u observen.

30. La información debe ser correcta y veraz. Por consiguiente suministrará, tanto los datos positivos como los negativos de los preparados.

31. Habría que revisar las normas sobre publicidad, bajo la idea de un más riguroso control de la misma.

32. Dado que no existe fármaco absolutamente inocuo, todo el que suponga una novedad deberá ser dispensado con receta médica, cuando menos, durante tres años. Procedería que fuesen revisados y clarificados los caracteres, condiciones y alcance de dichas recetas.

33. El consumo del medicamento ha de ser controlado. Frente al exceso en su utilización habría que fomentar campañas de educación sanitaria a realizar por la Dirección General de Sanidad con la colaboración de la Seguridad Social, la propia industria farmacéutica y las profesiones sanitarias.

34. Se estima que es necesaria por parte de la Administración una mayor agilidad en la concesión de certificados, licencias y demás requisitos precisos, de manera que puedan ser aprovechadas al máximo todas las posibilidades de exportación.

35. Procedería modificar la legislación, para hacerla más estricta, en materia de deontología en la comercialización de las especialidades farmacéuticas, así como en cuanto a la oportuna vigilancia administrativa de dicha comercialización. De modo particular, en lo que atañe a las relaciones de los laboratorios con los médicos, y a sus respectivas responsabilidades.

Con tal fin es de proponer la constitución de una comisión de estudio formada por representantes de las Direcciones Generales de Sanidad y de la Seguridad Social, del Consejo General de Colegios de Médicos, y de los laboratorios farmacéuticos.

36. Los laboratorios deben pensar en la conveniencia de vincularse de modo voluntario a unos principios éticos —código deontológico— con conciencia de la necesidad de su cumplimiento.

37. El medicamento es respuesta al derecho fundamental a la salud. El Estado debe satisfacer este derecho. El medicamento encierra un coste, más también ofrece rentabilidades. Dentro del general de la salud, aquel coste ha de ser, de modo lógico, cada vez más elevado. Nada ha de extrañar. Sin embargo, el que sea prioritario no debe hacer perder de vista que ha de ser adecuadamente controlado y encauzado. De lo contrario, se producirán anomalías y desviaciones. Estas desencadenarán medidas que, por coyunturales y superficiales, no serán realistas, ni justas, ni eficaces.

38. Se tiene conciencia de que el complejo problema del consumo de medicamentos, y en general el de la asistencia sanitaria, dentro y fuera de la Seguridad Social, sólo puede resolverse con un conocimiento profundo del mismo. Procedería, por tanto, la realización de un completo estudio socio-económico del consumo farmacéutico en España.

APORTACION DE LOS TÉCNICOS DEL CENTRO TÉCNICO DE FARMACOBIOLOGÍA*

MEMORIA PROYECTO DEL REGISTRO DE ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS

Este estudio ha sido realizado por los Técnicos del Centro Técnico de Farmacobiología:

COMENTARIO GENERAL - ANTECEDENTES

Prácticamente en todas las Ponencias se hace referencia al Centro Técnico de Farmacobiología y, en especial en la correspondiente al Registro de especialidades, sin que en ninguna de ellas se establezca una normativa de su función.

De la lectura de todas las Ponencias presentadas, resulta evidente que el Centro Técnico de Farmacobiología es el organismo técnico superior de la Subdirección General de Farmacia y de la Dirección General de Sanidad, encargado de decidir sobre la calidad, inocuidad y eficacia de los medicamentos. Esta facultad decisoria, está ya plasmada en la Ley de Bases de Sanidad, actualmente en vigor y ha sido reconocida en todos los decretos posteriores.

La función original del Centro desde su creación en el año 1925 fue la de garantizar la calidad de las especialidades farmacéuticas en el mercado nacional. Este control de calidad se llevaba a cabo, en su

* Fue presentada por don Alfonso García Andújar en la sesión en que se trató de la Ponencia 6.ª, "El Registro Farmacéutico" (18-1-73).

primera época, sólo sobre las especialidades que se presentaban al registro, antes de su comercialización, para asegurarse de que la calidad de los productos que integraban su fórmula respondían a las exigencias de las farmacopeas.

Posteriormente se amplió este control también a las muestras que habían sido ya comercializadas, es decir, a los lotes recogidos por la Inspección en las farmacias, almacenes y laboratorios. De esta manera se establecía una vigilancia permanente de la calidad de los medicamentos, todo ello con las limitaciones naturales inherentes a las posibilidades técnicas y presupuestarias del Centro Técnico de Farmacobiología.

Es indudable que su labor ha sido plenamente efectiva ya que la calidad de los medicamentos españoles ha mejorado continuamente y que no se han creado nunca problemas sanitarios. La salud de los españoles, no sólo no se ha resentido, sino que ha mejorado, como lo demuestran la desaparición de las enfermedades clásicas (pulmonía, paludismo, lepra, enfermedades venéreas, poliomielitis, etcétera) y la mayor longevidad adquirida progresivamente.

Claro es que en este sentido debemos indicar que si nuestra labor fiscalizadora ha sido eficaz, por su parte los laboratorios han cuidado siempre de hacer sus productos lo mejor que sabían y podían.

El Centro Técnico de Farmacobiología ha rechazado muchas veces productos de registro o lotes de especialidades que no tenían la actividad que debieran, pero en general las causas de ésta deficiente calidad han sido técnicas involuntarias y no fraudes intencionados con finalidad de lucro.

En el momento actual, las circunstancias han sufrido modificaciones importantes que no existían o eran poco relevantes en su primera etapa funcional. Son éstos, problemas variados y derivan por una parte de la aparición en el mercado de productos sintéticos, con moléculas de gran actividad y dotados casi siempre de efectos secundarios indeseables. También la rapidez con que se renueva el arsenal terapéutico, la sustitución frecuente de unas drogas que no llegan a hacerse clásicas, por otras nuevas. La vida media de las especialidades farmacéuticas que ha ido reduciéndose cada vez más y son pocas ya las que superan los diez años, etcétera.

Esta constante renovación de las drogas y de sus aplicaciones terapéuticas da lugar a que el Centro Técnico de Farmacobiología

tenga que ampliar sus instalaciones, su personal, sus medios técnicos y analíticos, y sus medios de información para poder hacer frente a estos problemas.

La Administración así lo ha entendido y ha puesto en marcha la ampliación del Centro Técnico de Farmacobiología, en sus nuevas instalaciones actualmente en vías de culminación.

Como consecuencia de lo antedicho, la función del Centro Técnico de Farmacología ha tenido que ser completada con el estudio de la idoneidad de la fórmula presentada, de su justificación terapéutica, de la naturaleza y bondad de las asociaciones medicamentosas, de sus riesgos en relación a su eficacia, etcétera.

Por todo ello la función del Centro ha de ser en el momento actual más amplia. Por una parte, analítica, por otra, farmacológica. Ambas funciones constituyen un verdadero programa de investigación aplicada.

A la vista de estas investigaciones e información y su experiencia en los problemas reseñados, el Centro Técnico de Farmacobiología, está obligado a propugnar unas normas técnicas sobre registro de las especialidades, así como unas exigencias analíticas y farmacológicas que contribuyan a mejorar su calidad, protegiendo de esta manera la salud de la población.

Este programa indudablemente afecta a los laboratorios que, por otra parte, anhelan una mayor fluidez en los trámites de registro.

Ambas tendencias son contrapuestas y difíciles de coordinar. Sin embargo, el Centro Técnico de Farmacobiología, en su deseo de contribuir a resolver esta necesidad tantas veces manifestada por la industria farmacéutica, como por el propio Servicio de registro, y siguiendo las líneas maestras de la Ponencia que acabamos de escuchar, en la que se distinguen dos fases, el registro sanitario de la especialidad y la autorización para su elaboración y venta, propone una normativa para el registro que, por sus características técnicas, no podía ser objeto de exposición por parte de la Ponencia y que tiene de a simplificar los trámites y reducir el tiempo de los mismos.

Dado que los expedientes de registro, en cuanto se refiere a su aspecto analítico, farmacológico y terapéutico, es decir, evidentemente técnico, deben ser examinados y resueltos por el Centro Técnico de Farmacobiología. Los expedientes se presentarán directamente en dicho Centro, sin más trámite que la presentación del volante recibido en el registro general en el momento de su petición.

El nuevo proyecto presenta otra novedad fundamental: No será necesario presentar muestras en el momento de gestionar el registro de una nueva especialidad. El Centro Técnico de Farmacobiología informará en un tiempo de cuarenta y cinco días, si los expedientes técnicos están correctos y, los laboratorios podrán, una vez obtenido este informe, fabricar un primer lote de la especialidad. Si este primer lote, que será analizado en el Centro Técnico de Farmacobiología resulta conforme, el laboratorio podrá ser autorizado por la Dirección General de Sanidad a registrar definitivamente la especialidad.

Esta nueva modalidad tiene por objeto regular el número de especialidades registradas a sólo aquellas que se van a comercializar realmente, pero también constituye un medio eficaz para vigilar la calidad de los productos que, por primera vez, salgan al mercado.

A su vez, se prevé la constitución de una comisión mixta, con carácter quincenal, Centro Técnico de Farmacobiología-Registro, con el fin de unificar criterios, previamente al estudio y concesión de número provisional.

DESCRIPCION DE LAS CARACTERISTICAS TECNICO-FARMACEUTICAS Y METODOS DE CONTROL DE LA ESPECIALIDAD FARMACEUTICA

1. Fórmula cualitativa y cuantitativa de la especialidad
2. Forma farmacéutica (características).

a) *Comprimidos, tabletas o grageas*

- Color.
- Tamaño.
- Peso (tolerancia máxima y mínima en la variación de peso).
- Dureza.
- Tiempo de disgregación (método utilizado).
- Friabilidad.
- Humedad.

b) Comprimidos recubiertos..

- Además de las especificaciones anteriores se definirá el peso medio del núcleo y del comprimido terminado.

c) Cápsulas

- Color.
- Tamaño de la cápsula.
- Peso medio de la cápsula y de su contenido.
- Tiempo de disgregación (método utilizado).
- Solubilidad de la cápsula.
- Naturaleza de la cubierta.
- Humedad del contenido.
- Uniformidad de la mezcla.

d) Preparaciones ácido-resistentes (comprimidos, cápsulas y granulados).

- Las exigencias serán las correspondientes a la forma farmacéutica y, además, el tiempo de resistencia en medio gástrico artificial (método utilizado).

e) Preparaciones con revestimiento protector especial de elaboración progresiva

- Las exigencias serán las correspondientes a la forma farmacéutica preparada, además de las especificaciones para la demostración de su cubierta protectora y de la técnica de medida de la liberación progresiva del medicamento.

f) Polvos

1) Polvos para ingestión oral (sachets, granulados, etcétera).

- Solubilidad.
- Peso medio por unidad.

- Homogeneidad de la masa.
- Humedad.

2) Polvos para aplicación local (varios)

- Color.
- Variabilidad de peso.
- Esterilidad.

g) Suspensiones órales

- Color.
- Olor.
- Aspecto.
- Peso del contenido (variabilidad).
- pH.
- Estabilidad de la suspensión.
- Densidad.
- Conservadores.
- Viscosidad.
- Volumen (variabilidad).
- Tiempo de preparación de la suspensión (suspensiones extemporáneas).

h) Pomadas y cremas

- Color.
- Aspecto.
- Consistencia.
- Peso del contenido (variabilidad).
- Naturaleza del vehículo.
- Naturaleza del recipiente.
- Solubilidad.
- Cuando sea preciso, recuento de gérmenes.

i) Supositorios y ovulos

- Aspecto externo.
- Tamaño.

- Forma.
- Peso (variabilidad).
- Tiempo de fusión (método seguido).
- Material de acondicionamiento.

j) Aerosoles (espray y microdosificador)

- Descripción del recipiente y de la válvula.
- Volumen de solución medicamentosa.
- Precisión de la medida dosificadora.
- Tamaño de partícula del medicamento destinado a la inhalación.
- Naturaleza de los gases propelentes y toxicidad de los mismos.

k) Colirios y baños oculares

- Color.
- Volumen.
- Esterilidad.
- Isotonía.
- pH.
- Limpidez de la solución.

l) Inyectables

- Color del sólido o de la solución.
- Aspecto.
- pH (en solución).
- Volumen (límites).
- Peso (límites).
- Limpidez de la solución (partículas extrañas).
- Tamaño de partícula (en suspensiones).
- Esterilidad.
- Pirógenos.
- Inocuidad.
- Características del material de acondicionamiento.
- Tiempo de reconstitución.
- Humedad (sólidos).
- Naturaleza de los coadyuvantes (en caso de liofilización).

3. Descripción de las características físicas y químicas y método de valoración de los distintos componentes de la especialidad

Cumplir las siguientes especificaciones:

- Características organolépticas (color, olor, sabor).
- Características físicas (poder rotatorio, punto de fusión, punto de ebullición, solubilidad, espectro de absorción I. V. e I. R.)
- Fórmula empírica y desarrollada. Peso molecular.
- Solubilidad.
- Reacciones químicas características de identificación.
- Valoración.
- Pureza.
- Pérdida por desecación. Humedad.
- Residuo de ignición.
- Sustancias reductoras.
- pH.
- Metales pesados.
- Actividad en unidades internacionales o similares.

Nota: Estas especificaciones serán innecesarias en el caso de que la sustancia figure en la "Farmacopea española", "Farmacopea europea", u otra farmacopea internacional de uso vigente.

4. Descripción del procedimiento de fabricación

- Esquema de fabricación, describiendo las distintas operaciones para la preparación de la especialidad.
- Utillaje utilizado en tales operaciones.
- Control realizado en el curso de la fabricación.

5. Método de control cuali y cuantitativo de las sustancias activas de la especialidad terminada

- El laboratorio preparador describirá con todo detalle las técnicas seguidas para la investigación cualitativa y la determinación cuantitativa de las sustancias activas de la especialidad terminada, que habrán de ser específicas y reproducibles, con descripción de la preparación de los reactivos utilizados.

6. Métodos analíticos de los principios activos en la sangre y en la orina, siempre que sean posibles y, especialmente, para los fármacos nuevos y asociaciones

- Descripción de las técnicas especiales que se usan para estas determinaciones.

7. Técnicas seguidas para los estudios farmacológicos, farmacocinéticos, toxicidad y, eventualmente, teratogenicidad y cancerogénesis

- Descripción detallada de las técnicas especiales que se usan para estas determinaciones.

8. Estudios sobre la estabilidad probable o cierta de la especialidad

9. Prospectos, etiquetas y literaturas que acompañan a la especialidad

- Según normas detalladas que se establecerán por el Centro Nacional de Farmacobiología

10. Cuando se incluya en la fórmula algún excipiente nuevo, deberá considerarse como sustancia activa y consignará sus datos analíticos.

11. Los laboratorios deberán remitir, cuando les sea solicitado:

- Cualquier fotocopia de los trabajos citados en la bibliografía.
- Producto puro, —con su ficha de análisis correspondiente—, de cualquiera de los productos activos presentes en la fórmula de la especialidad.
- Cepa del germen o gérmenes que citen en los trabajos de valoración bacteriológica.
- Aclaración sobre cualquier técnica que se considere insuficientemente expuesta.

DATOS FARMACOLOGICOS DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS

- Nombre del principio activo.
- Sinonimia.
- Acciones farmacológicas.
- Toxicidad.
 - a) Aguda. DL50.
 - b) Crónica (3-6 meses) o subaguda (3-6 semanas).
 - c) Toxicidad fetal.
 - d) Teratogenia.
 - e) Cancerogenia.
- Farmacodinamia (curas dosis-efecto, tiempo-efecto, efectos colaterales o acciones no deseables).
- Farmacocinética (absorción, distribución, metabolismo, eliminación).
- Niveles en sangre.
- Vías de administración.
- Dosificación (dosis habitual máxima y mínima por toma y día).
- Indicaciones terapéuticas.
- Bibliografía (nombre del autor o autores, título del trabajo, nombre de la revista o publicación, referencia del número, tomo, año y página).
- Podrá acompañarse fotocopia de la bibliografía que se considere fundamental en su idioma original (en casos especiales se podrá solicitar la traducción española de los trabajos presentados).

ESTUDIO FARMACOLOGICO DE LA ESPECIALIDAD TERMINADA

1. Estudio de la acción farmacológica de la especialidad

- Técnica seguida para el estudio.
- Resultados obtenidos.
- Material gráfico demostrativo (en el caso de que lo haya).
- Estudio estadístico de los resultados.

Nota: Exposición detallada del avance y ventajas que presenta en relación con sus similares terapéuticos.

2. Indicación terapéutica fundamental o fundamentales

3. Farmacodinamia

- Curvas, dosis-efecto, curvas tiempo-efecto, etcétera.

4. Farmacocinética

- Absorción.
- Distribución.
- Metabolismo.
- Eliminación.
- Niveles en sangre.

5. Toxicidad de la especialidad

- Aguda. DL50.
- Crónica.
- Tolerancia local y general.
- Teratogénesis (eventual).
- Cancerogénesis.
- Toxicidad fetal.

Nota:

1. *La toxicidad aguda* deberá realizarse con arreglo al siguiente esquema:

- Se utilizarán dos especies de animales (mamíferos), igual número de machos que de hembras.
- Se utilizarán dos vías de administración, una de las cuales será la empleada para administrar la especialidad.
- Se describirá toda la instomatología observada a lo largo de una semana.

2. *La toxicidad exónica* deberá realizarse con arreglo al siguiente esquema:

- Se utilizarán dos especies de mamíferos (uno roedor).
- Se utilizarán dos vías de administración.

- Indicación expresa del ritmo de administración.
- Se harán dos observaciones, una corta, de dos y cuatro semanas y otra larga de tres y seis meses.
- Deberán establecerse claramente las condiciones experimentales.

3. Un excipiente utilizado por vez primera en el campo farmacéutico debe ser considerado a efectos toxicológicos como una sustancia activa.

6. Contraindicaciones

7. Incompatibilidades y efectos secundarios

8. Intoxicación y posible tratamiento de la misma.

9. Experiencias clínicas.

- Cuando se trate de asociaciones medicamentosas deberá justificarse la conveniencia de tal asociación y sus ventajas.

10. Justificación de la forma farmacéutica (vía de administración)

- En el caso de medicamentos inyectables que pueden ser administrados intravenosamente en líquidos de perfusión deberá indicarse la compatibilidad (estabilidad) de los mismos en las soluciones más comúnmente utilizadas.

11. Dosificación indicando la dosis terapéutica usual, máxima y mínima, por toma y día.

- En el caso de asociaciones deberán indicarse, además, las dosis habituales de cada uno de los componentes activos.

12. Bibliografía. Distribuida de acuerdo con los epígrafes anteriores.

13. Notas aclaratorias sobre exigencias clínicas especiales

a) Si los principios activos son idénticos a los de un producto conocido ya en el mercado, es suficiente con presentar las correspondientes citas bibliográficas y eventualmente sus fotocopias.

b) Los mismos requerimientos tendrán aquellos principios activos que sean suficientemente conocidos aunque no estén registrados en España.

c) Si se trata de uno o varios principios activos que no estén suficientemente conocidos o registrados, es necesario que el laboratorio acompañe documentación clínica firmada por personas responsables o centros oficiales.

d) Cuando se trate de registrar un principio activo que no sea suficientemente conocido por un laboratorio extranjero, se exigirá la presentación de documentación que acredite estar registrado en el país de origen.

PROPUESTA DEL NUEVO REGLAMENTO PARA EL REGISTRO DE LAS ESPECIALIDADES FARMACEUTICAS

1. Expediente que se presentará al registro general de la Dirección General de Sanidad.

1.1. El laboratorio preparador presentará en el Registro General de la Dirección General de Sanidad la oportuna solicitud de registro, con el modelo 1 actual o convenientemente actualizado.

1.2. A la documentación anterior se acompañará el estudio económico en la forma que estime la Sección de Registro.

1.3. El Registro General entregará al solicitante un recibo duplicado acreditativo y numerado.

2. Expediente que se presentará en el Centro Nacional de Farmacología.

2.1. Con el duplicado del recibo que se obtuvo en la presentación al Registro General, se presentará en el Centro Nacional de Farmacobiología, y en doble ejemplar, el expediente técnico en el que figuren las memorias analíticas y farmacológicas, material de acondicionamiento, y demás peticiones que se indicarán en formato que, al efecto, propondrá el Centro Técnico de Farmacobiología en su momento.

2.2. El Centro Nacional de Farmacobiología lo estudiará en el plazo de un mes y medio, excepto en el caso de que existan incidencias que deban ser completadas por el laboratorio preparador, realizando este Centro las peticiones oportunas al laboratorio.

2.3. Si el Centro Nacional de Farmacobiología, encuentra conforme el expediente presentado, emitirá un dictamen provisional favorable, que se comunicará a la Subdirección General de Farmacia y al laboratorio, en el que hará constar el número de muestras de la especialidad preciso para el ulterior análisis, así como aquellas peticiones que estime oportunas, materia prima de los principios activos, cepas necesarias para su comprobación, etcétera.

2.4. Este dictamen provisional favorable, tendrá una validez de un año como mínimo. Hasta ese momento, el registro queda abierto y en consecuencia el laboratorio puede remitir aquella documentación que crea oportuna, para su inclusión en el expediente, así como los posibles cambios de excipientes, nuevos estudios sobre la estabilidad, etcétera. Sin que dichos cambios afecten a la composición cualitativa o cuantitativa de los principios activos.

2.5. El laboratorio preparador, en éste tiempo, podrá fabricar el primer lote de la especialidad, con un número de ejemplares en el lote que dependerá esencialmente de su acción terapéutica y otras circunstancias que concurren en el preparado, pero que no ha de ser inferior a 2.000 ejemplares.

2.6. Se prevé la creación de una comisión mixta Centro Técnico de Farmacobiología-Registro, con carácter quinquenal, con el

fin de unificar criterios, previamente a la petición y concesión del número provisional.

3. Análisis de la muestra del primer lote de fabricación

3.1. Una vez fabricado este primer lote, el laboratorio solicitará de la Subdirección General de Farmacia, la visita del inspector para efectuar la recogida de las muestras que con antelación había indicado el Centro Nacional de Farmacobiología, precintando el resto del lote. Tales muestras, así como los cartones definitivos, y las demás peticiones al respecto, las remitirá el inspector al Centro Técnico de Farmacobiología.

3.2. Si los análisis realizados en el Centro Nacional de Farmacobiología resultan favorables, se emitirá un informe definitivo a la Subdirección General de Farmacia, y se remitirá el duplicado de la documentación técnica a la Sección de Registro para su archivo.

3.3. En caso de que las muestras del primer lote no estén conformes, el laboratorio preparador podrá recurrir en el plazo de treinta días ante el Centro Nacional de Farmacobiología, pudiéndose llegar a un examen contradictorio.

3.4. En el caso de que las muestras no estén conformes definitivamente, la Inspección procederá a la destrucción del lote.

3.5. Se concede al laboratorio preparador una segunda opción de fabricar otro lote que será de nuevo presentado y analizado por el Centro Nacional de Farmacobiología.

3.6. En el caso de que las muestras de éste segundo lote tampoco estén conformes, se anulará el registro de esta especialidad.

4. Concesión por parte de la Dirección General de Sanidad del número definitivo de Registro, y autorización para comercializar la especialidad.

4.1. La Dirección General de Sanidad, a la vista del informe definitivo del Centro Nacional de Farmacobiología, y si lo estima

oportuno, concederá el número de registro definitivo, y comunicará al laboratorio la concesión del mismo, así como la autorización para comercializar la especialidad.

4.2. Asimismo comunicará su decisión a la Inspección para que levante los precintos y no se demore la puesta en el mercado de este primer lote controlado.

4.3. Este primer lote podrá ser comercializado con el número provisional de registro. Los lotes sucesivos llevarán el número definitivo asignado a la especialidad.

S. 4-2



MINISTERIO DE LA GOBERNACION

DIRECCION GENERAL DE SANIDAD

Subdirección General de Farmacia

REGISTRO

DE

ESPECIALIDADES FARMACEUTICAS

(Aclaraciones para el mejor cumplimiento
de las disposiciones del Decreto 1416/1973
de 10 de Mayo - B.O.E. nº 156 - 30 Junio).

DIRECCION GENERAL DE SANIDAD

SUBDIRECCION GENERAL DE FARMACIA

NORMAS ACLARATORIAS PARA FACILITAR LA
=====

PRESENTACION DE LOS EXPEDIENTES DE RE-
=====

GISTRO DE ESPECIALIDADES FARMACEUTICAS
=====

RELACION DE DOCUMENTOS QUE DEBEN PRESENTARSE AL CENTRO NACIONAL DE FARMACOBIOLOGIA Y SECCION DE REGISTRO FARMACEUTICO DE LA DIRECCION GENERAL DE SANIDAD:

	<u>DOCUMENTACION -SECCION REGISTROS FARMACEUTICOS-</u>	<u>DOCUMENTACION -CENTRO NACIONAL FARMACOBIOLOGIA-</u>
MODELO Nº 1	SI	SI
MODELO Nº 2	SI	SI
MODELO Nº 3	SI	SI
MODELO Nº 4	—	SI
MODELO Nº 5	—	SI
MODELO Nº 6	SI	SI
MODELO Nº 7	SI	—
MODELO Nº 8	—	SI
MODELO Nº 9	SI	SI
MODELO Nº 10	SI	SI
MODELO Nº 11	SI	SI

NOTAS : 1.- Dos ejemplares del modelo nº 1, que es la instancia para la petición del Registro, se sellarán en el Registro General de la Dirección General de Sanidad:

- a) Una de ellas conteniendo toda la documentación correspondiente a la Sección de Registros Farmacéuticos sería enviada allí por el Registro General de la Dirección General de Sanidad.
- b) La otra copia conteniendo toda la documentación correspondiente al Centro Nacional de Farmacobiología, será enviada directamente, desde el Registro General de la Dirección General de Sanidad al Centro Nacional de Farmacobiología.

RELACION DE LOS MODELOS DE DOCUMENTACION IMPRESA QUE FACILITARA
LA DIRECCION GENERAL DE SANIDAD

- MODELO Nº 1 : Instancia de Registro.
- MODELO Nº 2 : Memoria Farmacológica, Terapéutica y Clínica de la Especialidad Farmacéutica.
- MODELO Nº 3 : Memoria Farmacológica de los principios activos que integran la Especialidad Farmacéutica.
- MODELO Nº 4 : Memoria Analítica de los principios activos de la Especialidad Farmacéutica.
- MODELO Nº 5 : Memoria Analítica de cada uno de los componentes de la Especialidad Farmacéutica.
- MODELO Nº 6 : Materiales de acondicionamiento.
- MODELO Nº 7 : Memoria Económica (Escandallo).
- MODELO Nº 8 : Resumen de la memoria económica.
- MODELO Nº 9 : Modelo de hojas en blanco en las que se debe contestar a los distintos epígrafes de cada memoria.
- MODELO Nº 10: Composición cuantitativa completa.
- MODELO Nº 11: Ficha técnica de la Especialidad Farmacéutica.

MODELO 1 : INSTANCIA DE REGISTRO

Se contestará a todos los epígrafes que figuran en el mismo.

MODELO 2 : MEMORIA FARMACOLOGICA, TERAPEUTICA Y CLINICA

1. ESTUDIO DE LA ACCION FARMACOLOGICA

En este estudio se pondrán de manifiesto las propiedades farmacológicas de la especialidad farmacéutica.

2. ESTUDIO FARMACODINAMICO

Este estudio se realizará teniendo en cuenta dos aspectos diferentes. Por una parte, se describirán de manera adecuada las acciones que constituyan la base de sus aplicaciones terapéuticas, tanto desde un punto de vista cualitativo como cuantitativo. El estudio cuantitativo (curvas dosis-efecto, tiempo-efecto, etc.), deberá realizarse, siempre que sea posible, en comparación con otro producto similar de acción bien conocida. Los resultados de la investigación deberán estar apoyados en el estudio de los datos estadísticos.

Las técnicas experimentales utilizadas, siempre que no sean habituales, deberán ser citadas en este apartado, y deberán ser descritas detalladamente, en el apartado correspondiente de la memoria analítica, de manera que se puedan reproducir.

Cuando se trate de asociaciones de medicamentos deberá demostrarse que dicha asociación es más ventajosa que la sustancia considerada como fundamental en la especialidad.

Por otra parte, lo que debe tenerse especialmente en cuenta es el estudio de los efectos colaterales o secundarios indeseables de -

la especialidad. Este estudio será tanto más detallado cuanto más se aproxime la dosis eficaz a la dosis tóxica.

Los estudios farmacodinámicos serán necesarios especialmente para todas aquellas sustancias que no figuren en las Farmacopeas conocidas (Farmacopea Europea, Farmacopea Internacional, Farmacopea Española, etc.). En caso de asociaciones medicamentosas no habituales (menos de tres años en el mercado), será igualmente necesario el estudio farmacodinámico, aunque las sustancias asociadas figuren en las farmacopeas citadas.

3. ESTUDIO FARMACOCINETICO

Entraña los estudios de liberación, absorción, distribución, metabolismo y eliminación del medicamento en el organismo. Son especialmente necesarios para los productos antiinfecciosos, medios de diagnóstico, nuevas vías de administración, formas farmacéuticas especiales (liberación graduada, retard, etc., etc.).

Estos estudios no serán necesarios cuando se trate de sustancias conocidas, que se utilicen en terapéutica humana, por lo menos desde tres años antes. Si se trata de asociaciones conocidas (en el mismo tiempo) y los ensayos toxicológicos y la experimentación clínica acreditan su inocuidad, también podrán omitirse los estudios farmacocinéticos. En todo caso, el Centro Nacional de Farmacobiología, decidirá sobre la necesidad de presentación de los mismos.

4. ESTUDIOS TOXICOLOGICOS

En este apartado deberán indicarse detalladamente los límites de toxicidad del preparado. Deberán tenerse en cuenta las siguien-

tes especificaciones:

4.1. Toxicidad por administración única (toxicidad aguda)

Deberá realizarse con la especialidad terminada y por dos vías de administración; una semejante a la utilizada en terapéutica humana y otra que asegure la absorción total del medicamento.

Siempre que sea posible se establecerá la DL₅₀ y sus límites de confianza. Igualmente, deberá establecerse la dosis mínima mortal para todos los animales de experimentación utilizados y la dosis máxima que no afecta a los mismos.

Se describirán los síntomas observados y la posible aparición de fenómenos locales; la duración de la observación de los animales no será inferior a una semana.

4.2. Toxicidad por administración reiterada (subaguda y crónica)

Tiene por objeto poner en evidencia las alteraciones funcionales y/o anatómo-patológicas producidas por la administración repetida de la especialidad y sirve para determinar las condiciones de la aparición de fenómenos tóxicos en función de su posología.

Podrá llevarse a cabo mediante dos sistemas, de acuerdo con su duración. Se exigirá en todos los casos una prueba de toxicidad corta -tres a cuatro semanas-, en casos especiales será preciso llevar a cabo una prueba de toxicidad prolongada -tres a seis meses-, en aquellos medicamentos que se emplean en el hombre de manera reiterada y por periodos largos de tiempo. Cuando el tratamiento medio sea breve (inferior a una semana) será suficiente la prueba de toxicidad corta -tres a cuatro semanas-.

Las pruebas deberán realizarse en dos especies diferentes de animales de experimentación, una de ellas será en roedores. Las condiciones experimentales, el número de animales, las pruebas de control y el estudio de estimación de los límites de confianza, estará en función de la importancia del problema.

La apreciación de los efectos tóxicos se realizará en base del examen del comportamiento, del crecimiento, constantes sanguíneas y bioquímicas y estudios necrópsicos y anatomopatológicos.

Tanto las especialidades con un único principio activo - como las asociaciones que ya sean conocidas y se encuentren en uso en terapéutica humana durante tres años, podrán omitir las pruebas de toxicidad de larga duración.

En todas las pruebas toxicológicas se hará indicación expresa de la vía de administración, ritmo y dosis utilizadas. Deberán establecerse claramente las condiciones experimentales y se harán observaciones intermedias, cada quince días como mínimo.

4.3. Estudios toxicológicos de nuevos excipientes

Si se utiliza por primera vez un excipiente en campo farmacéutico, deberá ser considerado a efectos toxicológicos como sustancia activa.

5. ESTUDIOS DE TOXICIDAD FETAL Y TERATOGENESIS

Estos ensayos serán efectuados por lo menos en dos especies de animales: el conejo (de una raza reconocida como sensible a las sustancias provistas de toxicidad fetal), y la rata o ratón, o

eventualmente en otra especie animal.

Las modalidades de la experimentación (número de animales, dosis, momento de la administración y criterios de la evaluación de los resultados) deberán ajustarse a los conocimientos científicos del momento. Los ensayos deberán realizarse con tres dosis diferentes y se determinarán las alteraciones tanto de los tejidos blandos como del esqueleto.

Cuando se trate de medicamentos sobre los que existe abundante experiencia o que no son utilizados en las mujeres gravidas, podrá suprimirse este estudio, pero en todo caso deberán justificarse las razones de esta decisión.

6. ESTUDIOS DE CANCEROGENESIS

Solo se llevarán a cabo ensayos de este tipo en:

- a) Aquellos principios activos que presenten una analogía química estrecha con la de los compuestos admitidos en principio como cancerígenos.
- b) En aquellas sustancias en las que el estudio toxicológico de larga duración haga sospechar la posibilidad de acciones de este tipo.

7. ENSAYOS CLINICOS

Los ensayos clínicos deberán ser realizados por personal de reconocida capacitación y en Centros de solvencia científica, previa autorización de la Dirección General de Sanidad.

Cada estudio expondrá con el suficiente detalle todos los datos necesarios para demostrar las conclusiones a que han llegado - los investigadores.

Las pruebas clínicas se verificarán en un número suficiente de enfermos y en el caso de los antiinfecciosos estableciendo previamente el germen causante de la infección.

Se reseñarán especialmente:

-El número de pruebas realizadas.

-El número de pacientes en cada prueba.

-Edad y sexo del enfermo.

-Diagnóstico clínico, aportando todos los resultados de las pruebas realizadas; antes, durante y al final de la experiencia.

-Dosis utilizada y vías de administración. Posología. Si las dosis han sido diferentes se anotará la dosis media y los límites de modificación.

-Tratamientos y medicamentos administrados simultáneamente. Frecuencia y dosis de estas administraciones. Se dará la composición completa de los medicamentos administrados al mismo tiempo.

-Duración del tratamiento.

-Resultados clínicos obtenidos.

-Reacciones adversas y/o efectos secundarios observados - durante el ensayo clínico.

-Conclusiones y comentarios.

Se recomienda que siempre que sea posible se establezcan pruebas de tipo "doble ciego". En este caso deberá indicarse no sólo la composición completa de los medicamentos aplicados, sino también - la de los placebos empleados.

Nota aclaratoria sobre exigencias de pruebas clínicas:

a) Si el/o los principios activos son idénticos a los de una especialidad utilizada ya en terapéutica humana, es suficiente con presentar las correspondientes citas bibliográficas y eventualmente sus fotocopias.

b) Los mismos requerimientos tendrán aquellos principios activos que sean suficientemente conocidos aunque no estén registrados en España. En este caso será necesario acreditar que dicha sustancia está registrada en el país de origen y aportar datos bibliográficos de revistas científicas calificadas.

c) El Centro Nacional de Farmacobiología podrá, en casos particulares, exigir determinados ensayos clínicos o autorizar que éstos no se realicen, siempre que las razones expuestas para ello por el laboratorio preparador sean perfectamente justificables.

8. DOSIFICACION, DOSIS TERAPEUTICA USUAL, MINIMA Y MAXIMA POR TOMA Y DIA.

Se expondrán las dosis: media, máxima y mínima de la especialidad por toma y día, así como las indicaciones pertinentes para su administración. En caso de tratarse de asociaciones medicamentosas se indicará también la dosis media y máxima de cada una de las sustan

cias activas.

Se tendrá especial cuidado en la dosificación para los niños, ya que en ellos y en especial en los primeros años, la excreción y eliminación no es paralela a la del adulto.

9. INDICACIONES CLINICAS

Se expondrán las que tengan carácter fundamental, en relación con la composición de la fórmula, debiendo evitar todas aquellas indicaciones indirectas cuyo fundamento científico sea dudoso o fundado en premisas teóricas insuficientemente comprobadas en la práctica. En las especialidades de empleo pediátrico, las indicaciones deben limitarse solamente a aquellas que tienen carácter fundamental y que hayan sido suficientemente comprobadas.

10. CONTRAINDICACIONES

Se expondrán todas las contraindicaciones observadas o posibles (publicadas o no publicadas), teniendo en cuenta los posibles efectos secundarios de la especialidad y las limitaciones metabólicas o de eliminación producidas por la afección que se desea tratar o afecciones concomitantes.

11. INCOMPATIBILIDADES Y EFECTOS SECUNDARIOS

11.1. Incompatibilidades

Se expondrán en este apartado todas las posibles interacciones que los componentes de la fórmula puedan presentar entre sí o con otros medicamentos (cualquiera que sea su mecanismo de acción: efecto

directo, interferencia en la absorción o en el transporte, competencia sobre los receptores, acción sobre el metabolismo o la excreción, etc..) y aún en casos especiales con alimentos y con el alcohol.

Esto es especialmente necesario para aquellos inyectables que se puedan administrar incorporados a los sueros salinos.

11.2. Efectos secundarios

El laboratorio preparador está obligado a declarar todas aquellas reacciones adversas o efectos secundarios atribuibles a la especialidad farmacéutica; asimismo, deberá informar a la Dirección General de Sanidad de cuantas reacciones adversas o efectos secundarios tenga conocimiento que se hayan producido por la administración del medicamento.

12. INTOXICACIONES Y SU TRATAMIENTO

Se expondrán tanto los síntomas precoces como el cuadro clínico propio de la intoxicación, y las medidas más apropiadas para combatirla.

13. VIA DE ADMINISTRACION

Justificación de la misma.

14. JUSTIFICACION DE LA FORMA FARMACEUTICA

La forma farmacéutica de elección será la más adecuada a la absorción del medicamento y a la facilidad de una dosificación exacta.

15. JUSTIFICACION DEL NUMERO DE UNIDADES POR ENVASE

Para ello se tendrá en cuenta el uso terapéutico a que está destinado el medicamento y la duración del tratamiento.

16. AVANCES O VENTAJAS QUE REPRESENTA RESPECTO A SUS SIMILARES TERAPEUTICOS

En el caso de que existan datos o estudios comparativos - sobre la ventaja o avance que representa la especialidad respecto a - otras similares, es conveniente que el Laboratorio preparador acompañe la documentación de que disponga.

17. ASOCIACIONES MEDICAMENTOSAS: SU JUSTIFICACION

Se aportarán todos aquellos datos que puedan servir para justificar la asociación propuesta.

Cuando la especialidad esté formada por una asociación - fija de medicamentos, deberá demostrarse que cada componente contribuye al efecto deseado para cada indicación y la dosis de cada componente será la apropiada de acuerdo con la eficacia deseada y con la seguridad del medicamento.

Cuando se indique que los componentes actúan concurrentemente, son particularmente importantes las consideraciones farmacocinéticas. El tiempo de "vida media" de los principios activos debe ser ordinariamente de duración semejante.

La acción terapéutica de la especialidad debe ser superior a la del componente más activo que figure en la misma, la asociación propuesta debe considerarse útil para un número de pacientes con

siderablemente elevado.

18. BIBLIOGRAFIA

En todas las citas bibliográficas se consignará por este orden, el nombre del autor, título del trabajo, denominación de la revista, volúmen, página y año.

Las citas bibliográficas estarán distribuidas y numeradas de acuerdo con cada uno de los epígrafes de esta memoria, de tal forma que permitan su fácil localización. El Centro Nacional de Farmacobiología podrá solicitar fotocopia de los trabajos citados en la bibliografía, así como la traducción al español de los mismos.

MODELO 3 : MEMORIA FARMACOLOGICA DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS DE LA ESPECIALIDAD

Se contestarán los epígrafes que figuran en el índice de esta memoria para cada uno de los principios activos, teniendo en cuenta las aclaraciones que figuran en el punto A. Memoria Farmacológica, Terapéutica y Clínica de esta publicación.

MODELO 4 : MEMORIA ANALITICA DE LA ESPECIALIDAD

1. COMPOSICION CUANTITATIVA COMPLETA

Se harán figurar todos y cada uno de los componentes de la especialidad en la cantidad exacta en que cada uno de ellos vaya

en la fórmula, especificando bien claramente si se trata de un principio activo o de un excipiente.

Los principios activos y excipientes se nombrarán mediante su nombre genérico, admitido internacionalmente o por la Organización Mundial de la Salud.

2. FORMA FARMACEUTICA

Se definirá clara y concisamente la forma farmacéutica - propuesta.

3. CARACTERISTICAS FISICAS

Se trata de definir el aspecto general, color, olor, sabor, forma, dimensiones, etc..., de los comprimidos, cápsulas, suspensiones y toda otra forma farmacéutica en que vaya presentada la especialidad.

Se entiende que el laboratorio preparador se compromete - a no modificar ninguna de estas características sin la aprobación de la Dirección General de Sanidad, previo informe del Centro Nacional de Farmacobiología para lo cual deberá presentar la oportuna propuesta, indicando los motivos que le impulsan a solicitar el cambio.

Para conocer las características físicas a definir en cada forma farmacéutica, se remite al lector al apartado 21 de este MODELO 4.

4. CARACTERISTICAS FISICO-QUIMICAS

Los límites a asignar a estos factores, limpieza de la so

lución, densidad, viscosidad, isotonicidad, pH en solución, etc..., vendrán dados por la forma farmacéutica que se considere.

Es especialmente importante su consideración en las formas farmacéuticas inyectables, en las de aplicación endovenosa, colirios, aerosoles, etc..

5. CARACTERISTICAS FARMACOTECNICAS

Se incluyen en este apartado todas aquellas especificaciones que correspondan a las distintas formas farmacéuticas y que sirvan para definir algunas de las más importantes características del medicamento.

5.1. Tiempo de disolución

Se refiere este apartado no sólo al tiempo que tarda en prepararse una solución inyectable a partir del medicamento sólido y el disolvente, sino también y es muy importante, al tiempo que tarda en disolverse el medicamento contenido en la forma farmacéutica, lo que afecta indudablemente a la liberación del mismo y a su absorción; en este segundo caso, cuando se trate de formas farmacéuticas orales, se fijará como parámetro tipo para la determinación de la velocidad de disolución, el tiempo que tarde en disolverse al 50 % del principio activo contenido en un comprimido, cápsula, gragea, etc.. Será una determinación a realizar por el Laboratorio preparador en todos los lotes fabricados para lograr así seguridad en la acción del medicamento.

5.2. Tiempo de disgregación

Deberá darse detalle del método empleado en esta determinación y de los resultados obtenidos.

5.3. Friabilidad

Se fija como límite máximo de pérdida, en quince minutos de rotación a velocidad constante, el 10 % de la masa total del comprimido. Esta determinación debe llevarse a cabo mediante aparatos para este ensayo, indicándose cual ha sido el utilizado.

5.4. Dureza

Corresponderá en todos los lotes a los límites establecidos de acuerdo con el método utilizado.

5.5. Tiempo de fusión

Se aplicará especialmente a los supositorios u otras fórmulas similares y no deberá sobrepasar los quince minutos, utilizando para ello un baño de agua a 37° con agitación adecuada.

5.6. Tamaño de partícula

Teniendo en cuenta la forma farmacéutica, deberá establecerse una curva granulométrica tipo, dando los porcentajes en que se distribuyen las partículas de cada tamaño, marcando unos límites para las partículas de menor y de mayor tamaño, de acuerdo con la utilización del medicamento (suspensiones, inyectables de acción retard, micro-dosificadores de suspensiones en spray, etc...).

5.7. Partículas contaminantes

Se refiere este apartado al estudio de las partículas con

taminantes presentes en líquidos para administración intravenosa, ampollas disolventes para inyectables, suspensiones cristalinas-inyectables, líquidos o reconstituidos y colirios. Se prestará gran atención a este control, estudiando la naturaleza y posible origen de las partículas contaminantes.

5.8. Tiempo de suspensión

(Tiempo invertido en la preparación, estabilidad de la misma y resuspendibilidad): todas las suspensiones estarán definidas en cuanto a estos parámetros, teniéndose muy en cuenta que la velocidad de sedimentación de estas suspensiones no sea muy rápida y que al producirse la misma no se formen aglomerados. También debe tenerse en cuenta la estabilidad física de la suspensión en el tiempo.

6. ESTUDIO DE LA ACCION RETARD O DE LIBERACION GRADUAL

a) Preparaciones ácido-resistentes: Será preciso dar detalle de las pruebas realizadas para establecer la resistencia de las cubiertas al jugo gástrico artificial, exponiendo los resultados obtenidos.

b) Preparaciones retard o de liberación gradual: Se describirá detalladamente el método seguido para la determinación de estas propiedades (retard o liberación gradual).

En estos casos será preciso realizar ensayos de labilidad de las cubiertas protectoras en el tiempo, debiendo especificarse las características y composición de los recubrimientos especiales.

7. DESCRIPCION DEL PROCESO DE FABRICACION

Se trata de dar información sobre el número y secuencia de las operaciones de fabricación de una especialidad, de acuerdo con la forma farmacéutica, incluyendo los datos de las cantidades totales empleadas en la fabricación de cada uno de los componentes de la fórmula (indicando el porcentaje de seguridad añadido de principio activo), del equipo utilizado en la preparación, de la secuencia de las operaciones realizadas, procedimiento de envasado y etiquetado, almacenamiento, muestreo y controles realizados a lo largo del proceso.

La especialidad farmacéutica debe mantener una composición estable con propiedades físicas y químicas y acción terapéutica constante, por lo que la información que se remita deberá contestar a los distintos puntos enunciados en la memoria correspondiente y será coherente y bien organizada, de tal forma que permita una revisión fácil. Cada paso debe precisarse claramente y las descripciones serán sencillas, pero indicativas. Deberán consignarse los siguientes datos:

- Esquema del proceso de fabricación, operaciones necesarias.
- Hoja de fabricación de un lote.
- Uillaje empleado.
- Controles realizados en el curso de la fabricación (pruebas de esterilidad, valoraciones, etc...).
- Muestreo realizado.
- Descripción del envasado y etiquetado.

8. ANALISIS CUALITATIVO Y CUANTITATIVO DE LOS COMPONENTES ACTIVOS DE LA ESPECIALIDAD.-

Se describirán con todo detalle las técnicas seguidas - para la investigación cualitativa y la determinación cuantitativa - de todos los componentes activos de la especialidad terminada, que habrán de ser específicas y reproducibles, e incluirán la preparación de los reactivos utilizados.

Asimismo, se incluirán en esta descripción los métodos seguidos para la comprobación de la presencia de los conservadores activos, coadyuvantes, edulcorantes artificiales y colorantes utilizados.

Se establecen como límites mínimo y máximo para el contenido en principio activo, los comprendidos entre 95 % y el 110 %.

En el caso de productos de origen biológico, estos límites estarán situados entre el 90 % y 115 %.

En casos particulares el Centro Nacional de Farmacobiología podrá establecer límites diferentes a propuesta del Laboratorio interesado.

9. DETERMINACION DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS Y/O DE SUS METABOLITOS EN LIQUIDOS BIOLOGICOS

Cuando se citen en la memoria farmacológica datos farmacocinéticos, se describirán los métodos analíticos seguidos para determinar los principios activos a sus metabolitos en los líquidos orgánicos. Estos métodos se describirán con todo detalle para que sean reproducibles.

10. 11. y 12. ESTUDIOS FARMACOLOGICOS, FARMACOCINETICOS Y TOXICOLOGICOS

Se describirán detalladamente las técnicas utilizadas, siempre que no tengan un carácter general (determinación de presión arterial, órganos aislados, etc..), pero se presentarán las gráficas demostrativas y las dosis, tipo de animal, etc., y el estudio estadístico de los resultados que demuestren los datos consignados en la memoria farmacológica.

13. ESTUDIOS DE TERATOGENICIDAD Y CANCEROGENESIS

Cuando sean necesarios, se detallarán las técnicas seguidas, los animales empleados, las dosis utilizadas y los resultados obtenidos.

14. 15.y 16. PRUEBAS DE INOCUIDAD Y TOLERANCIA LOCAL, ENSAYO DE PIROGENOS, PRUEBAS DE HISTAMINA Y SUSTANCIAS RELACIONADAS

Se presentarán los protocolos y técnicas empleadas en la realización de estos estudios.

Las pruebas de tolerancia local para las cremas y pomadas constarán de dos partes:

a) Determinación del índice de irritación primaria, en conejos albinos, sobre la piel rasurada intacta y después de abrasión. La zona tratada será cubierta por un apósito oclusivo que deberá ser mantenido durante 24 horas.

b) Apreciación de la agresividad superficial por la aplicación reiterada.

Se tratará la piel intacta, rasurada, directamente durante 90 días sin cubrir la zona con ningún apósito. También pueden hacerse pruebas sobre la conjuntiva ocular o sobre la mucosa rectal del conejo.

17. PRUEBAS DE ESTERILIDAD, ESTUDIO DE LA CONTAMINACION MICROBIANA

Se describirá la técnica seguida en la realización del ensayo de esterilidad y el método de trabajo empleado en el estudio de la contaminación microbiana, cualitativo y cuantitativo, en formas orales, tópicas, etc..

18. ESTUDIO DE LA BIODISPONIBILIDAD

La biodisponibilidad de los componentes activos de una especialidad farmacéutica se define como el porcentaje y la velocidad a que estos componentes se absorben y se utilizan en el organismo a partir de una forma farmacéutica determinada.

Ya es conocido que especialidades farmacéuticas que contienen los mismos componentes activos en iguales cantidades y en la misma forma farmacéutica pueden dar origen a diferentes niveles en sangre de los principios activos, Será responsabilidad del Laboratorio preparador el asegurar por medios científicos aceptables que la especialidad farmacéutica que pretende registrar responde a los standards de niveles de absorción, paso al torrente circulatorio y respuesta farmacológica que se le atribuye; así como, del mantenimiento de estas cualidades en los sucesivos lotes de fabricación.

Dado que no existen métodos de medida exactos para el es-

tudio de la biodisponibilidad de muchos medicamentos, será preciso poner atención especialmente sobre aquellos medicamentos en los que un defecto de la biodisponibilidad podría ser perjudicial al paciente.

Métodos que pueden servir para el estudio de la biodisponibilidad:

- a) Estudio de los niveles sanguíneos y/o de los porcentajes de excreción urinaria del medicamento o de sus metabolitos, - medidos después de la administración del medicamento.
- b) Cuando no sea posible técnicamente el estudio de los niveles en sangre o la eliminación urinaria, se podrá demostrar la biodisponibilidad mediante pruebas clínicas que demuestren el efecto terapéutico de la especialidad, con referencia a otra tomada como patrón o frente a un placebo.
- c) Mediante pruebas farmacológicas de actividad. Estas - pruebas podrán llevarse a cabo en humanos, pero si existe un modelo de animal apropiado a la prueba, éste será aceptado.

19. ESTUDIO DE LA ESTABILIDAD. FECHA DE CADUCIDAD

El laboratorio preparador describirá los métodos empleados en las pruebas de estabilidad, que servirán para establecer la fecha de caducidad.

En el informe que se haga se acompañarán las gráficas y estadísticas de los resultados obtenidos.

En las preparaciones extemporáneas, figurará el tiempo de validez de la especialidad una vez efectuada su preparación según instrucciones.

20. CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

El Laboratorio preparador expondrá cuales han de ser las condiciones idóneas de conservación y almacenamiento de la especialidad farmacéutica, de acuerdo con el o los principios activos y con las características de la forma farmacéutica de que se trate.

21. ESPECIFICACIONES PARA DEFINIR LA ESPECIALIDAD - FARMACEUTICA

Según cada caso particular y la naturaleza de la forma farmacéutica de la especialidad que se presenta a registro, será preciso que el laboratorio preparador defina las características que a continuación se detallan:

21.1. Comprimidos, tabletas o grageas

Aspecto, color, forma, tamaño, peso, tiempo de disgregación, friabilidad, dureza, humedad, uniformidad de dosificación, velocidad de disolución, estabilidad, etc...

21.2. Comprimidos recubiertos

Aspecto, color, forma, tamaño, peso medio del núcleo y del comprimido final, tiempo de disgregación, friabilidad, dureza, humedad, velocidad de disolución, estabilidad, etc..

21.3. Cápsulas de gelatina

Aspecto, color, forma, tamaño, solubilidad de la cápsula, naturaleza de los componentes, uniformidad de peso, humedad del contenido, homogeneidad del contenido, velocidad de disolución, estabilidad, etc...

21.4. Formas galénicas ácido-resistentes (comprimidos, cápsulas, granulados)

Las exigencias corresponderán a las de la forma farmacéutica y además deberá indicarse el tiempo que resisten sin disgregarse en un medio gástrico artificial (método utilizado).

21.5. Preparaciones con revestimiento protector especial de liberación progresiva

Las exigencias serán las correspondientes a la forma farmacéutica preparada, además de las especificaciones para la demostración de la cubierta protección y de la técnica de comprobación de la liberación progresiva del medicamento.

21.6. Polvos

a) Polvos para ingestión oral (bolsitas, granulados, papelillos, etc..)

Tiempo de solubilidad, aspecto, color, peso medio, mínimo y máximo del contenido, uniformidad de la masa, humedad, tiempo de preparación de la suspensión, recuento de gérmenes (eventualmente)

b) Polvos para aplicación local (varios).

Aspecto, color, peso medio, máximo y mínimo, forma y esterilidad, cuando sea para aplicaciones sobre heridas abiertas.

21.7. Suspensiones orales (preparadas o en polvo para su preparación)

Aspecto, color, olor, suspensibilidad, peso medio del contenido del envase (máximo y mínimo), estabilidad de la suspensión,

densidad, conservadores, viscosidad, volúmen final (variabilidad), tiempo de preparación de la suspensión (suspensiones extemporáneas) recuento de gérmenes (eventualmente).

21.8. Pomadas y cremas

Aspecto, color, consistencia, peso medio del contenido (máximo y mínimo) naturaleza del vehículo, naturaleza del recipiente, solubilidad, recuento de gérmenes (eventualmente).

21.9. Supositorios y Ovulos

Aspecto, color, tamaño, forma, peso medio (límites máximos y mínimos), tiempo de fusión, material de acondicionamiento (características).

21.10. Aerosoles (Spray y microdosificador)

Descripción del recipiente y válvula, volúmen de solución medicamentosa (límites máximo y mínimo), precisión de la válvula dosificadora, tamaño partícula del medicamento, naturaleza de los gases propelentes o toxicidad de los mismos.

21.11. Colirios y baños oculares

Aspecto, color, volúmen medio (límites máximo y mínimo), pH, isotonía, limpidez de la solución, estabilidad de la suspensión, esterilidad (eventualmente).

21.12. Inyectables

Aspecto y color de la solución, tiempo de disolución, pH en solución (límites máximo y mínimo), volúmen de disolvente (lí-

mites), peso medio del producto (límites), limpidez de la solución, partículas extrañas (nº máximo), tamaño de partícula (suspensiones), esterilidad, inocuidad, pirógenos, características del material de acondicionamiento (ampollas, frascos-viales, envases de plástico, - jeringas, etc.), tiempo de reconstitución, humedad (sólidos), naturaleza de los coadyuvantes (liofilización), etc.

22. BIBLIOGRAFIA

Para contestar este epígrafe el laboratorio preparador se atenderá a las especificaciones que figuran en la Memoria Farmacológica, Terapéutica y Clínica.

NOTA: Cuando le sea solicitado, el laboratorio preparador, deberá remitir al Centro Nacional de Farmacobiología: a) Muestra patrón del principio activo puro con su hoja de análisis correspondiente; b) Cepa del germen o gérmenes que se citen en los ensayos de valoración bacteriológica y c) Reactivos especiales, si son necesarios.

MODELO 5 : MEMORIA ANALITICA DE LOS COMPONENTES DE LA ESPECIALIDAD

Se contestarán los epígrafes que figuran en el índice de esta Memoria para cada uno de los principios activos, teniendo en cuenta las aclaraciones que figuran en el punto C. MEMORIA ANALITICA DE LA ESPECIALIDAD, de esta publicación.

MODELO 6 : MATERIALES DE ACONDICIONAMIENTO

1. MATERIALES DE ENVASADO, CONTROLES ANALITICOS, COMPROBACIONES

El Laboratorio preparador deberá remitir información detallada, sobre el material de envasado, métodos de control analítico del mismo, datos de las comprobaciones a que se somete (puede ser de utilidad la presentación de un dibujo, en el que se señalen las tolerancias admitidas).

Cuando se trate de envases en plástico o vidrio que van a contener soluciones para perfusión, deberán tenerse en cuenta los correspondientes ensayos tecnológicos, químicos y biológicos, tanto en el envase como en el accesorio inyector.

2. DOSIFICADORES, GOTEROS, CUCHARILLAS, VALVULAS, ETC..
CONTROLES ANALITICOS. COMPROBACIONES

El Laboratorio preparador deberá remitir información detallada de los métodos de control analítico y comprobaciones a que somete a los diferentes accesorios que forman parte de la especialidad.

3. MODELO DE PROSPECTO (hoja de instrucciones)

En el prospecto, que deberá ser claro y conciso, figurarán los siguientes epígrafes:

- Composición cuantitativa (principios activos).
- Indicación terapéutica fundamental o fundamentales.
(Excepto en casos especiales en que la Dirección Ge-
- Fecha de caducidad. Tiempo de validez de la especialidad de preparación extemporánea.

neral de Sanidad no lo estime oportuno).

- Dosificación máxima y mínima, por toma y día. Especial referencia a su uso en pediatría.
- Normas necesarias para la correcta administración - del preparado.
- Contraindicaciones.
- Incompatibilidades.
- Efectos secundarios.
- Intoxicación y su tratamiento.
- Condiciones para su conservación.
- Presentaciones.

4. MODELO DE ETIQUETAS (envase continente del medicamento)

Se refiere a las etiquetas propiamente dichas u otros sistemas de impresión.

Deberán figurar en las mismas, siempre que sea técnicamente posible, los datos siguientes:

- Nombre de la especialidad.
- Nombre del laboratorio preparador y domicilio.
- Número de Registro en la Dirección General de Sanidad.
- Nombre del Director Técnico Farmacéutico.
- Número de lote y fecha de caducidad. Tiempo de validez de las preparaciones extemporáneas.

- Vía de administración.
- Contenido del envase o por unidad.

5. MODELO DE CARTONAJE (Envase externo)

Deberán figurar en el mismo los datos siguientes:

- Nombre de la Especialidad que no origine confusión o dé origen a error, no debiendo llevar letras o números, que no estén identificados con algún producto activo de los contenidos en su fórmula o concentración de la misma.
- Composición cuantitativa de la especialidad, referida exclusivamente a principio activo, que deberán obligatoriamente expresarse con su nombre genérico cuando exista. La concentración o dosis de aquellos principios activos que por su naturaleza lo requieran, será expresada como sea norma indicar su actividad. En el caso de jarabes, suspensiones extemporáneas, etc., la fórmula vendrá expresada en peso volúmen.
- Contenido del envase y dosis por unidad
- Vía de administración y forma de empleo
- Precio de venta al público
- Fecha de caducidad·Tiempo de validez de las preparaciones extemporáneas.
- Condiciones de conservación (en caso necesario).
- Clave de identificación del lote
- Forma de dispensación, si se exige receta médica o receta de estupefacientes.

- Número de registro en la Dirección General de Sanidad.
- Nombre y Dirección del Laboratorio preparador
- Nombre del Director Técnico Farmacéutico
- No se admitirá que en el cartónaje o envase exterior figuren las indicaciones terapéuticas.
- Símbolos correspondientes a las definiciones de la -
ficha irán situados en el ángulo superior derecho de la cara princi-
pal del envase.

MODELO 7 : MEMORIA ECONOMICA (Escandallo)

Se ajustará a los epígrafes que figuren en el modelo -
oficial de la Dirección General de Sanidad.

MODELO 8 : RESUMEN DE LA MEMORIA ECONOMICA

Se ajustará a los epígrafes que figuren en el modelo
oficial de la Dirección General de Sanidad.

MODELO 9: HOJAS EN BLANCO PARA COMPLETAR LAS CONTESTACIONES A
LOS DISTINTOS MODELOS QUE FORMAN EL EXPEDIENTE

Se utilizarán estas hojas normalizadas, que deberán ser
numeradas correlativamente, en las contestaciones a todos y cada -
uno de los epígrafes de las memorias de que consta el expediente de

registro.

MODELO 10 : COMPOSICION CUANTITATIVA COMPLETA

Servirá este modelo para detallar la composición cuantitativa completa de todos los componentes de la especialidad.

MODELO 11 : FICHA TECNICA DE LA ESPECIALIDAD FARMACEUTICA

Se contestará clara y concisamente a cada uno de los epígrafes de este modelo, que se ha preparado siguiendo la

Dado que existe una ficha normalizada confeccionada de acuerdo con las instrucciones de la Subdirección General de Farmacia y el Centro Nacional de Farmacobiología, que es la que publica la Asociación de Centros Farmacéuticos de España (A.C.F.E.S.A.), parece procedente utilizar la misma a estos efectos.

Se adjunta nota aclaratoria del significado de los símbolos que serán los mismos que deberán figurar en los cartones exteriores de la especialidad farmacéutica.

SÍMBOLOS Y SU SIGNIFICADO

- Receta médica.
- Receta médica - Psicotropo.

- Receta médica - Estupefaciente..
- ✱ Necesita condiciones especiales de conservación.
(Frigorífico)
- ⌚ Tiene fecha de caducidad.

Se contestará clara y concisamente a cada uno de los -
epígrafes que figuran en este modelo.

MOD. 1

Nº Provisional _____

Nº Definitivo* _____

MINISTERIO DE LA GOBERNACION
DIRECCION GENERAL DE SANIDAD
REGISTRO FARMACEUTICO

ESPECIALIDADES

Nombre del Laboratorio o Empresa _____

_____ con domicilio en _____
provincia de _____ calle _____ nº _____ y en

su representación D. _____ como _____

_____ con Documento Nacional de Identidad nº _____
y asistido del farmacéutico D. _____ en ca-

lidad de Director Técnico Farmacéutico o garante de la misma

SOLICITA, la inscripción de la especialidad farmacéutica que, -
a continuación se describe y cuya denominación provisional es _____

Composición cuantitativa íntegra por:

Principios activos:

Cantidades:

Excipientes:

Cantidades.

Forma Farmacéutica _____

Contenido de los envases propuestos _____

Indicación terapéutica fundamental _____

Otras indicaciones _____

Su dispensación se deberá hacer con o sin receta médica

" " " " " con receta de estupefacientes

(Táchese, lo que no proceda)

Posologia media recomendada para adultos: _____

Posologia media recomendada para niños : _____

Condiciones especiales de almacenamiento y conservaci3n _____

Plazo previsto de caducidad _____

Fecha _____

Firma del representante de la
Empresa

Firma del Director T3cnico
Farmac3utico

(sello)

ILMO. SR. DIRECTOR GENERAL DE SANIDAD

D. _____ como Director
T3cnico Farmac3utico o garante de _____

CERTIFICO, que todos los datos que figuran en el presente ex-
pediente han sido revisados y conformados por m3 y que fui -
nombrado para ejercer el cargo que ostento en fecha _____
_____ habiendo quedado inscrito mi t3tulo profesional al
folio _____ del libro _____ de la Inspecci3n Provincial
de Farmacia de _____

Fecha y Firma

(sello)

* A rellenar por el Registro Farmac3utico

MOD. 1 (continuación)

Nº Provisional _____

(Sólo para ESPECIALIDADES EXTRANJERAS)

La presente solicitud de inscripción de especialidad farmacéutica se refiere a la inscrita en el país _____ con el nº _____ en fecha _____ y - que será elaborada en España por concesión de _____ a cuyo efecto acompaño el certificado sanitario del País de origen y el poder para registrar en España, ambos documentos debidamente legalizados y visados por el Consulado de España en _____ acompañados de las correspondientes traducciones al español.

Si la especialidad fuese elaborada en el País de origen se consignarán, además los datos siguientes:

País de origen: _____ se elaborará en: _____
 (país) _____ por: (Laboratorio) _____
 _____ Domicilio: _____

El régimen de importación de la especialidad totalmente terminada se cifra en (meses) (años) _____ y el motivo de no poderse elaborar en España es : _____

En todo caso deberán facilitar justificantes del precio de venta al público que la especialidad tiene en el País de origen y en otros en los que ya esté registrada.

Fecha, Firma

MOD. 2

(el importe
.....)

Nº

DIRECCION GENERAL DE SANIDAD

SUBDIRECCION GENERAL DE FARMACIA

CENTRO NACIONAL DE FARMACOBIOLOGIA

MEMORIA FARMACOLOGICA, TERAPEUTICA Y CLINICA DE LA ESPECIALIDAD.

E S P E C I A L I D A D E S

NOMBRE DE LA ESPECIALIDAD

Número Provisional de Tramitación (1)

Número de Registro (2)

Especialidad Nacional o Extranjera

Laboratorio preparador

Domicilio del Laboratorio

Director Técnico del Laboratorio

Componentes sometidos a restricción

Debe ser dispensada libremente, con receta o con receta oficial de tóxicos

INDICE DE LA MEMORIA (3)HOJA

Composición cuantitativa completa
Indicación terapéutica fundamental. Otras indicaciones
Estudio de la acción farmacológica
Estudio Farmacodinámico
Estudio Farmacocinético
Estudios toxicológicos
Estudios de Toxicidad fetal y teratogénesis
Estudios de Cancerogénesis
Ensayos clínicos
Dosificación. Dosis terapéutica usual, mínima y máxima por toma y día
Indicaciones clínicas
Contraindicaciones
Incompatibilidades y efectos secundarios
Intoxicaciones y su tratamiento
Vía de administración
Justificación de la forma farmacéutica
Justificación del número de unidades por envase
Avance o ventajas que representa respecto a sus similares terapéuticos
Asociaciones medicamentosas: justificación de la misma
Bibliografía

- (1) El número provisional de tramitación estará compuesto así: Un número que mantendrá como propio el laboratorio a modo de clave de identificación. Separado de este número por un guión figurará otro que tendrá cuatro cifras, las dos primeras serán indicadoras del año en que se pide el registro, las dos segundas individualizarán el preparado consignando el número de orden correlativo que el mismo tenga entre los registros solicitados por el laboratorio en ese año (Decreto 1416/1973, B.O.E. 156 de 30 de Junio)
- (2) Será adjudicado por la administración y consistirá en un número que mantendrá el laboratorio como clave de su identificación, separado de este número por un guión figurará otro de tres dígitos que será el de orden correlativo que la especialidad tenga entre las elaboradas por el laboratorio (Decreto 1416/1973, B.O.E. 156 de 30 de Junio).
- (3) Índice: Esta memoria deberá cumplimentar, de acuerdo con el Decreto 1416/1973, todos los epígrafes que se relacionen en el índice, en el que deberán anotar los números de las hojas que les corresponda.
Para cumplimentar esta memoria se utilizarán las hojas Modelo 9, que se numerarán correlativamente.

NOTA : Para cumplimentar debidamente esta memoria el laboratorio se atenderá a las especificaciones publicadas a este respecto por la Dirección General de Sanidad.

DOCUMENTACION QUE SE ACOMPAÑA

Madrid, a ____ de _____ de 1973

Director Técnico Farmacéutico

MOD. 3

(el importe
.....)

Nº

DIRECCION GENERAL DE SANIDAD

SUBDIRECCION GENERAL DE FARMACIA

CENTRO NACIONAL DE FARMACOBIOLOGIA

MEMORIA FARMACOLOGICA DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS DE LA ESPECIALIDAD

ESPECIALIDADES

NOMBRE DE LA ESPECIALIDAD

Número provisional de tramitación (1)

Número de Registro (2)

Especialidad Nacional o Extranjera

Laboratorio preparador

Director Técnico Farmacéutico

INDICE DE LA MEMORIA (3)HOJA

Nombre del principio activo. Denominación común internacio nal si la tuviere (nombre genérico)
Sinonimias
Fórmula empírica y desarrollada
Indicaciones terapéuticas
Estudio de la acción farmacológica
Estudio Farmacodinámico
Estudio Farmacocinético
Estudio de teratogenicidad y cancerogénesis
Estudios toxicológicos
Niveles en sangre y líquidos del organismo
Posibles vías de administración
Dosificación
Contraindicaciones
Incompatibilidades y efectos secundarios
Bibliografía

- (1) El número provisional de tramitación estará compuesto así: Un número que mantendrá como propio el laboratorio a modo de clave de identificación. Separado de este número por un guión figurará otro que tendrá cuatro cifras, las dos primeras serán indicadoras del año en que se pide el registro, las dos segundas individualizarán al preparado consignando el número de orden correlativo que el mismo tenga entre los registros solicitados por el laboratorio en ese año (Decreto 1416/1973, B.O.E. 156 de 30 de Junio)
- (2) Será adjudicado por la administración y consistirá en un número que mantendrá el laboratorio como clave de su identificación, separado de este número por un guión figurará otro de tres dígitos que será el de orden correlativo que la especialidad tenga entre las elaboradas por el laboratorio (Decreto 1416/1973, B.O.E. 156 de 30 de Junio).
- (3) Índice: Esta memoria deberá cumplimentar, de acuerdo con el Decreto 1416/1973, todos los epígrafes que se relacionen en el índice, en el que deberán anotar los números de las hojas que les corresponda.
Para cumplimentar esta memoria se utilizarán las hojas Modelo 9, que se numerarán correlativamente.

NOTA : Para cumplimentar debidamente esta memoria el laboratorio se atenderá a las especificaciones publicadas a este respecto por la Dirección General de Sanidad.

DOCUMENTACION QUE SE ACOMPAÑA

Madrid, a ____ de _____ de 1973

Director Técnico Farmacéutico

MOD. 4

(el importe
.....)

Nº

DIRECCION GENERAL DE SANIDAD

SUBDIRECCION GENERAL DE FARMACIA

CENTRO NACIONAL DE FARMACOBIOLOGIA

MEMORIA ANALITICA DE LA ESPECIALIDAD

ESPECIALIDADES

NOMBRE DE LA ESPECIALIDAD

Número provisional de tramitación (1)

Número de Registro (2)

Especialidad Nacional o Extranjera

Laboratorio preparador

Domicilio del Laboratorio

Director Técnico Farmacéutico

Componentes sometidos a restricción

Debe ser dispensada libremente, con receta o con receta oficial de tóxicos

INDICE DE LA MEMORIA (3)HOJA

Composición cuantitativa completa
Forma Farmacéutica
Características físicas
Características físico-químicas
Características farmaco-técnicas
Estudio de la acción retard o de liberación gradual
Descripción del proceso de fabricación
Análisis cualitativo y cuantitativo de los componentes activos
Determinación de los principios activos o de sus metabolitos en líquidos biológicos
Estudios farmacológicos
Estudios farmacocinéticos
Estudios toxicológicos
Estudios de teratogenicidad y cancerogénesis
Pruebas de inocuidad y tolerancia local
Ensayo de pirógenos
Pruebas de histamina y sustancias relacionadas
Pruebas de esterilidad. Estudio de la contaminación microbiana
Estudio de biodisponibilidad
Estudio de la estabilidad. Fecha de caducidad
Condiciones de conservación y almacenamiento
Otras especificaciones de interés para definir la especialidad farmacéutica
Bibliografía

- (1) El número provisional de tramitación estará compuesto así: Un número que mantendrá como propio el laboratorio a modo de clave de identificación. Separado de este número por un guión figurará otro que tendrá cuatro cifras, las dos primeras serán indicadoras del año en que se pide el registro, las dos segundas individualizarán al preparado consignando el número de orden correlativo que el mismo tenga entre los registros solicitados por el laboratorio en ese año (Decreto 1416/1973, B.O.E. 156 de 30 de Junio)
- (2) Será adjudicado por la administración y consistirá en un número que mantendrá el laboratorio como clave de su identificación, separado de este número por un guión figurará otro de tres dígitos que será el de orden correlativo que la especialidad tenga entre las elaboradas por el laboratorio (Decreto 1416/1973, B.O.E. 156 de 30 de Junio).
- (3) Índice: Esta memoria deberá cumplimentar, de acuerdo con el Decreto 1416/1973, todos los epígrafes que se relacionen en el índice, en el que deberán anotar los números de las hojas que les corresponda. Para cumplimentar esta memoria se utilizarán las hojas Modelo 9, que se numerarán correlativamente.

NOTA : Para cumplimentar debidamente esta memoria el laboratorio se atenderá a las especificaciones publicadas a este respecto por la Dirección General de Sanidad.

DOCUMENTACION QUE SE ACOMPAÑA

Madrid, a ____ de _____ de 1973

Director Técnico Farmacéutico

N.º 5

(el importe
.....)

N.º .

DIRECCION GENERAL DE SANIDAD

SUBDIRECCION GENERAL DE FARMACIA

CENTRO NACIONAL DE FARMACOBIOLOGIA

MEMORIA ANALITICA DE LOS COMPONENTES DE LA ESPECIALIDAD

ESPECIALIDADES

NOMBRE DE LA ESPECIALIDAD
 Número de provisional de tramitación (1)
 Número de Registro (2)
 Especialidad Nacional o Extranjera
 Laboratorio preparador
 Director Técnico Farmacéutico

INDICE DE LA MEMORIA (3)HOJA

Nombre del principio activo. Denominación genérica
Sinonimias
Fórmula empírica y desarrollada
Caracteres organolépticos, (aspecto, color, sabor, - olor)
Peso molecular
Características físicas (solubilidad, punto de fusión y punto de ebullición, rotación específica, índice - de refracción, espectro de absorción ultravioleta e infrarrojo)
Características químicas
Reacciones de identificación
Ensayos de pureza (humedad, pérdida por desecación re- siduo de ignición, metales pesados, TLC, cromatografía, papel, CG, etc..). Análisis de los posibles contaminan- tes, pH en solución
Valoración (química, fisico-química, biológica)
Prueba de inocuidad
Prueba de esterilidad
Prueba de pirógenos
Bibliografía

- (1) El número provisional de tramitación estará compuesto así: Un número que mantendrá como propio el laboratorio a modo de clave de identificación. Separado de este número por un guión figurará otro que tendrá cuatro cifras, las dos primeras serán indicadoras del año en que se pide el registro, las dos segundas individualizarán al preparado consignando el número de orden correlativo que el mismo tenga entre los registros solicitados por el laboratorio en ese año (Decreto 1416/1973, B.O.E. 156 de 30 de Junio)
- (2) Será adjudicado por la administración y consistirá en un número que mantendrá el laboratorio como clave de su identificación, separado de este número por un guión figurará otro de tres dígitos que será el de orden correlativo que la especialidad tenga entre las elaboradas por el laboratorio (Decreto 1416/1973, B.O.E. 156 de 30 de Junio).
- (3) Índice: Esta memoria deberá cumplimentar, de acuerdo con el Decreto 1416/1973, todos los epígrafes que se relacionen en el índice, en el que deberán anotar los números de las hojas que les corresponda. Para cumplimentar esta memoria se utilizarán las hojas Modelo 9, que se numerarán correlativamente.

NOTA : Para cumplimentar debidamente esta memoria el laboratorio se atenderá a las especificaciones publicadas a este respecto por la Dirección General de Sanidad.

DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN

Madrid, a ____ de _____ de 1973

Director Técnico Farmacéutica

MOD. 6

(el importe
.....)

Nº

DIRECCION GENERAL DE SANIDAD

SUBDIRECCION GENERAL DE FARMACIA

CENTRO NACIONAL DE FARMACOBIOLOGIA

MATERIALES DE ACONDICIONAMIENTO

ESPECIALIDADES

NOMBRE DE LA ESPECIALIDAD

Número provisional de tramitación (1)

Número de Registro (2)

Especialidad Nacional o Extranjera

Laboratorio preparador

Director Técnico Farmacéutico

INDICE DE LA MEMORIA (3)

FOLIA

Materiales de envasado. Controles analíticos. Comprobaciones
Dosificadores, goteros, cucharillas, válvulas, etc..
Controles analíticos. Comprobaciones,
Modelos de Prospectos
Modelos de Etiquetas
Modelos de Cartonajes

- (1) El número provisional de tramitación estará compuesto así: Un número que mantendrá como propio el laboratorio a modo de clave de identificación. Separado de este número por un guión figurará otro que tendrá cuatro cifras, las dos primeras serán indicadoras del año en que se pide el registro, las dos segundas individualizarán al preparado, consignando el número de orden correlativo que el mismo tenga entre los registros solicitados por el laboratorio en ese año (Decreto 1416/1973, B.O.E. 156 de 30 de Junio)
- (2) Será adjudicado por la administración y consistirá en un número que mantendrá el laboratorio como clave de su identificación, separado de este número por un guión figurará otro de tres dígitos que será el de orden correlativo que la especialidad tenga entre las elaboradas por el laboratorio (Decreto 1416/1973, B.O.E. 156 de 30 de Junio).
- (3) Índice: Esta memoria deberá cumplimentar, de acuerdo con el Decreto 1416/1973, todos los epígrafes que se relacionen en el índice, en el que deberán anotar los números de las hojas que les corresponda. Para cumplimentar esta memoria se utilizarán las hojas Modelo 9, que se numerarán correlativamente.

NOTA : Para cumplimentar debidamente esta memoria el laboratorio se atenderá a las especificaciones publicadas a este respecto por la Dirección General de Sanidad.

DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN

Madrid, a ____ de _____ de 1973

Director Técnico Farmacéutico

MOD. 6 (continuación)

Hoja nº _____

Nº provisional _____

Material de acondicionamiento:

Etiquetas, cartonajes y prospectos (Grapados en esta hoja y supletorias si fuera necesario).

NOTA :

Esta hoja se presentará por triplicado.

MOD. 9

Nº

(el importe
.....)

DIRECCION GENERAL DE SANIDAD

Hoja

SUBDIRECCION GENERAL DE FARMACIA
CENTRO NACIONAL DE FARMACOBIOLOGIA

MEMORIA
Nombre de la Especialidad
Número provisional de tramitación

MOD. 10

Nombre de la especialidad:

Número provisional de tramitación:

Composición cuantitativa completa.-

Por

Principios activos:

Cantidades :

Excipientes:

Cantidades:

Forma farmacéutica _____

Indicación terapéutica fundamental _____

Otras indicaciones : _____

MOO. 11

F I C H A

MARCA COMERCIAL
FORMA FARMACEUTICA
LABORATORIO PREPARADOR
Nº REGISTRO D.G. Sanidad

GRUPO TERAPEUTICO
CODIFICACION
ESPECIALIDAD

P.V.P.
SIMBOLO

COMPOSICION:

FARMACOLOGIA:

INDICACIONES:

POSOLOGIA:

EFFECTOS SECUNDARIOS:

CONTRAINDICACIONES:

INCOMPATIBILIDADES:

OTRAS OBSERVACIONES:

IT/3/75

II-S-4-10

ALGUNAS PUNTUALIZACIONES SOBRE LA VIGENTE NORMATIVA
PARA LA PRESENTACION DE LOS EXPEDIENTES DE REGISTRO
DE ESPECIALIDADES FARMACEUTICAS.

En el mes de diciembre de 1973 FARMAINDUSTRIA editó y distribuyó entre sus afiliados un trabajo de la Dirección General de Sanidad bajo el título "Registro de Especialidades Farmacéuticas" (Aclaraciones para el mejor cumplimiento de las disposiciones del Decreto 1416/1973, de 10 de mayo) en el que se reproducían las disposiciones oficiales y los modelos de impresos para la presentación de los expedientes de nuevos registros.

Por el interés que suscita la disertación del Dr. D. Alfonso García Andújar, Director del Centro Nacional de Farmacobiología en las jornadas celebradas en Zaragoza el pasado mes de marzo, reproducimos a continuación la parte de su conferencia que se refiere precisamente a las normas y criterios del Centro en cuanto a la cumplimentación de los modelos de solicitud de registro.

DOCUMENTACION EXIGIDA EN EL REGISTRO

Modelo nº 1.-

Lo constituye la instancia de registro, y en ella han de constarse a todos los epígrafes que figuran en el mismo.

Modelo nº 2.-

Es la memoria farmacológica, terapéutica y clínica, en ella se hará una descripción detallada de los siguientes estudios

Estudio de la acción farmacológica.-

Estudio farmacodinámico describiendo las acciones que constituyen la base de su aplicación terapéutica tanto cualitativa como cuantitativamente en comparación con otros productos de acción similar y suficientemente conocida, todos los resultados estarán apoyados en datos estadísticos.

Estudios farmacocinéticos que entrañan los correspondientes a la liberación, absorción, distribución, metabolismo y eliminación de la droga en el organismo.

Estudios toxicológicos marcando detalladamente los límites de toxicidad, así como pruebas de toxicidad aguda (administración única) determinando la D1-50 y sus límites de confianza. Se realizará por dos vías, una de ellas semejante a la de su utilización en terapéutica humana, describiendo todos los síntomas observados.

Si el tratamiento que se prevee de la especialidad es superior a una semana es preciso presentar estudios de toxicidad subaguda o crónica (administración reiterada), con el fin de poner de manifiesto las alteraciones funcionales producidas por la administración repetida de la especialidad.

Las pruebas toxicológicas deberán realizarse al menos en dos especies diferentes de animales de experimentación, una de ellas será roedores.

Las condiciones experimentales, número de animales etc., estará en relación a la importancia del problema.

Estudios de toxicidad fetal y teratogénesis. Deberán ser realizados al menos en dos clases de animales el conejo y la rata o ratón, eventualmente en otra clase de animales, los ensayos se efectuarán con tres dosis diferentes y se determinarán las alteraciones o malformaciones tanto en los tejidos blandos como en el esqueleto.

Estudios de cancerogénesis. Cuando por la analogía estructural de los principios activos o porque los estudios toxicológicos hagan sospechar posibles acciones cancerígenas será necesario presentar el correspondiente estudio, ultimamente expertos de la O.M.S. recomiendan que se realicen estos estudios en todos los medicamentos nuevos sin excepción, desde la primera etapa de la investigación hasta pasados los dos años que ha de durar la experimentación de una nueva droga. Ello plantea una serie de problemas pues mientras no

se demuestre en animales la poco probable acción carcinogénica, no debe procederse a la investigación clínica en humanos.

Estudios clínicos.-

Tal como se ha indicado deberán realizarse previa autorización por la Dirección General de Sanidad y en centros de reconocida solvencia.

La forma de llevarlos a cabo estará condicionada a la naturaleza de los principios activos que constituyen la especialidad farmacéutica, dentro de la libertad que ha de concederse al Laboratorio peticionario como al clínico responsable, han de ajustarse a unas especificaciones que serán hechas públicas oportunamente.

En principio, y dada la dificultad y carestía de los mismos cabría hacer una clasificación de registros en orden a la obligatoriedad de presentar ensayos clínicos:

- a) Especialidades que contengan un único principio activo. Nuevo.
- b) Especialidades que constituyendo asociación alguno de los principios activos, sea nuevo.
- c) Especialidades que constituyendo asociación, ésta no tenga un reconocimiento y utilización a nivel internacional.
- d) Especialidad a la que se pretenda utilizar en una nueva indicación.
- e) Especialidad que contenga un único principio activo reconocido internacionalmente y especificado en Farmacopeas y otros códigos.
- f) Especialidades que constituyendo asociación, ésta sea reconocida internacionalmente y utilizada en los diversos países al menos desde tres años.

Los puntos e) y f) podrán estar sujetos a el concepto de monografía y deberán ajustarse a las especificaciones en ellas contenidas. Su registro estaría exento de presentaciones de estudios clínicos.

El resto de los puntos tratados inexcusablemente estarán sujetos a la presentación de ensayos clínicos que demuestren su inocuidad y la eficacia para las indicaciones que se pretendan.

IT/3/75

Estudios de dosificación, indicando la dosis terapéutica usual mínima y máxima por toma y día.

En estos estudios se tendrá especial cuidado en las dosificaciones para los niños, ya que la eliminación no es paralela a los adultos.

Indicaciones clínicas, se expondrán aquellas que tengan carácter fundamental, debiendo evitar todas las que teniendo un fundamento científico dudoso, puedan ser causa de tratamientos ineficaces. Como se dijo antes cualquier indicación deberá estar avalada por el ensayo clínico que demuestre su eficacia.

Contraindicaciones.- se expondrán todas las contraindicaciones observadas o posibles (publicadas o no) teniendo en cuenta los posibles efectos secundarios de la especialidad y las limitaciones metabólicas o de eliminación producidas por la afección que se desea tratar.

Estudio de incompatibilidades.- Especialmente cuando la especialidad se use incorporada a sueros salinos. Asimismo se tendrá en cuenta alteraciones en la absorción o el transporte, las competencias con los receptores y en casos especiales con los alimentos y bebidas alcohólicas.

Intoxicación y su tratamiento.- Exponiendo los síntomas precoces y las medidas más apropiadas para combatir la intoxicación.

Vía de administración y justificación de la forma farmacéutica.- La vía de administración será la apropiada para una mejor absorción y una dosificación más exacta.

Asimismo se justificará el número de unidades por envase teniendo en cuenta el uso terapéutico a que se destina y la duración media del tratamiento. El Centro Nacional de Farmacobiología, a través de la Subdirección General de Farmacia está haciendo públicas las especificaciones oportunas respecto a estos puntos, con el fin de codificar estos extremos y evitar en lo posible la multiplicidad de formatos.

Avances o ventajas que representa respecto a sus similares terapéuticos.-

En el caso de que existan datos o estudios comparativos, caso de ensayos clínicos realizados en este sentido, es nece-

IT/3/75

sario que el Laboratorio acompañe la documentación de que disponga, ello es conveniente en medicamentos nuevos ya que el estudio económico está directamente relacionado con esas ventajas.

Es preciso referirlas a los puntos específicos que definen cada acción terapéutica, aparte de los que condicionan una menor toxicidad, una mejor absorción, etc.

Asociaciones medicamentosas.

Se aportarán todos los datos que puedan justificarla. De todos es conocido el grave problema que ha representado en nuestro país, la existencia de unas asociaciones medicamentosas que a todas luces eran inadecuadas, esto dió origen a que la Administración tuviera que proceder a una adecuación de las mismas mediante una resolución que está en marcha. No somos contrarios a la existencia de tales asociaciones medicamentosas pues podrían esgrimirse una serie de ventajas en defensa de su existencia, pero las que de ahora en adelante se admitan tendrán que responder a las siguientes premisas:

- a) Cada componente tendrá que demostrar que contribuye al efecto terapéutico deseado para la indicación fundamental.
- b) La dosis de cada componente será la apropiada de acuerdo con la eficacia deseada.
- c) La dosis de cada componente mantendrá correcta la seguridad del preparado.
- d) La farmacocinética del preparado será similar en sus componentes con el fin de mantener en ellos una "vida media" correcta.
- e) La acción terapéutica de la especialidad debe ser superior a las de cualquier componente que figura en la misma.
- f) La asociación propuesta debe considerarse útil para un número de enfermos significativo.
- g) La asociación propuesta no debe ser causa de una posible desviación del mercado.
- h) En aquellos principios activos que por su interés se considera que deben reservarse para tratamientos "decisivos".

no se admitirá la existencia de asociaciones que invaliden a la larga su interés.

Modelo nº 3.-

Memoria farmacológica de los principios activos de la especialidad.-

se contestarán los epígrafes que figuran en el índice de esta memoria. Su presentación tiene por objeto poder confeccionar en el Centro Nacional de Farmacobiología un dossier por cada principio activo que sirva de banco de datos para un futuro formulario.

Modelo nº 4.-

Memoria analítica de la especialidad.-

Se remitirán las técnicas utilizadas por el Laboratorio para caracterizar la especialidad que se somete a registro, así como los resultados obtenidos siguiendo dichas técnicas.

Se tratarán todos los epígrafes que se indican a continuación, y las técnicas propuestas serán reproducibles, ya que serán los métodos usados en la fiscalización del lote preparado por el Laboratorio como segunda fase del registro.

A continuación hacemos referencia a cada punto, si bien en los que consideramos de interés insistiremos en el desarrollo.

- Composición cuantitativa completa.

Los principios activos se denominarán por su denominación común internacional y caso de no existir por el nombre genérico.

- Forma farmacéutica.

- Características físicas.

- Características Físico-químicas.

- Características farmacotécnicas.

Se hará mención a los resultados obtenidos y métodos seguidos para determinar el tiempo de disolución, disgrega-

IT/3/75

ción, friabilidad, dureza, tiempo de fusión, tamaño de partículas, partículas contaminantes, tiempo de suspensión y estudios de la acción retard o liberación gradual.

*hizo una nota
todavía no se han
fabricado los*

- Descripción del proceso de fabricación.

Se trata de dar información sobre el número y secuencia de las operaciones de fabricación de una especialidad, de acuerdo con su forma farmacéutica. Deberán consignarse los datos siguientes: esquema del proceso, hoja de fabricación de un lote, utillaje empleado, controles realizados en el curso de la fabricación, muestreo realizado, descripción del envasado y etiquetado.

- Análisis cualitativo y cuantitativo de los principios activos de la especialidad.

Deberán describirse con todo detalle las técnicas utilizadas en la determinación, habrán de ser reproducibles y específicas para cada principio activo así como para los conservadores, coadyuvantes, edulcorantes y colorantes utilizados.

Las metodologías serán tales que pongan de manifiesto las posibles degradaciones que los principios activos hayan podido sufrir con motivo de los procesos de fabricación. Asimismo se especificarán las impurezas de dichos principios activos por la importancia que pueden tener al actuar como catalizadores que aumenten la degradación con el tiempo. No es tan importante el porcentaje de impurezas como la naturaleza de las mismas.

Se establecen como límites máximos 95 al 110% en productos normales y 90 al 115 en productos biológicos.

Determinación de los principios activos o sus metabolitos en líquidos biológicos.

- Estudios farmacocinéticos.
- Estudios toxicológicos.
- Estudios de teratogénesis y carcinogénesis.
- Ensayos de pirógenos y pruebas de histamina.
- Pruebas de esterilidad.
- Estudio de la contaminación microbiana.

IT/3/75

La toma de conciencia de la necesidad de normas para las preparaciones no obligatoriamente estériles, se produjo con la contabilización de gran número de accidentes debidos, sobre todo, a infecciones de salmonelas, pseudomonas (*P. aeruginosa*), y, enterobacteriaceas o especies afines.

Encuestas microbiológicas llevadas a cabo en diferentes laboratorios pusieron de manifiesto la existencia de unas preparaciones que presentan un elevado riesgo, tales como las preparaciones de base acuosa (soluciones, suspensiones, cremas etc.), y las preparaciones que contienen productos de origen animal, vegetal o microbiano. Asimismo la presencia de productos antimicrobianos que favorecen la proliferación exclusiva de ciertas especies.

Después de considerar el problema en toda su extensión se llegó a normalizar el número más probable de gérmenes según las diferentes formas galénicas, con exclusión específica de ciertas especies de gérmenes patógenos o potencialmente patógenos.

La clasificación de las especialidades farmacéuticas según sus exigencias son:

ESTERILIDAD

- a) Para preparaciones inyectables, se exige la esterilidad que marcan las farmacopeas.
- b) Para preparaciones oftálmicas, y otras destinadas a ser aplicadas a cavidades exentas de gérmenes, en quemaduras y ulceraciones graves, las exigencias son de ausencia de gérmenes revivificables en 1 g. o 1 c.c. - DEAMINOVAG 11
- c) Preparaciones para aplicación local, heridas, nariz, garganta, oído, etc. las exigencias son 10^2 gérmenes revivificables por g. ó c.c. y entre ellos ausencia de enterobacteriaceas, pseudomonas aeruginosa y estafilococos dorado.
- d) Otras preparaciones, la tasa límite en bacterias revivificables es de 10^3 , ausencia de enterobacteriaceas, *P. aeruginosa* y *S. aureus*. La tasa límite de hongos y levaduras revivificables será de 10^2 gérmenes por g. ó c.c.

Esta clasificación tiene su fundamento en la existencia de barreras naturales en el organismo como son las barreras cutáneo-mucosas y las gastrointestinales.

La prevención de estas contaminaciones exige unos controles de calidad a nivel de fabricación, especialmente en la calidad de las materias primas, el agua, personal etc.

La prevención de contaminación microbiana a nivel de su utilización, ello hace que la utilización de envases multidosis no sean recomendables, y la educación de los usuarios sea tomada en consideración.

- Estudio de la biodisponibilidad.-

En la literatura de los últimos años se abunda en ejemplos de irregularidades terapéuticas en especialidades farmacéuticas que eran equivalentes tanto química como galénicamente. Trabajos sobre tetraciclinas, fenilbutazona, corticoides, antibióticos etc., han detectado que las tasas sanguíneas de los principios activos variaban ampliamente, siendo así que su determinación analítica era correcta. Estas divergencias hicieron necesario la aparición de cuatro conceptos de equivalencia:

- a) Equivalencia química
- b) Equivalencia galénica
- c) Equivalencia biológica
- d) Equivalencia clínica

No cabe duda que el ideal es el conocimiento de la equivalencia clínica o terapéutica, es decir que todas las especialidades pudieran medir el grado en que el medicamento queda a disposición en los receptores, esto es difícil y para paliar las dificultades se desarrolló el estudio de la equivalencia biológica o biodisponibilidad, que es el porcentaje y la velocidad a que los principios activos de una forma de dosificación se absorben y utilizan en el organismo. Ambos conceptos, porcentaje y velocidad son interdependientes.

Desgraciadamente para una forma farmacéutica destinada a la administración oral o local intervienen una serie de factores que cambian su disponibilidad, éstos son:

- Factores inherentes al principio activo y a la forma farmacéutica
- Factores fisiológicos
- Factores fisiopatológicos

IT/3/75

Entre los primeros dependientes del principio activo consideraremos constantes físicas, (estructura cristalina, granulometría etc.), constantes químicas (pH, coeficiente de reparto agua/lípidos, etc.), constantes biológicas (tiempo de vida media biológica).

Los factores inherentes a la forma farmacéutica, tendremos los coadyuvantes, tesio-activos, proceso de fabricación, textura del granulado, fuerza y velocidad de comprensión, etc.

No cabe duda de la influencia que dichos factores pueden tener en la biodisponibilidad de un preparado, pero estos factores podrían ser objeto de un control de calidad exigido en la forma galénica, no así los factores fisiológicos y fisiopatológicos sobre los que difícilmente se puede intervenir.

Factores fisiológicos: La flatulencia o vaciado del estómago, la motilidad gástrica, la motilidad intestinal, afectan en gran proporción la velocidad de liberación del principio activo, estas características varían no sólo de un individuo a otro, sino en el mismo individuo según la hora y su actividad.

La cantidad y la calidad de las secreciones digestivas pueden modificar el pH, y la correspondiente ionización y absorción de los principios activos.

La secreción biliar, con sus propiedades tenso-activas, el estado de la mucosa cuyo poder secretorio estará condicionado a situaciones de stress o de excitación con los correspondientes cambios en la cualidad del medio de disolución.

- Metabolismo.

Del principio activo en mayor o menor grado con producción de uno o varios metabolitos, que se incorporan al proceso de distribución.

- Excreción.

Del principio activo y de sus metabolitos, hemos de considerar la renal como más importante.

Como lo que interesa es conocer el porcentaje y velocidad de paso del medicamento en el organismo, introducimos el concepto "compartimento" considerando al organismo formado por una serie de compartimentos a los que accede y sale el

IT/3/75

principio activo a una velocidad definida por una constante de velocidad, y estudiar las gráficas de concentraciones frente al tiempo. Esta forma de estudio se denomina análisis compartimental, su concordancia con la realidad dependerá del acierto en la elección del modelo compartimental, generalmente el más utilizado es el bicompartimental donde se considera un compartimento central a partir del cual se produce la absorción, distribución y eliminación, y un compartimento periférico cuya concentración depende en cada instante de la concentración existente en el central.

La base experimental de estos estudios la constituye las curvas de concentración hemática y las curvas de excreción urinaria, pudiendo obtenerse el resto indirectamente gracias al método de análisis compartimental por sencillos cálculos matemáticos.

Como conclusión llegaríamos al hecho de que las características del proceso de LADME dependen de la naturaleza del principio activo, y la disponibilidad del mismo depende de la forma de administración (formulación galénica).

- Métodos "in vitro".

Es fiable sólo cuando se ha comprobado su correcta utilización por el método in vivo. Este tipo de disponibilidad físico-química donde utiliza como parámetros la velocidad de disolución y el paso o difusión a través de membranas artificiales lipídicas, tienen el interés de poder comprobar la correspondencia entre los diversos lotes de fabricación.

- Estudio de la estabilidad. Fecha de caducidad.

Entre los factores que intervienen en la estabilidad de los medicamentos podemos hacer dos grupos:

Composición del medicamento.-

Factores físicos externos asociados al tiempo.-

Entre los primeros distinguiremos los que corresponden a:

- a) Materias primas.- Según su grado de pureza, mejor dicho según sus impurezas, una sustancia química será mas o menos estable, como ya hemos indicado ciertas impurezas pueden actuar como catalizadores.

- b) Medicamentos galénicos.- El estudio de la estabilidad está condicionado a la composición galénica completa, ya que pueden existir unas interacciones determinantes de alteraciones.
- c) Los principios activos.- Como consecuencia de las alteraciones propias de la manipulación durante su fabricación.

Consecuentemente puede ocurrir que haya modificación de los caracteres organolépticos. Disminución de la actividad terapéutica y aumento de la toxicidad.

- Factores físicos externos.

Los más importantes son los cuatro factores atmosféricos: Calor, humedad, presión atmosférica e irradiación solar.

Aunque menos determinantes también influyen los choques, agitación, vibraciones, ultrasonido y permeabilidad de los embalajes a los gases.

El calor.- Es sin duda el más activo esté o no asociado a la humedad. Las condiciones de transporte hacen considerar el preveer situaciones extremas. Algo parecido pasa con el almacenamiento.

El calor puede manifestar su acción nefasta bien por modificaciones del estado físico, incrementando la velocidad de degradación o incrementando el desarrollo de microbios y hongos. En particular hay que considerar los problemas de racemización de productos ópticamente activos.

Otros efectos indeseables serían:

Hinchamiento de tapones elásticos, así como su disolución parcial de los mismos a sus colorantes.

Escapes en los frascos excesivamente llenos, ataques por ciertos insectos y deformación de los embalajes.

La humedad.- Es sobre todo la humedad relativa la que hay que tener presente, el problema a resolver es el de la permeabilidad de los embalajes al vapor de agua, la acción de la humedad se traduce en los siguientes fenómenos:

Delicuescencia.- Eflorescencia.- Hidratación.- Hidrólisis de los principios activos.- Desarrollo de levaduras y microbios.

No cabe duda de que el problema está en que los embalajes sean lo más herméticos posibles. En cuanto a los tapones el caucho natural, el caucho silicona y el isopreno presentan una mala hermeticidad para las sustancias higroscópicas. Parecen más apropiados los de caucho butílico, y clorobutílico, hipaplen, teflon, etc.

En el caso de las sustancias efervescentes se deben mantener en bolsas unidosis de aluminio o en tubos de aluminio con bolsa deshidratante.

La presión atmosférica. No tiene otro interés que el de la baja presión sufrida en los viajes aéreos que lleva al escape de los líquidos y a una evaporación más rápida.

Irradiación solar. Las radiaciones en el visible y en el infrarrojo tienen poca importancia sólo pueden producir aumentos de temperatura, pero las radiaciones ultravioletas son ionizantes con formación de radicales libres. Las moléculas pueden absorber la energía libre por cambios orbitales de electrones y los radicales libres pueden desencadenar reacciones en cadena con el consiguiente proceso de degradación.

Es preciso pues realizar ensayos de estabilidad acelerada a la luz, se utilizan aparatos como el Fadeometro, el Weatherometro, Xenotest, la lámpara Osram Vitalux etc., que si no tienen la misma potencia ionizante que la luz solar, sí pueden darnos idea de las precauciones a considerar. Entre los métodos de protección como el cartón es prácticamente opaco, las precauciones han de tomarse en el momento de la fabricación o la utilización. Los vidrios coloreados no ofrecen ninguna garantía.

Previsión de la estabilidad del medicamento.

Se admite en general, que la fecha límite es aquella que permite una pérdida de un 10% del principio activo.

Para medicamentos antiguos el estudio se hace sobre muestras almacenadas largo tiempo en condiciones conocidas, lo que permite conocer su estabilidad real.

Para medicamentos nuevos el problema es más complejo y grave. La solución sería dejarlos envejecer en condiciones normales, esto exige un tiempo que no se dispone en muchos casos por lo que hay que acudir a estudios de termoenviejamiento acelerado.

Ninguna reglamentación precisa la naturaleza de los ensayos a efectuar y cada fabricante tiene su propia concepción sobre el desarrollo de los ensayos a efectuar y sobre la interpretación de los resultados.

Un conjunto de trabajos realizados por Blythe, Garret, Higuchi y Lachman en U.S.A. y MacLeod en Canadá muestran que en ciertos casos "sustituyendo el factor tiempo por el factor temperatura y aplicando las leyes físico-químicas clásicas de la cinética de reacciones, que ligan la velocidad de reacción a la temperatura, es posible calcular la velocidad de descomposición de un medicamento a la temperatura ordinaria y por tanto su plazo de validez".

Precisemos que las leyes físico-químicas generales requieren en su aplicación un perfecto conocimiento del proceso químico de degradación y no tienen en general validez mas que para un producto en solución.

El conjunto de formas galénicas pueden dividirse en:

Sistemas heterogéneos sólidos (polvos, comprimidos y emulsiones etc.)

Sistemas heterogéneos líquidos (suspensiones)

Sistemas homogéneos líquidos (soluciones)

En los primeros las posibilidades de reacción son débiles pero si existe absorción de humedad hace imposible la aplicación de leyes cinéticas por la concomitancia de diversas reacciones y procesos, la estabilidad en estos casos debe aplicarse empíricamente y la formulación de conclusiones debe hacerse con mucha precaución.

En el segundo caso tiene una importancia decisiva el tamaño de las partículas y este puede variar con el tiempo, como no es reproducible este fenómeno con los sistemas de termo-envejecimiento, también en éste caso los resultados han de ser empíricos.

En los sistemas homogéneos líquidos, es donde se han llevado a cabo los estudios teóricos de estabilidad, en este caso sí obedecen los procesos a las leyes de la cinética clásica y permite por envejecimiento acelerado, con bastante precisión, calcular el plazo de validez.

Realización práctica de los ensayos de termo-envejecimiento.

Métodos muy rápidos.-

Se utilizan temperaturas superiores a 50°C. y tiempo de unas horas a días. Permiten tener una idea general de la estabilidad del medicamento y el papel que juegan los distintos componentes de la fórmula (excipientes y principios activos) en orden a sus posibles interacciones, incompatibilidades etc.

Métodos rápidos.

Se utilizan temperaturas de 25°C a 50°C. y un tiempo que oscila de uno a doce meses. Se hace un muestreo con el tiempo. Permite obtener conclusiones firmes sobre la estabilidad del medicamento.

En resumen, preveer con antelación la estabilidad de una preparación farmacéutica comporta un margen de error y un riesgo sobre todo si no ha sido efectuado el estudio completo de las reacciones susceptibles de producirse.

Es útil al permitir ganar tiempo en la puesta a punto de las fórmulas y de los acondicionamientos pero no debe prescindirse de los ensayos normales de conservación de larga duración a temperatura ordinaria.

FARMAINDUSTRIA

Madrid, 17 de junio de 1975



MINISTERIO DE LA GOBERNACION
DIRECCION GENERAL DE SANIDAD

DIRECCION GENERAL DE FARMACIA

INSTITUTO NACIONAL DE SANIDAD
CENTRO NACIONAL DE FARMACOBIOLOGIA

DIRECCION

JS.

CENTRO NACIONAL DE FARMACOBIOLOGIA	
11 Ene. 1977	
SALIDA-F.º	193
N.º	112 Registro

Como consecuencia de las numerosas peticiones, que se reciben para la resolución de expedientes de registro de especialidades farmacéuticas, acogiéndose a la tramitación de urgencia, este Centro debe aclarar que si bien existe este procedimiento de tramitación, solamente se reconoce dicho carácter de urgencia a aquellos expedientes que se refieran a especialidades que reúnan características de excepcionalidad por alguno de los siguientes puntos:

- 1º.- Medicamentos que permitan un tratamiento eficaz de enfermedades consideradas hasta ese momento como incurables.
- 2º.- Medicamentos que ofrezcan una notable novedad por su indicación terapéutica, de forma que constituyan una medicación no sustitutiva.
- 3º.- Medicamentos que presenten características muy excepcionales de avance terapéutico, siempre en relación con la gravedad de la dolencia que se va a tratar.

Dentro de las características señaladas en los puntos anteriores, el desarrollo de la investigación por laboratorios nacionales, será un dato positivo en la valoración de la posible concesión de trámite de urgencia.

Lo que comunico a V.I. por si cree oportuno dar conocimiento de esta decisión de la Junta Farmacológica de este Centro Nacional de Farmacobiología, a los laboratorios de especialidades farmacéuticas.

Majadahonda, 11 de Enero de 1.977
EL DIRECTOR

Ilmo. Sr. SUBDIRECTOR GENERAL DE FARMACIA.-

RECIBIDO 8 MAR. 1977

II-54-A

Información

Ordenación de la Industria Farmacéutica

IOIF/8/77

Asunto: Documentación exigible en los expedientes de registro de especialidades farmacéuticas

De conformidad con lo que el Ilmo. Sr. Director General de Salud interesa de FARMAINDUSTRIA, adjuntamos a Vds. el texto integro del escrito que dicha Autoridad nos envía con el ruego de darle la máxima difusión entre nuestros afiliados:

"Con motivo de la publicación del Decreto 1416/1973, de 10 de Mayo, sobre el registro de especialidades farmacéuticas, se dió conocimiento a los Laboratorios de los estudios que se exigían en la documentación que debe aportarse.

Estos estudios están clasificados en una serie de modelos del I al II; cuya cumplimentación correcta es una prueba que demuestra en principio la capacitación del Laboratorio para obtener el registro de una especialidad farmacéutica con las debidas garantías.

Se hizo público un libro de aclaraciones al registro, y se mantuvieron numerosos contactos con los Laboratorios, a fin de matizar cada uno de los puntos de que constaban los citados modelos.

Durante los años 1974 y 1975, el Centro Nacional de Farmacobiología, en detrimento de su agilidad resolutoria, pero comprendiendo la dificultad en los expedientes de registro, ha mantenido una profusa correspondencia con los Laboratorios, con el fin de adecuar dichos expedientes a las exigencias que se previeron en el Decreto.

La Junta Farmacológica del Centro Nacional de Farmacobiología viene observando un incumplimiento de estas exigencias o la existencia de errores u omisiones de datos que califican el expediente como deficiente, lo cual es y será causa suficiente para dictaminar la disconformidad del mismo.

Se copia de U.C.I.F. este en el expediente II-54-10

Como orientación a lo que antecede, a continuación se indican los fallos más frecuentes, en los que suelen incurrir los expedientes y que afectan aspectos fundamentales del medicamento, cuya omisión o error son de imposible rectificación posterior.

- Falta evidente de información o documentación en el conjunto del expediente.
- Descripción insuficiente de los trabajos farmacológicos o clínicos no publicados. La descripción debe hacerse con extensión suficiente, por ejemplo a nivel de publicación.
- En el caso de asociaciones se presentan con frecuencia afirmaciones gratuitas sobre ventajas, que no están basadas en trabajos experimentales.
- También es frecuente que en el modelo 2 del expediente, destinado a memorias de la especialidad completa, se incluyan trabajos farmacológicos o clínicos que corresponden al empleo de componentes de forma aislada.
- Ausencia de estudios de tolerancia en formas farmacéuticas inyectables.
- Falta de esmero, en general, en la confección del expediente, con abundantes erratas, fotocopias de calidad deficiente, falta de concordancia entre capítulos que están estrechamente relacionados.
- Bibliografía que no concuerda con las citas que incluyen en los textos.
- Ausencia de datos en capítulos primordiales, que no se justifica o que se pretende justificar con argumentos carentes de toda validez.
- En el modelo 4, se suele omitir el proceso de fabricación así como los estudios de estabilidad y los ensayos cualitativos y cuantitativos.
- Entre los estudios galénicos indispensables, se suelen omitir las siguientes pruebas o ensayos, con omisión de datos (y variabilidad admitida) así como de métodos empleados.:

Formas sólidas de administración oral (Cápsulas, comprimidos y tabletas:

Uniformidad de peso. Tiempos de disgregación. Tiempo de cesión.

Sobre monodosis:

Uniformidad de peso. Humedad.

laboratorios [Redacted]	ANALISIS DE MATERIA PRIMA (Sólidos)	N.º Registro 0289
Producto [Redacted]	Cantidad 27,8kg	Lote 8-K-337
Proveedor F.Q.	N.º y tipo de envase 1	Fecha entrada 20-12-78

CERTIFICADO DE ANALISIS

CARACTERISTICAS ORGANOLEPTICAS

Polvo blanco

Determinaciones efectuadas	Resultado	Requerido
Solubilidad <u>agua, etanol</u>	<u>conforme</u>	
<u>cloroformo 20 %</u>	<u>conforme</u>	<u>sol. incolora</u>
Punto de fusión	<u>103º</u>	<u>102º - 105º</u>
pH		
Identificación		
Pérdida de peso		
Contenido de agua (Karl Fisher)	<u>0,39 %</u>	<u>< 1 %</u>
Cenizas		
Impurezas <u>Metales pesados</u>	<u>negativo</u>	
<u>Arsénico</u>	<u>negativo</u>	
Rotación específica		
Espectro U. V.		
<u>E 1 %</u> <u>1 cm a 275 mμ</u>	<u>330</u>	<u>365</u>
Cromatografía <u>capa fina</u>	<u>1 mancha característica</u> <u>a Rf 0,84; 2 manchas</u> <u>tenues a Rf 0,76 y 0,67</u>	
Ensayo <u>Medio anhidro</u>	<u>100,27 %</u>	<u>100 ± 1 %</u>
<u>Ensayo inocuidad 100 mg/kg</u>	<u>conforme</u>	<u>conforme</u>
Observaciones y resultado:		RIQUEZA: <u>100,27 %</u>

CONFIRMADO

Fecha <u>5-1-79</u>	Envases analizados	Analizado por <u>[Firma]</u>	V. B. <u>[Firma]</u>
Producto Mod. 200	[Redacted]	Firma	[Redacted]

Control Calidad		Especialidad	Fecha
		[REDACTED]	9-1-79
		Forma farmacéutica Grageas	
		N.º Control	Lote n.º N-1
Determinaciones	Resultado	Requerido	Δ%
Aspecto	grageas		
Color	amarillo		
PME/VME (20 grag.)	799,42 mg/gragea	800 mg	
Desviación (20 grag.)	conforme	≤ 5%	
T. disgregación/T. disolución			
T. cesión 50% (200 ml)	5,68 horas		
T. resuspensión			
Densidad			
pH			
Viscosidad			
Dureza 10 grag.	11,20 kg/cm²		
Friabilidad 5'	0%	0%	
Granulometría			
Humedad KF	1,4	≤ 2%	
Identificación			
Cromatografía capa fina	conforme		
Valoración	405,12 mg/grag.	380 - 440	
Actividad microbiológica			
Recuento gérmenes			
Esterilidad			
Test inocuidad	conforme		
Pirógenos			
Observaciones			
[REDACTED]			
Dir. Técnico	Jefe Control	Físico	Químico
	[REDACTED]		



MINISTERIO DE LA GOBERNACION
 DIRECCION GENERAL DE SANIDAD
 SUBDIRECCION GENERAL DE ORDENACION FARMACEUTICA
 Subdirección General de Establecimientos y
 Asistencia Farmacéutica



Haciendo uso de las atribuciones que me están conferidas y en cumplimiento de lo dispuesto en la Base XVI de la Ley de Sanidad y en el decreto de 10 de agosto de 1963.

AUTORIZO para su preparación y venta la especialidad

.....

a nombre de J. L. B. S. S.

domiciliado en Barcelona

calle, inscrita

el día 30 de Marzo de 1979 con el núm.

en la forma fca. grageas y en envases

de 30 grageas de 400 mgrs al precio de PVP=981,-ii-R77

» » PVL=641,30

» » Grupo terapéutico

» » C4A1

» »

» »

» »

cuya venta será CON RECETA MEDICA.

Madrid, 30 de Marzo de 1979.

EL DIRECTOR GENERAL DE SANIDAD,

DILI _____

PROGRAMA - MESA 1.

TEMA: ACTUALIZACIÓN TÉCNICA DEL REGISTRO FARMACÉUTICO

POR EL Dr. MANUEL GARCIA DE MIRASIERRA Y GOMEZ.

A fin de asegurar la dosificación y forma galénica de una especialidad farmacéutica, requieren un planteamiento teórico de fabricación, fabricación, controles en el proceso de fabricación y en producto acabado.

Independientemente y primer paso ó en el comienzo del proceso, imprescindible es la aceptabilidad o no aceptabilidad de las materias primas comprobando en primer termino las condiciones de conservación y posteriormente realización de los análisis oportunos, tanto de identificación, pureza, dosificación y comprobación de productos contaminantes, tanto de síntesis como de degradación.

Contrastando estos resultados con las especificaciones descritas en / distintas Farmacopeas, o en su defecto en la bibliografía correspondiente.

En los estudios de control del producto acabado que es el campo que / nosotros podemos determinar, se realizan en primer lugar los ensayos galénicos oportunos, teniendo en cuenta las pruebas a realizar considerando la forma farmacéutica, tener en cuenta, que como es lógico no viene al caso el detallar en este momento, cuales son y ensayos específicos correspondientes.

Referente a la comprobación de los ensayos cualitativos de los principios activos en especialidad terminada, se seguirá la técnica analítica fisico-química mas adecuada en si por la forma farmacéutica por un lado, ó las características propias de identificar el principio activo ó suma de ambos.

En cuanto a la comprobación de la dosificación ó cuantificación del principio activo, se seguira en proceso similar al indicado anteriormente y con los mismos factores citados.

Para poder ser la idoneidad de la buena dosificación de las formas/orales solidas u otros que corresponden, se podrá estudiar homogeneidad de dosificación establecidos por los seguimientos en algunas Farmacopeas, especialmente descritas en la U.S.P.

Siempre que se considere necesario, se podra realizar los ensayos de estabilidad pertinente.

=====

ACTUALIZACION TECNICA DEL REGISTRO FARMACEUTICO QUIMICA ANALITICA

POR EL Dr. MANUEL GARCIA DE MIRASIERRA Y GOMEZ

Ciñendonos al problema que nos trae, hemos de considerar en primer lugar a los Controles Analíticos de los análisis de las materias primas, / tal cual procedentes de nuestra propia fabricación ó suministradas por un proveedor.

Debemos tener la inquietud de no caer en la rutina, que a veces / podemos decir que como siempre resulta bien, no se realicen análisis u / estos sean muy reducidos, con ello en algun momento da lugar a equivocaciones, por falta de eficiencia de estos controles, consideramos que será necesario realizar las pruebas oportunas que a continuación describimos de manera esquemática.

Al entrar la materia prima, se comprueba si viene en correcta forma de envasado, si es positiva, se procede a su análisis, en el que seguimos la metodología a continuación descrita:

1º) CARACTERISTICAS FISICAS

- 1.1. SOLUBILIDAD
- 1.2. ROTACION ESPECIFICA
- 1.3. PUNTO DE FUSION
- 1.4. INDICE DE REFRACCION

2º) CARACTERISTICAS QUIMICAS

- 2.1. Se efectuan reacciones quimicas especificas para los distintos grupos funcionales que componen la estructura molecular.

3º) COMPROBACION DE LA ESTRUCTURA MOLECULAR

- 3.1. Estudios espectrofotométricos que abarcan.
 - 3.1.1. Espectrofotometria ultravioleta visible (U.V.) con comprobación de Ley Lambert-Beer (si es posible cumplir) y posterior

3.1.2. Espectrofotometria de infrarrojo

3.2. Estudios espectrométricos

3.2.1. Espectrometrica de resonancia magnética nuclear.

4º) ENSAYOS DE PUREZA

4.1. METALES PESADOS

4.2. SULFATOS

4.3. CENIZAS

4.4. PERDIDA DE PESO

4.5. HUMEDAD POR K.F.

4.6. ESTUDIO DE CONTAMINANTES DE SINTESIS Y PRODUCTOS DE DEGRADACION
POR CROMATOGRAFIA EN CAPA FINA.

5º) CUANTIFICACION O DETERMINACION DE PUREZA

Para lo que en cada caso se emplea la metódica adecuada en general. Las técnicas de valoración ideales son las absolutas, como son todo tipo de volumetrias, llevadas a cabo potenciométricamente, colorimétricamente, etc. ya que en las relativas es necesario normalmente disponer de standard que / en algunos casos son imposible.

Es interesante el poder citar fuentes de información para lo cual nos remi-
timos a lo detallado en su dia en las JORNADAS DE INDUSTRIA DE SANIDAD, ce-
lebradas en el SALON DE ACTOS DEL CENTRO NACIONAL DE FARMACOBIOLOGIA, en /
diciembre de 1.977.

6º) TODAS AQUELLAS PRUEBAS ESPECIFICAS DESCRITAS EN LA MONOGRAFIA

En relación de los análisis de materias primas, donde se puede ob-
servar deficiencias, por la presencia de productos contaminantes, proce-
dentes de sistemas de degradación no descritas en ninguna farmacopea, /
donde no se puede determinar en un principio conformidad ó denegación.
El Laboratorio deberá justificar los siguientes puntos:

1º) NUMERO Y CARACTERIZACION DE TODOS LOS CONTAMINANTES

Si se puede determinar por ejemplo, por cromatografia en capa fina,
indicando las Rf.

2º) Cuantificacioon individual a poder ser ó en su defecto en su totalidad

3º) División de los contaminantes en dos grupos:

a) Proviene de síntesis

b) Los que son productos de degradación

4º) Si es la materia prima existente algún producto de degradación, estudio de estabilidad, acompañado de los protocolos analíticos.

5º) Estudio demostrativo de los contaminantes farmacológicamente, demostrando si es posible su inactividad.

6º) Metodica a seguir para la determinación de riqueza del principio activo puro exento de contaminantes.

FUENTES DE INFORMACION.

- A) 1º) Modelo 5 de la Memoria de Sanidad
- 2º) Bibliografía enviada por el Laboratorio que será lo mas amplia posible y en la que debe figurar:
- a) Procedimiento de síntesis, para que podamos / conocer los posibles contaminantes.
 - b) Fotocopia de la Patente en algún Pais del Mercado Común, U.S.A., en el caso de que el producto no será de origen Nacional.

4º) BOLETIN DE ANALISIS:

Pureza
Identificación
Valoración (Métodos)

- B) Si la materia prima se encuentra en libros Oficiales el orden de preferencia podría establecerse así:

- 1º) Farmacopea Europea
- 2º) " Britanica
- 3º) " Francesa
- 4º) U.S.P.
- 5º) F.D.A.
- 6º) N.F.
- 7º) Otras Farmacopeas.

1.- NOMBRE

- 1.1. Sinonimias (Nombres Quimicos, código del Laboratorio etc.

2.- FORMULA

- 2.1. Fórmula estructural
- 2.2. " empirica
- 2.3. Peso Molecular

3.- DESCRIPCION

4.- SOLUBILIDAD

4.1. Limpidez y color de la colución

5.- pH EN SOLUCION ACUOSA

6.- IDENTIFICACION

- 6.1. Punto de fusión Extinción Especifica
1%
- 6.2. Espectro de absorción UV y Visible E_{1cm}
- 6.3. Poder rotatorio
- 6.4. Reacciones químicas de identificación
- 6.5. Espectro de Absorción Infrarrojo
- 6.6. " " Resonancia Magnética, Nuclear
- 6.7. Otras Identificaciones

7.- ENSAYOS DE PUREZA

- 7.1 Humedad (absorbida ó agua de cristalización)
- 7.2. Compuestos orgánicos contaminantes derivados del proceso de síntesis.
- 7.3. Compuestos orgánicos contaminantes derivados de descomposición del principio activo.
- 7.4. Compuestos inorgánicos (Aniones ó cationes, metales pesados, cenizas, etc.)
- 7.5. Otras impurezas (de tipo genérico: amidas, cetonas, etc).

8.- VALORACION

9.- ESTABILIDAD

10.- CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

11.- BIBLIOGRAFIA

1.- FORMAS SOLIDAS DE ADMINISTRACION ORAL (comprimidos, cáps.)

1.1.- CARACTERES ORGANOLEPTICOS Y PRESENTACION.-

1.2.- UNIFORMIDAD DE PESO :

Se utiliza la técnica descrita en el expediente ó en su defecto la indicada por la Farmacopea Europea, / Vol. III, pag. 79. Los márgenes de desviación que en / ella se indican son:

<u>Forma Farmacéutica</u>	<u>Peso Medio</u>	<u>Desviación</u>
comprimidos	80 mg. ó menos más 80 mg. y - menos de 250	10 7,5
cápsulas	menos de 300 mg. 300 mg. ó más.	10 7,5

1.3.- DESVIACION DEL PESO MEDIO RESPECTO AL TEORICO:

Este ensayo consiste en calcular el porcentaje de desviación del peso medio respecto al peso teórico calculado a partir de la fórmula declarada en el expediente.

Se suele admitir un margen de desviación del $\pm 10\%$ si bien la Farmacopea Francesa, en su VII Edición pag. 325, es aún más estricta indicando como aceptables los / márgenes siguientes:

<u>Peso Teorico</u>	<u>Tolerancia</u>
Inferior a 150 mg.	$\pm 7,5\%$
Igual ó superior a 150 mg.	$\pm 5,0\%$

1.4.- ENSAYO DE DISGREGACION:

Se utilizara un aparato apropiado y como fluido de inversión se emplea: el agua, jugo gástrico y/ó jugo intestinal, según la fórmula de que se trate, siguiendo / en todo momento las directrices indicadas por el expediente ó por las monografías que para tal forma Farmacéutica indican las Farmacopeas actuales.

.....

1.5. DETERMINACION DE LA VELOCIDAD DE DISOLUCION.

Este ensayo se realiza sobre aquellas sustancias para las que es exigido por los tratados oficiales / (U.S.P. XX)ejem.: Acetobrexamida, Dipoxina, etc., ó asi lo indica el expediente. También son sometidos a éste / ensayo, formas de dosificación cuyos principios activos son pocos conocidos, por recomendaciones de la O.M.S.

1.6. DUREZA Y FRIABILIDAD:

Estos ensayos si bién no son exigidos en la Farmacopas, sí son una fuente de información en cuanto a la homogeneidad y buena fabricación de los distintos lotes.

Para determinar la dureza se utiliza durómetro. Las condiciones de ensayo consisten en someter los comprimidos durante 5 minutos a una valocidad de giro de 20 r. / por minutos, es decir hacerlo girar 100 vueltas en el se no del friabilómetro y determinar el porcentaje de pérdida de peso por frotamiento.

En general se consideran aceptables aquellos comprimidos que sometidos a éste ensayo no presentan una pérdida de peso superior al 1% (1) (2). En caso contrario debera realizarse con nuevas muestras el mismo ensayo durante 10 minutos y la perdida no debe ser superior al 10%

1.7 HUMEDAD.-

De especial interés en los comprimidos efervescentes y en las cápsulas gelatinosas.

(1): Nogueira Prista y Correira Alves: "Lecoos Farmacia / Galénica".

(2): Denoel. Tomo III, pág. 161.

2.- FORMAS LIQUIDAS DE ADMINISTRACION ORAL.-

2.1. SUSPENSIONES EXTEMPORANEAS.-

....

- 2.1.1. UNIFORMIDAD DE PESO DEL SOLIDO + 10%
- 2.1.2. DESVIACION RESPECTO AL PESO TEORICO DEL SOLIDO + 10%.
- 2.1.3. HUMEDAD DE LA FASE SOLIDA.
- 2.1.4. UNIFORMIDAD DE VOLUMEN DE LA FASE LIQUIDA.
- 2.1.5. PH DEL DISOLVENTE.
- 2.1.6. Gº DE FLOCULACION.

La determinación de éste nos proporcionará un dato más acerca de la homogeneidad entre los diferentes lotes.

- 2.1.7. REDISPERSABILIDAD.

Una vez totalmente floculada la suspensión se vuelve a / agitar para determinar si la nueva interposición del sólido en el líquido es factible sin la formación de grupos.

- 2.1.8. En caso de sobres monodosis se comprueba la estanqueidad de cierre de los mismos, según técnica adjunta.

2.2. SOLUCIONES.

- 2.2.1. UNIFORMIDAD DE VOLUMEN.

- 2.2.2. PH.

- 2.2.3. DENSIDAD.

- 2.2.4. VISCOSIDAD.

- 2.2.5. En el caso de gotas se comprueba la dosificación del gotero.

3.- FORMAS SOLIDAS DE ADMINISTRACION RECTAL. (supositorios)

- 3.1. CARACTERES ORGANOLEPTICOS, ASPECTO.

- 3.2. UNIFORMIDAD DE PESO.

Siguiendo la técnica descrita en la Farmacopea Europea / Tomo III, pag. 79, se admite como margen de desviación el \pm 5%.

- 3.3. DUREZA.

Deberá ser adecuada para permitir la administración a / la temperatura ambiente. Se determina mediante el dispositivo apropiado. El valor obtenido además indicara la homogeneidad entre distintos lotes.

....

3.4. TIEMPO DE FUSION.

Utilizando el aparato idoneo, se determina el tiempo que tarda en fundir el supositorio preparado con excipiente liposoluble.

Siendo el tiempo que se permite normalmente más corriente entre 15 y 25 minutos y el máximo permitido es de 30 minutos (British Pharmacopoeis 1.973, pág.132) y de 60 minutos por supositorio con excipiente liposoluble.

4.- INYECTABLES.-

4.1. INYECTABLES SOLUCION.

Sobre estas formas se realizarán los siguientes ensayos.

4.1.1. UNIFORMIDAD DE VOLUMEN.

Siguiendo la técnica y márgenes indicados por la Farmacopea Europea.

4.1.2. HUMEDAD.-

Lo mismo que en el caso anterior se determina sobre el polvo que posteriormente sirve para preparar las soluciones.

4.1.3. UNIFORMIDAD DE PESO.

Esta determinación se realiza sobre el polvo que sirve para preparar la solución extemporánea. La técnica y margen a seguir es descrita por la Farmacopea Europea + III, pág. 79.

4.1.4. DESVIACION DEL PESO RESPECTO AL TEORICO.

Siempre se determina sobre el sólido que pretende disolver.

4.1.5. TIEMPO DE DISOLUCION:

En el caso de inyectables extemporáneos se determina el tiempo que tarde en disolverse el sólido en el líquido. Se admite como máximo de disolución 3 minutos que es el indicado por la Farmacopea Húngara VI edición, pág. 236.

4.1.6. VISCOSIDAD.

....

4.1.7. PH.

4.1.8. PARTICULAS EXTRAÑAS.

Se determinan por inspección visual utilizando el método de cuantificación que indica la D.A.B. VII edición. Para los inyectables de gran volumen se sigue el método que para los mismos describe la U.S.P. ~~XX~~, en su tercer suplemento.

4.1.9. ISOTONICIDAD.

Este ensayo se realiza mediante el empleo de criós copos que no determinan el descenso crioscópico de la / solución objeto de ensayo y de aquí su isotonicidad.

4.2. INYECTABLES SUSPENSION.-

Además de aquellos que son comunes a las soluciones como (pH, Viscosidad, Uniformidad de Peso, Volumen, etc) se determinan otros ensayos específicos de su sistema fisico-químico como:

4.2.1. TAMAÑO DE PARTICULA.

(si es indicado para tal sustancia activa).

4.2.2. INYECTABILIDAD:

Haciendo pasar la suspensión a través de una aguja / hipodérmica del 25/9, bajo un peso constante se determina si la suspensión obstruye la aguja.

4.3. OTROS ENSAYOS:

En éste apartado se señalarán una serie de ensayos:

- Ensayo de vidrio.
- " de plástico.
- " de tapones.
- " de cápsulas.

5.- FORMAS SEMISOLIDAS DE APLICACION TOPICA (Pomadas).

5.1. UNIFORMIDAD DE PESO:

Se admiten en éste ensayo las desviaciones que para este tipo de preparaciones especifica la USP ~~XXI~~.

....

<u>PESO MEDIO</u>	<u>% DESVIACION</u>
Igual ó inferior a 60gr.	<u>± 10 %</u>
Superior a 60 gr. e / igual ó inferior a 150 gr.	<u>± 5 %</u>

5.2. PH.

5.3. TAMAÑO DE PARTICULA.-

De especial interés en pomadas oftálmicas. Se siguen en criterios que para estas formas específicas la Farmacopea Helvética en su VI edición.

5.4. VISCOSIDAS.

Se emplea un viscosímetro.

6.- COLIRIOS Y GOTAS OFTÁLMICAS.

6.1. UNIFORMIDAD DE VOLUMEN.

6.1.2. DENSIDAD.

6.1.3. VISCOSIDAD.

6.1.4. INSOTONIA

6.1.5. PH.

6.1.6. PARTICULAS EN SUSPENSION.

7.- AEROSOLES.

7.1. UNIFORMIDAD DE PESO.

7.2. EXACTITUD EN LA APLICACION DE LA VALVULA DOSIFICADORA.

7.3. TAMAÑO DE PARTICULA:

En el caso de aerosoles suspensión de especial interés en aerosoles antiasmáticos.

.....

EL CONTROL ANALITICO DE ESPECIALIDADES FARMACEUTICAS ATIENDE A LOS SIGUIENTES ASPECTOS.

- 1.- Comprobación de la viabilidad e idoneidad de los datos y técnicas analíticas que constan en el respectivo expediente.
- 2.- Identificación de los diferentes principios activos, edulcorantes tales como (sacarina, ciclamato, etc.).
- 3.- Detección de posibles impurezas de síntesis o de productos de degradación.
- 4.- Determinación cuantitativa de todos los principios activos de la especialidad.
- 5.- Homogeneidad de contenido en formas sólidas.

El análisis cualitativo incluye la comprobación de propiedades físico químicas de los principios activos, tales como: espectros UV-visible. IR, / fluorescencia, potenciales de semionda etc.

Así mismo se estudian las reacciones características de los grupos funcionales de la molécula en cuestión.

Prácticamente en todas las especialidades se hace uso de técnicas cromatográficas comparando los cromatogramas de la especialidad con los de las materias / primas, previamente analizadas.

Cuando se utiliza la cromatografía en capa fina, se recurre al uso de diferentes sistemas y reveladores, que permitan la identificación inequívoca de los componentes de la especialidad, así como la detección de productos secundarios, comparando en aquellos casos en que esto sea posible dichos contaminantes con posibles impurezas de síntesis o productos de degradación.

Si se hace uso de cromatografía de gases o de líquido de alta resolución, se sigue una metodología semejante, variando convenientemente parámetros tales como fase estacionaria, fase móvil, detectores, etc.

El uso de las técnicas cromatográficas es de gran utilidad en el estudio de estabilidad de ciertos medicamentos.

Respecto al análisis cuantitativo de los principios activos en la / especialidad, éste se lleva a cabo sobre una muestra homogénea y mediante las técnicas habituales de Química Analítica.

- a) Cromatografía de Gases y de Líquido de Alta Resolución, que por permitir una cuantificación rápida de las sustancias a determinar, resulta especialmente útil en el caso de análisis en serie como pueden ser las campañas de recogida de lotes de mercado, adecuación de especialidades, etc.
- b) Volumetrías, preferentemente con detección electroquímica / del punto de equivalencia.
- c) Espectrofotometría UV-vis, ya que sea de la sustancia como tal ó bien de un derivado de ella.
- d) Fluorometría
- e) Densitometría de cromatogramas sobre capa fina y que por presentar manchas detectables con luz UV no necesitan el uso de un revelador.
- f) Polarografía
- g) Absorción atómica, técnica especialmente útil en la determinación de metales pesados.
- h) Polarimetría

En aquellos casos en que sea necesario, se procede al aislamiento previo del componente a analizar, mediante técnicas de separación / como : extracción líquido-líquido, precipitación, cromatografía, etc.

Otro tipo de ensayo diferente es el de homogeneidad de contenido en formas farmacéuticas sólidas. Este ensayo implica el análisis individual de cierto número de unidades de la especialidad considerada, con el fin de detectar posibles desviaciones.

Para su realización se aplican generalmente las normas dadas en la USP XX.

En cuanto a la obtención de los datos experimentales se tiende a la utilización del mismo método analítico empleado en la valoración de la especialidad, siempre que este tenga suficiente sensibilidad y discriminación. A partir del contenido encontrado por unidad de dosis, se pueden calcular las variaciones respecto al contenido declarado.

Por otro lado tambien se pueden calcular las variaciones entre las distintas unidades en relación con el valor medio de los datos obtenidos, sin considerar si este valor se acerca o no a cantida declarada, ya que se presume que la cuantificación de principio activo ha sido realizada debidamente.

El ensayo de homogeneidad de contenido se realizan cuando la dosificación de principio activo sea igual ó inferior a 10 mg., asi como en aquellos casos en los que exista un motivo clinico que haga necesario / que las dosis sean esactas.

TECNICA DE ESTANQUEIDAD PARA SOBRES MONODOSIS

Se aplicará vacío sostenido a un recipiente conteniendo los sobres sumergidos en agua procediendo a observar cualquier escape de aire de los mismos, así como la integridad de su contenido.

2.- APARATOS.

- 2.1. Bomba de vacío.
- 2.2. Frasco de seguridad para vacío.
- 2.3. Manómetro (Vacuómetro).
- 2.4. Tijeras.
- 2.5. Dispositivo adecuado para la inmersión de los sobres.

3.- REACTIVOS.

- 3.1. Solución de azul de metileno al 1 % p/v.

4.- PROCEDIMIENTO.

- 4.1 Tomar 10 sobres, observar el estado del cierre a simple / vista y sumergirlos mediante un dispositivo adecuado en / la solución de azul de metileno al 1% en un frasco de se guridad para vacío.
- 4.2. Practicar vacío hasta que la presión real sea aproximadamente de unos 200 mm. de Hg.
- 4.3. Mantener el vacío durante 1 a 3 minutos. Restablecer a con tinuación la presión normal.
- 4.4. Extraer los sobres del frasco de seguridad, limpiarlos / y secarlos bien exteriormente.
- 4.5. Abrir los sobres por medio de unas tijeras y observar la integridad de su contenido, que no deberá aparecer mancha do. No se deberá tener en cuenta las manchas inferiores a 2 mm².

....

5.- INTERPRETACION

- 5.1. Si por defecto de hermeticidad la solución de azul de metileno hubiera penetrado en forma evidente en uno de los 10 sobres, deberá repetirse el procedimiento completo con 20 unidades adicionales.
- 5.2. No más de 1 sobre de los 30 examinados presentará el defecto citado en 5.1.

.....

ASOCIACION ESPAÑOLA
DE FARMACEUTICOS DE LA INDUSTRIA



Apreciado compañero:

1982 / 25 de marzo

En la Mesa Redonda celebrada en Barcelona el pasado 25 de marzo sobre el tema "Nuevas técnicas fisicoquímicas en el control de materias primas en la industria farmacéutica", se suscitaron una serie de aspectos de interés general que fueron tratados con más profundidad en el coloquio posterior. Aprovechando la participación del Dr. Mirasierra, Jefe del Departamento de Química del Centro Nacional de Farmacobiología y de la Dra. Azcona, Facultativa especialista del mismo Departamento, tuvimos ocasión de conocer algunos detalles relacionados con la temática tratada, que en ocasiones eran cumplimentados con ciertas deficiencias. Manifestamos el interés por parte de la A.E.F.I. en conocer los formularios utilizados por el Centro para análisis de materias primas, así como las características de envase y rotulación de las muestras de las mismas, remitidas para control. Será sin duda una ventaja para todos disponer de esta información, a fin de que los datos aportados se hagan con un criterio unificado, facilitando asimismo la labor de la Administración.

Aportado amablemente por el Dr. Mirasierra un prototipo de estos Boletines y las características de envase y rotulación de materias primas, me complazco en transmitirte los datos antes citados.

Boletín de materias primas

Nombre.....

Oficio Nº Especialidad

Laboratorio.....

Nombre.....

Nº Expediente.....

Fórmula empírica.....

Peso molecular.....

1.- IDENTIFICACION

1.1.- Color..... aspecto.....

1.2.- Solubilidad.....

1.3.- PH. en solución.....

1.4.- PF.-

1.5.- Reacciones analíticas.....

.....
.....

1.6.- Cromatografía capa fina.....

.....
.....

1.7.- Rotación óptica.....

.....

1.8.- Espectrofotometría

1.8.1.- UV-VIS.....

.....
.....

1.8.2.- I.R.

.....
.....

1.9.- Espectrofotometría

1.9.1.- R M N

.....
.....

2.- ENSAYOS DE PUREZA

Nombre.....

2.1.- Metales pesados

2.1.1.-.....

2.1.2.-.....

2.1.3.-.....

2.2.- Cenizas sulfúricas.....

2.3.- Humedad (K.F.).....

2.4.- Pérdida en peso por desecación.....

2.5.- Acidez

3.- CUANTIFICACION

Muestras de materias primas para control

Los envases que contengan estas muestras deberán permitir un cierre hermético que garantice la perfecta conservación de la materia prima.

El conjunto de datos que deberá contener estas etiquetas son los siguientes:

- Nombre del producto. Denominación genérica.
- Nombre de la especialidad a la que pertenece.
- Número provisional de tramitación de la especialidad si se trata de nuevo registro o del número de registro, si la especialidad se encuentra ya en el mercado.
- Riqueza (especificando si está expresada en forma anhidra, con moléculas de agua, ect.).
- Fecha de análisis.
- Caducidad.
- Condiciones de conservación y almacenamiento (protegido de la luz, ambiente seco, ect.).

Como normalmente, dado el tamaño del envase, será imposible consignar todos los datos, será recomendable recoger algunos de ellos en hoja aparte o boletines de análisis, debiendo consignarse específicamente en las etiquetas los datos que a continuación se detallan:

- Nombre del producto. Denominación genérica.
- Número provisional de tramitación de la especialidad si se trata de nuevo registro o del número de registro, si la especialidad se encuentra ya en el mercado.
- Riqueza (especificando si está expresada en forma anhidra, con moléculas de agua, ect.).
- Caducidad.
- Condiciones de conservación y almacenamiento (protegido de la luz, ambiente seco, ect.).

A la vista del interés que para todos tiene esta información, hemos considerado oportuno hacerla llegar a los miembros de nuestra Asociación para su general conocimiento.

Aprovecho la ocasión para saludarte muy atentamente.



Eduardo Albors



MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

DIRECCION GENERAL DE FARMACIA Y MEDICAMENTOS

Subdirección General de Establecimientos y Asistencia Farmacéutica



31/C.I

Haciendo uso de las atribuciones que me están conferidas y en cumplimiento de lo dispuesto en la legislación vigente, AUTORIZO para su preparación y venta la especialidad farmacéutica, en las condiciones que se detallan a continuación:

Nombre	N.º de Registro	Nacionalidad Española
--------	-----------------	--------------------------

Propietario	N.º de registro en la DGFM
Domicilio BARCELONA	
Para especialidades extranjeras: laboratorio garante o concesionario.	
Laboratorio	N.º de registro en la DGFM
Domicilio	

Composición cuantitativa completa (DCI para los componentes que la tengan concedida):

	por comprimido
.....	30,0 mg.
Aerosil 200	1,8 mg.
Almidón de maiz	36,0 mg.
Estearato magnésico	1,2 mg.
Lactosa c.s.h.	240,0 mg.

Forma farmacéutica
comprimidos

Grupo terapéutico
R5C2

Plazo convalidación
cinco años

Condiciones:

Formatos	Precios	N.º de código nacional
20 comp. 30 mgr.	PVL = 284,40 PVP ii = 488, -	958660
	PVL PVP ii	
	PVL PVP ii	

Condiciones de conservación
normal

Requisitos de dispensación
CON RECETA MEDICA



MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO
DIRECCION GENERAL DE FARMACIA Y MEDICAMENTOS
SUBDIRECCION GENERAL DE ESTABLECIMIENTOS
Y ASISTENCIA FARMACEUTICA
SERVICIO DE AUTORIZACION LABORATORIOS
ESPECIALIDADES FARMACEUTICAS
Y ESTABLECIMIENTOS

Madrid, 24 de Febrero de 1984

EL DIRECTOR GENERAL DE FARMACIA Y MEDICAMENTOS,

Queda hecha la inscripción.

EL SUBDIRECTOR GENERAL DE ESTABLECIMIENTOS
Y ASISTENCIA FARMACEUTICA,

Queda hecha constancia en esta Sección de Autorización y
Regulación de Laboratorios y Especialidades Farmacéuticas.

EL JEFE DE LA SECCION,

DILIGENCIA: Queda tomada nota que, con esta fecha pasa a denominarse **comprimidos**

Madrid, 3 de julio de 1.984

EL JEFE DE LA SECCION

DILIGENCIA:

DILIGENCIA:

Espacio reservado para un ejemplar del prospecto autorizado

14/2/84


Composición

Por cucharadita de:	2,5 ml.	5 ml.	10 ml.
[redacted] clorhidrato	7.5 mg.	15 mg.	30 mg.
Excipiente	c. s.	c. s.	c. s.

[redacted] Comprimidos.

Por comprimido:	
[redacted] clorhidrato	30 mg.
Excipiente	c. s.

Indicaciones

Procesos broncopulmonares que cursen con tos o expectoración. Bronquitis aguda y crónica. Bronquitis asmática. Asma bronquial. Bronquiectasias. Laringitis, sinusitis y rinitis seca.

Dosificación

[redacted] Jarabe.

Niños

Menores de 2 años: Una cucharadita de 2,5 ml., 2 veces al día.

De 2 a 5 años: Una cucharadita de 2,5 ml., 3 veces al día.

Mayores de 5 años: Una cucharadita de 5 ml., 2-3 veces al día.

Adultos.

Dosis de ataque: Una cucharadita de 10 ml., 3 veces al día.

Dosis de mantenimiento: Una cucharadita de 5 ml., 3 veces al día.

[redacted] Comprimidos.

Adultos.

Dosis de ataque: Un comprimido 3 veces al día.

Dosis de mantenimiento: Un comprimido 2 veces al día.

Contraindicaciones

Úlcera gastroduodenal. Embarazo.

Efectos secundarios

Ocasionalmente pueden presentarse trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea).

Incompatibilidades e Interacciones

No se han descrito.

Intoxicación y su tratamiento

Dada la escasa toxicidad del preparado no se preve la intoxicación.

Presentación

[redacted] Jarabe. Envases conteniendo 100 ml. de jarabe.

[redacted] Comprimidos. Envases conteniendo 20 comprimidos.

Los medicamentos deben mantenerse fuera del alcance de los niños.

MINISTERIO DE ECONOMÍA Y CONSUMO
DIRECCIÓN GENERAL DE REGISTROS Y CONTROL DE MEDICAMENTOS
SUBDIRECCIÓN DE REGISTRO Y CONTROL DE MEDICAMENTOS
Y ASISTENCIA FARMACÉUTICA
SERVICIO DE ORDENACIÓN LABORATORIOS
ESPECIALIDADES PRODUCTOS FARMACÉUTICOS
Y ESTROFACANTES

LABORATORIOS [redacted]
[redacted]
[redacted]

AUTORIZACION DE UNA ESPECIALIDAD FARMACEUTICA DE USO HUMANO

13a

RESUMEN DEL EXPEDIENTE GRUPO I Y II DEL DECRETO 3152/77

ANEXO V

1. DATOS DE LA EMPRESA

Nombre laboratorio	Dirección postal para notificaciones	Teléfono

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD

Denominación propuesta	Grupo I <input type="checkbox"/>
	Grupo al que pertenece
	Grupo II <input type="checkbox"/>

2.1. COMPOSICION

Principio activo	Principio activo
Principio activo	Principio activo
Principio activo	Principio activo

3. FORMAS FARMACEUTICAS Y FORMATOS QUE SOLICITA

F. farmacéutica	Dosis	Formato	P.V.L. estimado
F. farmacéutica	Dosis	Formato	P.V.L. estimado
F. farmacéutica	Dosis	Formato	P.V.L. estimado

6) BIODISPONIBILIDAD

ORIGEN
PROPIO

LICENCIA DE

ORIGEN
BIBLIOGRAF.

ENSAYO

Centro y país

Año(s)

A instancias de

ENSAYO	Centro y país	Año(s)	A instancias de
-----	-----	-----	-----
-----	-----	-----	-----
-----	-----	-----	-----
-----	-----	-----	-----
-----	-----	-----	-----

ACLARACIONES:

RESUMEN DE LAS PROPIEDADES DEL PRODUCTO					
DOSIS LETAL CINCUENTA			DOSIS EN SERES HUMANOS		
Animal	DL 50		VIA	DOSIS	
BIODISPONIBILIDAD, METABOLITOS, FARMACOCINETICA					
VIA	% DE ABSORCION	T.MAX.	NIVELES MAXIMOS	DOSIS	VIDA MEDIA
OTROS CASOS					
ELIMINACION					
OTROS PARAMETROS CINETICOS DE QUE DISPONGA EL LABORATORIO					

20.

DETALLE LAS VENTAJAS QUE TIENE EL PRODUCTO SOBRE LOS QUE SE UTILIZAN EN LA ACTUALIDAD CON LA MISMA INDICACION

VENTAJAS FARMACOCINETICAS

VENTAJAS CLINICAS

VENTAJAS TOXICOLOGICAS

OTRAS VENTAJAS

--

FICHA-1

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TIPO	NUMERO PROVISIONAL	FECHA N.P.	NUMERO DE REGISTRO	FECHA N.R.	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LABORATORIO	TIPO				
DENOMINACION PROVISIONAL					
NOMBRE COMERCIAL COMUN					
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GRUPO TERAPEUTICO	ENVASE	FORMA FARMACEUTICA	VIAS DE ADMINISTRACION		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
POSOLOGIA MINIMA	POSOLOGIA MAXIMA		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DISPENS.	CADUCIDAD	CONSERVACION	PR. TECNOL.	SIT. COMERC.	FECHA APERTURA
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CONTENIDO	CODIGO NACIONAL		P.V.L. PROPUESTO		
NOMBRE Y PRESENTACION					
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CONTENIDO	CODIGO NACIONAL		P.V.L. PROPUESTO		
NOMBRE Y PRESENTACION					
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CONTENIDO	CODIGO NACIONAL		P.V.L. PROPUESTO		
NOMBRE Y PRESENTACION					

275

FICHA-2

Principio activo		IN	Unidad composición	CANTIDAD	UNIDAD DE CANTIDAD	ACT.	P. MAT PRIMA
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	H	<input type="checkbox"/>	J	<input type="checkbox"/>	I
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	H	<input type="checkbox"/>	J	<input type="checkbox"/>	I
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	H	<input type="checkbox"/>	J	<input type="checkbox"/>	I
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	H	<input type="checkbox"/>	J	<input type="checkbox"/>	I
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	H	<input type="checkbox"/>	J	<input type="checkbox"/>	I
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	H	<input type="checkbox"/>	J	<input type="checkbox"/>	I
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	H	<input type="checkbox"/>	J	<input type="checkbox"/>	I
Excipientes		IN	Excipientes		IN		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

276

Mod. 1 BOJA 1 ANVERSO

Denominación de la especialidad

Número Provisional	Número definitivo
--------------------	-------------------



MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO
DIRECCION GENERAL DE FARMACIA Y PRODUCTOS SANITARIOS

Subdirección General de Evaluación de Medicamentos

SOLICITUD DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION DE UNA ESPECIALIDAD FARMACEUTICA

Don..... con D.N.I. nº.....
 como representante autorizado y en calidad de.....
 de la empresa.....

SOLICITA, Para la especialidad cuyas características se describen en el presente documento y anexos, autorización de comercialización e inscripción en el registro de especialidades farmacéuticas con motivo de (1):

Nueva autorización basada en una sustancia medicinal o asociación nueva para la empresa.

Transmisión de una especialidad farmacéutica de registro anterior.

Modificación de una especialidad de registro anterior afectando a:

- Sustancias activas.
- Indicaciones terapéuticas.
- Información básica de la ficha técnica.
- Dosificación.
- Forma farmacéutica de la especialidad.

Modificación de una especialidad de registro anterior afectando a:

- Resto de información de la ficha técnica.
- Modificaciones de excipiente.
- Modificaciones en el resto de materiales.
- Los tipos de envase.

Autorizaciones de especialidades farmacéuticas que contienen sustancias medicinales ampliamente conocidas.

- Genéricos puros.
- Especialidades farmacéuticas publicitarias.

ACTUALIZA, La documentación de registro de la especialidad cuyas características se describen en el presente documento con motivo de:

(1) Señálese lo que proceda.

Mod 1 HOJA 1 REVERSO

1 DENOMINACION DE LA ESPECIALIDAD

(expresar si procede: forma farmacéutica, y dosis -caso de monofármaco-)

2 COMPOSICION CUANTITATIVA INTEGRADA POR:

(unidad de dosificación: ej. 5 ml.; o cápsula, ampolla, etc.):

3 FORMA FARMACEUTICA (emplear la terminología del Banco de Datos de la D.G.F.P.S.)

4 CONTENIDO DEL/DE LOS ENVASE/S Y CÓDIGO NACIONAL (si procede)

5 GRUPO TERAPEUTICO

6 VIA DE ADMINISTRACION

7 PLAZO DE CADUCIDAD Y CONDICIONES DE CONSERVACION

8 CONDICIONES DE DISPENSACION

- Con receta médica.
- Con receta médica. Uso hospitalario.
- Diagnóstico hospitalario.
- Prescripción especialistas.
- Especial control médico.
- de estupefacientes.
- Sin receta médica.
- Sin receta médica. Especialidad Farmacéutica Publicitaria.

Mód. 1 HOJA 2 ANVERSO

9 TITULAR DE LA AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION DE LA ESPECIALIDAD

Nombre..... Nº reg. D.G.F.P.S.....
Dirección..... Ciudad/país.....
Teléfono..... Telefax.....

10 LUGAR DONDE SE VA A FABRICAR LA ESPECIALIDAD (si fabrica el titular)

Dirección..... Ciudad/país.....
Teléfono..... Telefax.....

11 ENTIDAD FARMACEUTICA GARANTE (Para especialidades farmacéuticas no comunitarias)

Nombre..... Nº reg. D.G.F.P.S.....
Dirección..... Ciudad/país.....
Teléfono..... Telefax.....

12 DIRECTOR TECNICO RESPONSABLE DE LA ESPECIALIDAD (para E.F. cuyo titular proceda de un país no comunitario, indicar el nombre del Director Técnico Farmacéutico Garante)

Nombre.....
D.N.I..... Nº de colegiado.....
Dirección..... Ciudad/país.....
Teléfono..... Telefax.....

13 PERSONA DE CONTACTO PARA LA TRAMITACION DE LA DOCUMENTACION

Nombre.....
Dirección..... Ciudad/país.....
Teléfono..... Telefax.....
Vinculación con la empresa.....

14 ENTIDAD O ALMACEN DISTRIBUIDOR QUE VA A COMERCIALIZAR LA ESPECIALIDAD (si difiere del titular)

Nombre..... Nº reg. D.G.F.P.S.....
Dirección..... Ciudad/país.....
Teléfono..... Telefax.....

15 PERSONA DE CONTACTO PARA LA COMERCIALIZACION EN ESPAÑA QUE REPRESENTA AL TITULAR. (si procede)

Nombre.....
Dirección..... Ciudad/país.....
Teléfono..... Telefax.....
Vinculación con la empresa.....

Mód. 1 HOJA 2 REVERSO

La presente solicitud consta además de los siguientes anexos:

-
-
-
-
-

..... a de de 199.....

El representante autorizado
de la empresa titular o garante (2)

El Director Técnico Farmacéutico
de la empresa titular o garante (2)

(sello)

Hmo. Sr. Director General de Farmacia y Productos Sanitarios

Don....., como Director Técnico
Farmacéutico o garante (2), de.....

CERTIFICO que todos los datos que figuran en el presente expediente han sido revisados y conformados
por mí y que fui nombrado para ejercer el cargo que ostento en fecha.....
habiendo quedado inscrito mi título profesional al folio..... del libro..... de la
Inspección Provincial de Farmacia de

..... a de de 199.....

(sello)

(2) Téchese lo que no proceda

24

DENOMINACION DE LA ESPECIALIDAD F.

Nº PROV:

Nº DEF:

MODELO 1. ANEXO 1

Registro Nacional 1416/1973
Registro Nacional 424/1988

Registro Multiestado 83/570
Registro Multiestado 87/22
- Lista A
- Lista B

16. SITUACION DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

- Especialidades del titular en trámite de registro o autorizadas en España con la/s misma/s sustancia/s medicinale/es.

Nombre*

Número (si procede)

....

....

- Situación de registro en otros países de la CEE (país, fecha, nombre de la especialidad) Diferenciar entre AUTORIZADOS, EN TRAMITE Y RECHAZADOS.

- Situación de registro en países no comunitarios (país, fecha, nombre de la especialidad). Diferenciar entre AUTORIZADOS, EN TRAMITE Y RECHAZADOS.

- El titular de la especialidad es:

Investigador / Presenta documentación propia
Tiene licencia de:

Nombre:
Dirección:
Ciudad/país:

.....

* Expresar si procede: forma farmacéutica y dosis -caso de monofármaco-

DENOMINACION DE LA ESPECIALIDAD F.

Nº PROV:

Nº DEF:

MODELO 1. ANEXO 2

17. ENTIDAD QUE VA A FABRICAR LA ESPECIALIDAD (si difiere del titular).

Nombre:

Nº Reg. DGFPD

Dirección:

Ciudad/país:

Teléfono:

Telefax:

18. DIRECTOR TECNICO RESPONSABLE DE LA FABRICACION DE LA ESPECIALIDAD

Nombre:

D.N.I.:

Nº de colegiado

Dirección:

Ciudad/país:

Teléfono:

Telefax:

19. LUGAR DONDE SE VA A FABRICAR LA ESPECIALIDAD (si es distinto)

Dirección:

Ciudad/país:

Teléfono:

Telefax:

Lugar donde también estuviera autorizada la fabricación.

Dirección:

Ciudad/país:

Teléfono:

Telefax:

DENOMINACION DE LA ESPECIALIDAD F.

Nº PROV:

Nº DEP:

MODELO 1. ANEXO 2 (CONTINUACION)

20. OTRAS ENTIDADES FABRICANTES Y FASES QUE REALIZAN EN LA FABRICACION(Añadir tantas entidades como proceda empleando una hoja MODELO 1 ANEXO 2 (CONTINUACION) para cada una de ellas y numerándolas como 20.1; 20.2; etc).

Nombre:

Nº de la DGFP (si proceda):

Dirección:

Ciudad/país:

Teléfono:

Telefax:

Actividad:

21. DIRECTOR TECNICO RESPONSABLE DE LA FABRICACION DE LA ESPECIALIDAD

Nombre:

D.N.I.

Nº de colegiado

Dirección:

Ciudad/país:

Teléfono:

Telefax:

22. LUGAR DONDE SE VA A FABRICAR LA ESPECIALIDAD(si es distinto)

Dirección:

Ciudad/país:

Teléfono:

Telefax:

DENOMINACION DE LA ESPECIALIDAD F.

Nº PROV:

Nº DEP:

MODELO 1. ANEXO 3

23 ENTIDAD QUE REALIZA EL CONTROL DE CALIDAD DE LA ESPECIALIDAD (Si difiere del titular, del garante, o del fabricante)

Nombre:

Nº en la DGFP:

Dirección:

Ciudad/país:

Teléfono:

Telefax:

Actividad que realiza:

24 LUGAR DONDE SE VA A REALIZAR EL CONTROL DE CALIDAD (Si es distinto)

Dirección:

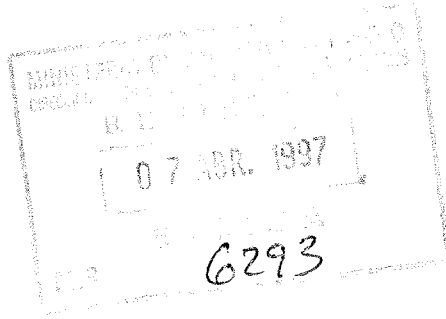
Ciudad/país:

Teléfono:

Telefax:



MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO



FECHA: 26-3-1997

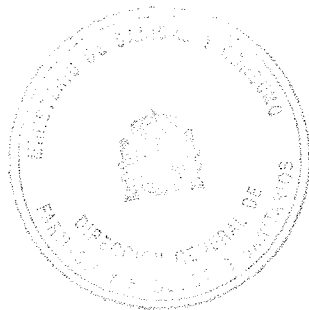
REF^a.: EVAL/EE.EP.

ASUNTO: ENVÍO AUTORIZACIÓN DE LA ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA

DESTINATARIO: FERRER INTERNACIONAL, S.A.
Gran Vía de Carlos III, 94
08028 Barcelona

Adjunto se envía autorización de la especialidad farmacéutica *z*
número de registro 61.419, estudiada según el procedimiento de registro
establecido por el R.D. 767/93.

Deberán comunicar a esta Subdirección General, así como a la de Control Farmacéutico, la fecha y el lugar de inicio de la fabricación del primer lote comercial, a efectos de inspección y control, si procede. Una vez finalizada la fabricación de dicho lote, y previamente a su puesta en el mercado, comunicarán asimismo a las referidas Unidades el número de lote y los ejemplares que lo componen, así como la fecha prevista para su comercialización.



LA JEFE DE SERVICIO

Fdo. Emilia Santos.



MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

Haciendo uso de las atribuciones que me están conferidas y en cumplimiento de lo dispuesto en la legislación vigente, AUTORIZO para su preparación y venta la especialidad farmacéutica, en los términos que se detallan a continuación

NOMBRE DE LA ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA

Nº DE REGISTRO	FORMA FARMACÉUTICA	GRUPO TERAPÉUTICO	CADUCIDAD
	Comprimidos	N06A3	24 meses

REQUISITOS DE CONSERVACIÓN
Normales

FORMATOS	PVL	PVP	PVP _{IVA}	CÓDIGO
14 comprimidos de 20 mg	1.610	2.509	2.609	673590
28 comprimidos de 20 mg	3.205	4.995	5.194	673582

CONDICIONES DE AUTORIZACIÓN Y REQUISITOS DE DISPENSACIÓN:
CON RECETA MÉDICA

1. LABORATORIO TITULAR O IMPORTADOR	NÚMERO DGFPs
FERRER INTERNACIONAL, S.A.	2515
Gran Vía de Carlos III, 94. 08028 Barcelona	
2. LABORATORIO FABRICANTE (SI DIFIERE DE 1)	
I	
3. LABORATORIO COMERCIALIZADOR (SI DIFIERE DE 1)	

Queda hecha constancia en este Servicio

Madrid,

7 ABR. 1957

LA JEFE DE SERVICIO

EL SUBDIRECTOR GENERAL DE EVALUACION DE MEDICAMENTOS

LA DIRECTORA GENERAL DE FARMACIA Y PTOS. SANIT.

Fdo. Emilia Santos

Fdo. José Félix Olalla

Fdo. Ana M^a. Naveira Naveira

(La composición figura en la página 2 de este documento)



MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

COMPOSICION CUANTITATIVA COMPLETA

(DCI PARA LOS COMPONENTES QUE LA TENGAN CONCEDIDA)

NOMBRE DE LA ESPECIALIDAD	Nº. DE REGISTRO 61.419
COMPOSICION POR: comprimido dispersable	
<u>PRINCIPIO/s ACTIVO/s</u>	
.....	20 mg
<u>EXCIPIENTES</u>	
Celulosa microcristalina	142,66 mg
Sacarina sódica	11,19 mg
Manitol	14,54 mg
Sorbitol	6,71 mg
Aroma de Anís	2,24 mg
Aroma de Peppermint	1,12 mg
Dióxido de silicio coloidal	5,93 mg
Almidón fluente seco	55,93 mg
Fumarato sódico de estearilo	5,93 mg
Crospovidona (polivinil pirrolidona insoluble) .	41,38 mg

DILIGENCIA: Para hacer constar que con esta fecha, esta especialidad ha pasado a denominarse 20 mg. comprimidos.



Madrid, 26-11-1998
LA JEFE DE SERVICIO

Fdo.: M^ª Angela Benito



MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

PROSPECTO Y FICHA TÉCNICA

NOMBRE DE LA ESPECIALIDAD	Nº. DE REGISTRO
---------------------------	-----------------

Circular núm. 87/92

ASUNTO: AZUCAR EN EXCIPIENTE.

Las modernas tecnologías, en muchos casos, y otros factores, en otros, no hacen precisa la incorporación de azúcar en las cantidades que vienen declaradas en la documentación técnica correspondiente.

Tal circunstancia no supone ningún tipo de problema en orden a la calidad del producto ni sus concretas especificaciones, significando, en bastantes casos, incluso, una mejora de orden terapéutico.

La modificación en la cifra cuantitativa que expresa la presencia de azúcar en las especialidades farmacéuticas no parece exigir otro trámite administrativo que la mera notificación a la Dirección General de Farmacia de aquella modificación cuantitativa.

Los antecedentes habidos en el caso de la lactosa, y otros muchos, inducen a pensar que ningún nuevo estudio es preciso, máxime cuando no tendría un referente anterior comparativo.

En resumen, conocida, por una parte, la actitud de las autoridades sanitarias en casos similares y consultadas en relación con este concreto, referido al azúcar, podemos indicar a nuestros asociados que se encuentren ante la necesidad de un cambio en la cifra de azúcar hasta ahora consignada oficialmente en la documentación, que pueden efectuar dicha modificación sin más trámite que "Notificar" las circunstancias a la Dirección General de Farmacia a los efectos oportunos y controles a posteriori que este organismo pudiera determinar en algún caso.

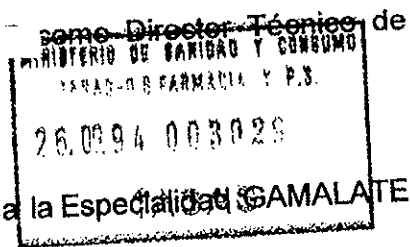
* * * * *

Madrid, 23 de Julio de 1.992
FARMAINDUSTRIA

LABORATORIOS NOVAG, S.A. nº 1.859 :

EXPONE :

Que este Laboratorio tiene autorizada y comercializada la Especialidad SAMALATE GRAGEAS, número de registro 40545.



Que como consecuencia de una revisión del proceso de grageado, se ha retocado ligeramente la fórmula en dicha fase de grageado.
Por este motivo:

SOLICITA :

Le sea autorizado el cambio de excipientes especificado en la documentación que se adjunta, y que afecta únicamente a la fase de grageado sin alterar la composición del núcleo y sin afectar las características de disgregación y biodisponibilidad del producto, para lo cual se adjunta:

- ANEXO II y III de la circular 17/93 de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (por duplicado).
- Método analítico actualizado de la especialidad.
- Método y fórmula de fabricación que contempla las modificaciones introducidas.
- Informe de experto evaluando los cambios introducidos.

Barcelona, 19 de Setiembre de 1.994



ILMA. SRA. DIRECTORA GENERAL DE FARMACIA Y PRODUCTOS
SANITARIOS.
MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO. MADRID.

ANEXO II
Solicitud de modificación de condiciones de autorización

Nombre de la especialidad: **GAMALATE - GRAGEAS**

Nº de registro definitivo: **40.545** Núm tramit.CEE (si procede): _____

SOLICITUD DE MODIFICACION DE ENTIDADES (artículos 41 y 42 R.D. 767/1993)

- A.1 Cambio de Laboratorio Titular
- A.2 Cambio de Laboratorio Fabricante
- A.3 Cambio de Laboratorio Comercializador
- A.4 Fabricante Alternativo
- A.5 Cambio de Fabricante de sustancias medicinales. (Principios activos)
- A.6 Otros (indicar cuáles: otros Laboratorios fabricantes que intervienen en el proceso de elaboración, etc)

SOLICITUD DE MODIFICACION DE LA ESPECIALIDAD FARMACEUTICA (PROCEDIMIENTO ORDINARIO. artículo 45 R.D. 767/1993)

Modificación en:

- B.1 las sustancias medicinales (principios activos)
- B.2 las indicaciones terapéuticas
- B.3 la información sustancial de la Ficha Técnica
- B.4 la dosificación
- B.5 la forma farmacéutica
- B.6 los excipientes (modifica biodisponibilidad)
- B.7 Otras (modifican biodisponibilidad)(indicar cuáles)

SOLICITUD DE MODIFICACION DE LA ESPECIALIDAD FARMACEUTICA (PROCEDIMIENTO ABREVIADO. artículo 46 R.D. 767/1993)

- C.1 Modificación no sustancial de la información de la Ficha técnica
- C.2 Modificación de los excipientes (distinto de B.6)
- C.3 Modificación de los materiales de envasado y acondicionamiento
- C.4 Modificación de los formatos.
- C.5 Modificación del proceso de fabricación o control
- C.6 Modificación en la información del etiquetado y prospecto.
- C.7 Otras (indicar cuáles: cambio de nombre, cambio de diseño del envase, etc)

SOLICITUD DE SUSPENSION TEMPORAL DE COMERCIALIZACION

(artículo 47 R.D. 767/1993)

- D.1 Motivación:

3.4 Fabricante/s de la especialidad farmacéutica terminada y lugar/es de fabricación, incluyendo una descripción de los procesos que realizan y el nombre del Director Técnico

Nombre: **FERRER INTERNACIONAL,S.A.**
Dirección: **Buscallá, 1-9 - 08190. - SANT CUGAT DEL VALLES-BARCELONA**
País: **ESPAÑA**
Teléfono: **674.20.50** Telefax: **674.20.72**
Director Técnico: **D. F. TAXONERA**

.....
3.4.1 Almacenamiento de la especialidad farmacéutica terminada.

Nombre: **LABORATORIOS NOVAG,S.A. (Ubicado en las instalaciones de Ferrer Internacional,S.A.)**
Dirección: **Buscallá, 1-9 - 08190 - SANT CUGAT DEL VALLES-BARCELONA**
País: **ESPAÑA**
Teléfono: **674.10.50** Telefax: **674.20.72**

.....
3.5. Entidad encargada de la liberación del lote en la CEE (Laboratorio importador):

Nombre:
Dirección:
País:
Teléfono: Telefax:

.....
3.5.1 Lugar donde se libera el lote

Nombre: **LABORATORIOS NOVAG,S.A.**
Dirección: **Buscallá, 1-9 - 08190 - SANT CUGAT DEL VALLES-BARCELONA**
País: **ESPAÑA**
Teléfono: **674.20.50** Telefax: **674.20.72**

.....
3.6. Fabricante/s de la/s sustancia/s medicinal/es

Nombre:
Dirección:
País:
Teléfono: Telefax:
Registro de Principios activos ("Drug Master File"):
Fecha de Presentación:

.....
3.7 Empresas contratadas para el proceso de fabricación y/o control:
Por cada compañía contratada indíquese:

Nombre:
Dirección:
País:
Teléfono: Telefax:
Tarea realizada de acuerdo con el contrato:

.....

4. Composición Cualitativa y Cuantitativa completa expresada por forma farmacéutica, unidad de administración o cantidad de referencia.

(Ejemplo: por cápsula, por ml, etc)

POR GRAGEA

CODIGO	Nombre de	Cantidad	Unidad	patrones de referencia
	Sustancia medicinal			
	Bromhidrato de α-amino glutamato de magnesio	0,075	g	Monograf.*
	Acido-α-amino-butírico	0,075	g	Monograf.*
	Acido-α-amino β-hidroxibutírico	0,037	g	Monograf.*
	Piridoxina clorhidrato	0,037	g	F.Eur.
	Excipiente(s)			
	<u>Núcleo</u>			
	Sílice coloidal	0,010	g	F.Eur.
	Polivinilpirrolidona	0,020	g	Br.Ph.
	Carboximetilalmidón	0,020	g	Monograf.*
	Estearato magnésico	0,003	g	F.Eur.
	Talco	0,008	g	F.Eur.
	Almidón de maíz c.s.h.	0,320	g	F.Eur.
	Alcohol etílico	ND		Br.Ph.
	<u>Grageado</u>			
	(*Cantidades aproximadas)			
	Dióxido de Titanio	0,000625	g	F.Eur.
	Carbonato magnésico	0,0525	g	Br.Ph.
	Indigotina (CI73015)	0,0000141	g	Monograf.*
	Eudragit E	0,0125	g	USP
	Goma arábica	0,01125	g	F.Eur.
	Talco	0,015	g	F.Eur.
	Propilenglicol	0,00125	g	F.Eur.
	Cera carnauba	0,0002	g	F.Eur.
	Alcohol etílico	ND		Br.Ph.
	Azúcar c.s.h.	0,575	g	F.Eur.

Componentes en exceso (sobredosificación):- (Estos no deben ser incluidos en las columnas de la fórmula)

- Sustancias Medicinales

- excipiente(s)

* Se adjuntan.

8 Para nuevos principios activos, situación registral del medicamento fuera de la CEE (ej. por la misma compañía, compañías de la misma corporación o licenciarios, conteniendo la misma sustancia medicinal para una indicación comparable):

Autorizado:

País:
F e c h a d e
autorización:
Nº de autorización:
Nombre del producto:

Pendiente:

País:
Fecha de presentación:
Número de solicitud:

Rechazado:

País:
Fecha de rechazo:
Nº de solicitud:

Retirado:
(por el solicitante
antes de la autorización)

País:
Fecha de retirada:
Nº de solicitud:
Razón de la retirada:

Retirada:
(por el solicitante
después de la autorización)

País:
Fecha de retirada:
Nº de la autorización:
Razón de la retirada:

**Suspensión/revocación/
retirada**
(por la autoridad
competente)

País:
Fecha de suspensión:
Nº de la autorización
Razón de la retirada:

9. Documentación adicional, cuando proceda:

9.1 Documentación acreditativa de que el o los fabricantes están autorizados en el país donde estuvieran establecidos y copia del o de los contratos de fabricación. Si tales contratos estuvieran en fase de elaboración, deberá justificarse.

9.2 Justificación, en su caso, de la utilización de más de una denominación en diferentes Estados miembros.

9.3 Relación de muestras enviadas con la solicitud.

9.4 (sólo solicitudes nacionales) Declaración en la que se manifieste tener, en cantidad suficiente, muestras de las materias primas, productos intermedios, producto final y muestras de impurezas, material de envasado primario y dosificadores, para la realización de un control completo y para la validación de los métodos de control propuestos.

9.5 Certificado de cumplimiento de Normas de Correcta Fabricación de los fabricantes que intervienen en la elaboración de la especialidad.

9.6 Documento acreditativo del pago de las tasas (Los ingresos deben efectuarse en pesetas (convertibles) en la cuenta abierta en el Banco Exterior de España número 30-99915-I a nombre de TESORO PUBLICO)

Por la presente se certifica que todos los datos existentes pertinentes para la evaluación beneficio/riesgo se han presentado acompañando a la presente solicitud.

Barcelona, 24 de agosto de 1.994

El Director Técnico
(firma)

El Representante autorizado
del solicitante/Titular
(firma)



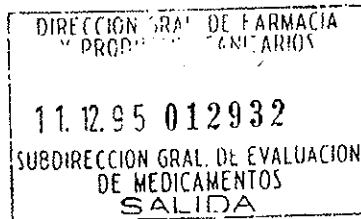
Instrucciones para cumplimentar el punto 4

- I. Indicar los componentes tal y como se incluyen en la formulación (ej.: como sal o hidrato) y después como parte activa equivalente, cuando proceda.
- II. La especificación debe corresponder a la última monografía oficial publicada. Cuando un componente no tenga monografía oficial, se indicarán las especificaciones propias de la empresa. Deben usarse las abreviaturas oficiales de las Farmacopeas.
- III. Expresión de la cantidad de sustancia medicinal:
1. Para formas farmacéuticas que comprenden una unidad de dosificación definida, la cantidad debe expresarse por unidad (ampollas, cápsulas, comprimidos recubiertos, jeringas precargadas, supositorios, viales unidosis, etc.).
 2. Para formas farmacéuticas que no comprenden una unidad de dosificación definida, la cantidad debe expresarse por peso, por volumen o por unidad.
- IV. Abreviaturas recomendadas:
- (a) Cantidades expresadas en masa:
g - gramo; mg - miligramo; (μ) - microgramo; ng - nanogramo
 - (b) Cantidades expresadas en volumen:
ml - mililitro; (μ) - microlitro; nl - nanolitro
 - (c) Cantidades expresadas como cantidad de sustancia ej. sales inorgánicas en grandes volúmenes parenterales:
mol - mol; mmol - milimol; μ - micromol
 - (d) Cantidades expresadas en unidades:
U - unidades; kU - kilounidades; MU - MegaUnidades
 - (e) Cantidades expresadas en unidades de radiación:
MBq - Megabecquerel ; GBq - Gigabecquerel
 - (f) Cantidades ajustables:
Introducir límites superior e inferior
- V. Los ceros después de la coma que sigan a la cifra pueden omitirse.(ejemplo: 10,0200 mg = 10,02 mg)
- VI. Incluir los gases del espacio de cabeza en ampollas etc, y los propelentes utilizados en los aerosoles.
- VII. Dejar una línea entre los distintos componentes de la forma farmacéutica ej. para cápsulas: (componentes de la cápsula, componentes de recubrimiento).
- VIII. Completar, cuando proceda, añadiendo en la columna de "cantidades" ND para las sustancias no detectables en la formulación final, (ej. solventes). Reseñar el límite superior e inferior si la cantidad no es fija ej. para sustancias que se utilicen para ajustar el pH



MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO
DIRECCION GENERAL DE FARMACIA Y PRODUCTOS SANITARIOS

RECIBIDO
20 DIC. 1995



FECHA: 1-12-1995

REFª.: EVAL/AP.II

ASUNTO: AUTORIZACIÓN CAMBIO DE EXCIPIENTES DE LA ESPECIALIDAD Nº.: 40.545

DESTINATARIO: NOVAG, S.A. (1859)
Avda. Carlos III, 94
08028 Barcelona

En contestación a su escrito solicitando un cambio de excipientes para su especialidad **GAMALATE** grageas, Nº de registro: 40.545, les comunicamos que esta Subdirección General de Evaluación de Medicamentos autoriza la modificación propuesta.

Se puede fijar un plazo de validez e dos años, para la especialidd envasada en eel material de acondicionamiento propuesto.

A efectos de completar el expediente el Laboratorio deberá remitir directamente al Centro Nacional de Farmacobiología:

- PARTE II A Denominación comunitaria del colorante.
- PARTE II C Correspondiente a los nuevos componentes de la cubierta.
- PARTE II F Resultados del estudio de estabilidad a realizar sobre lotes industriales con la nueva composición, al objeto de confirmar el plazo de validez concedido.

La composición cualitativa y cuantitativa de la mencionada especialidad, queda establecida según se detalla a continuación:

Por gragea

PRINCIPIOS ACTIVOS:

Bromhidrato de α -amino glutamato de magnesio .. 0,075 g
Acido α -amino-butítico 0,075 g
Acido α -amino β -hidroxibutírico 0,037 g
Piridoxina clorhidrato 0,037 g

.../..



MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO
DIRECCION GENERAL DE FARMACIA Y PRODUCTOS SANITARIOS

.. / ...

EXCIPIENTES:

Núcleo:

Sílice coloidal	0,010 g
Polivinilpirrolidona	0,020 g
* Carboximetilcelulosa	0,020 g
Estearato magnésico	0,003 g
Talco	0,008 g
Almidón de maíz c.s.h.	0,320 g
Alcohol etílico	ND

Grageado

(* Cantidades aproximadas)

Dióxido de Titanio	0,000625 g
Carbonato magnésico	0,0525 g
Indigotina (CI73015)	0,0000141 g
Eudragit E	0,0125 g
Goma arábiga	0,01125 g
Talco	0,015 g
Propilenglicol	0,00125 g
Cera carnauba	0,002 g
Alcohol etílico	ND
Azúcar c.s.h.	0,575 g



LA SUBDIRECTORA GENERAL DE
EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS

Fde.: M. Carmen Collado

Circular núm. 87/92

ASUNTO: AZUCAR EN EXCIPIENTE.

Las modernas tecnologías, en muchos casos, y otros factores, en otros, no hacen precisa la incorporación de azúcar en las cantidades que vienen declaradas en la documentación técnica correspondiente.

Tal circunstancia no supone ningún tipo de problema en orden a la calidad del producto ni sus concretas especificaciones, significando, en bastantes casos, incluso, una mejora de orden terapéutico.

La modificación en la cifra cuantitativa que expresa la presencia de azúcar en las especialidades farmacéuticas no parece exigir otro trámite administrativo que la mera notificación a la Dirección General de Farmacia de aquella modificación cuantitativa.

Los antecedentes habidos en el caso de la lactosa, y otros muchos, inducen a pensar que ningún nuevo estudio es preciso, máxime cuando no tendría un referente anterior comparativo.

En resumen, conocida, por una parte, la actitud de las autoridades sanitarias en casos similares y consultadas en relación con este concreto, referido al azúcar, podemos indicar a nuestros asociados que se encuentren ante la necesidad de un cambio en la cifra de azúcar hasta ahora consignada oficialmente en la documentación, que pueden efectuar dicha modificación sin más trámite que "Notificar" las circunstancias a la Dirección General de Farmacia a los efectos oportunos y controles a posteriori que este organismo pudiera determinar en algún caso.

* * * * *

Madrid, 23 de Julio de 1.992
FARMAINDUSTRIA

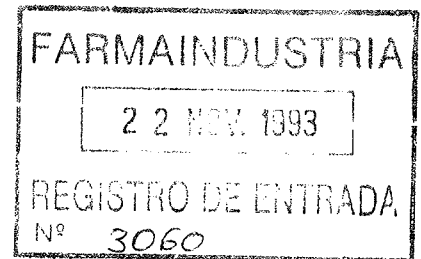
OIF/36/93

Asunto: CIRCULAR Nº. 17/93 DE LA DIRECCION GENERAL DE FARMACIA Y PRODUCTOS SANITARIOS, SOBRE

FORMATOS DE SOLICITUD Y DE MODIFICACION DE AUTORIZACION DE ESPECIALIDADES FARMACEUTICAS



MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO
DIRECCION GENERAL DE FARMACIA Y PRODUCTOS SANITARIOS



CIRCULAR NUMERO 17/93

DEPENDENCIA: Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios

CONTENIDO: Formatos de solicitud y de modificación de autorización de especialidades farmacéuticas.

AMBITO DE APLICACION: Industria Farmacéutica. Farmaindustria

.....

El Real Decreto 767/1993, de 21 de mayo, por el que se regula la evaluación, autorización, registro y condiciones de dispensación de especialidades farmacéuticas y otros medicamentos de uso humano fabricados industrialmente, dispone en su artículo 7.1 que la solicitud de autorización sanitaria para una especialidad farmacéutica deberá efectuarse en los modelos previstos al efecto.

Tales modelos, según recoge el mencionado artículo serán acordes con los que se establezcan en la Comunidad Europea y se irán actualizando conforme a los avances científicos y técnicos.

Por tanto, y al objeto de cumplir lo preceptuado en el citado Real Decreto, y considerando además que la Comunidad ha editado la segunda revisión de la Guía a los solicitantes, parece oportuno establecer el formato de solicitud de autorización de una especialidad farmacéutica.

En el anexo I se establece el modelo de solicitud de autorización de una especialidad farmacéutica.

En el anexo II se establece el modelo de solicitud de modificación de una especialidad ya autorizada.

En el anexo III se establece el modelo en donde se recogen los datos administrativos de la especialidad.

Farmaindustria

En el anexo IV se establece el modelo de solicitud de envase clínico

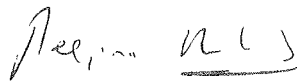
Toda petición de solicitud o modificación de autorización deberá ir acompañada de los modelos que figuran en el anexo I y III, o en el anexo II y III, respectivamente, sin perjuicio de que en la mencionada petición se explique detalladamente el objeto de la misma. (Por ejemplo para un cambio de excipientes, en el escrito de petición se detallará el cambio que se propone: antigua formulación / nueva formulación, razones del cambio, etc).

En el caso de solicitud de envase clínico, se utilizará el modelo del anexo IV por triplicado ejemplar.

Con objeto de facilitar el cumplimiento de la presente circular, el solicitante confeccionará los modelos de solicitud o modificación ajustados al contenido de los anexos.

Esta circular anula la número 28/91. Los anexos II y III de la mencionada circular que se refieren a las denominaciones de las distintas formas farmacéuticas y vías de administración, se mantendrán en vigor hasta que estén disponibles lista de formas farmacéuticas y vías de administración que pueden tener los medicamentos, las cuales están siendo codificadas actualmente a nivel comunitario.

LA DIRECTORA GENERAL



Regina Revilla.

ANEXO I

Solicitud de autorización de comercialización de una especialidad farmacéutica

Nombre de la especialidad:

Esta solicitud corresponde:

- A. Solicitud Nacional : Núm. provisional: _____ núm definitivo: _____
- B. Solicitud CEE de acuerdo a la Dir 83/570/CEE (MULTIESTADO)
PONENTE: _____ Núm trámit CEE: M.S. _____ Núm Prov: _____ núm definitivo _____
- C. Solicitud CEE de acuerdo a la Dir 87/22/CEE (CONCERTACION)
PONENTE: _____ Núm. trámit CCE: C. _____ Núm Prov: _____ núm definitivo _____
- Lista A
- Lista B

Fecha de aceptación del CEF como producto de la Lista B :

INFORMACIONES SOBRE LA SOLICITUD

(señalar el punto o puntos que corresponda)

- Solicitud referente a otra previa: (nombre _____
Nº Reg.: _____) (artículo 7.6 del R.D. 767/1993)
- Modificaciones del procedimiento de concertación:
Opinión Nº del procedimiento de concertación esta solicitud se refiere al número de solicitud nacional: _____
- Solicitud que corresponde a una petición anterior (núm que correspondía al anterior registro: _____)
- Medicamento conteniendo una sustancia medicinal (principio activo) nueva
- Medicamento conteniendo una asociación nueva de sustancias medicinales conocidas
- Medicamento con nueva indicación
- Otro caso (describase, ej. nueva forma farmacéutica o nueva concentración)
- Solicitud Abreviada
- Artículo 11.1 del R.D. 767/1993 (Dir 65/65 art.4 pto.8 a) i)
(Se debe incluir una carta de consentimiento del titular de la autorización del medicamento original)
- Artículo 11.2 del R.D. 767/1993 (Dir 65/65 art 4.8 a) ii)
- Artículo 11.3 del R.D. 767/1993 (Dir 65/65 art 4.8 a) iii)
(Se deben proporcionar las pruebas de que el producto esencialmente similar fué autorizado en la Comunidad, de acuerdo con las previsiones de la Comunidad en vigor, durante no menos de 6/10 años y que se comercializa en España.)
- Otras solicitudes abreviadas:
- Diferente derivado/sal/éster
- Diferente indicación terapéutica
- Diferente vía de administración
- Diferente forma farmacéutica
- Diferente pauta posológica
- Diferente dosificación
- Medicamentos con superbiodisponibilidad
- Otros
- Otra información
- Especialidad farmacéutica Publicitaria
- Especialidad con denominación genérica:
- Con denominación genérica
- Con marca comercial

ANEXO II
Solicitud de modificación de condiciones de autorización

Nombre de la especialidad:

Nº de registro definitivo: _____ Núm tramit. CEE (si procede): _____

SOLICITUD DE MODIFICACION DE ENTIDADES (artículos 41 y 42 R.D. 767/1993)

- A.1 Cambio de Laboratorio Titular
- A.2 Cambio de Laboratorio Fabricante
- A.3 Cambio de Laboratorio Comercializador
- A.4 Fabricante Alternativo
- A.5 Cambio de Fabricante de sustancias medicinales. (Principios activos)
- A.6 Otros (indicar cuáles: otros Laboratorios fabricantes que intervienen en el proceso de elaboración, etc)

SOLICITUD DE MODIFICACION DE LA ESPECIALIDAD FARMACEUTICA (PROCEDIMIENTO ORDINARIO. artículo 45 R.D. 767/1993)

Modificación en:

- B.1 las sustancias medicinales (principios activos)
- B.2 las indicaciones terapéuticas
- B.3 la información sustancial de la Ficha Técnica
- B.4 la dosificación
- B.5 la forma farmacéutica
- B.6 los excipientes (modifica biodisponibilidad)
- B.7 Otras (modifican biodisponibilidad)(indicar cuáles)

SOLICITUD DE MODIFICACION DE LA ESPECIALIDAD FARMACEUTICA (PROCEDIMIENTO ABREVIADO. artículo 46 R.D. 767/1993)

- C.1 Modificación no sustancial de la información de la Ficha técnica
- C.2 Modificación de los excipientes (distinto de B.6)
- C.3 Modificación de los materiales de envasado y acondicionamiento
- C.4 Modificación de los formatos.
- C.5 Modificación del proceso de fabricación o control
- C.6 Modificación en la información del etiquetado y prospecto.
- C.7 Otras (indicar cuáles: cambio de nombre, cambio de diseño del envase, etc)

SOLICITUD DE SUSPENSION TEMPORAL DE COMERCIALIZACION (artículo 47 R.D. 767/1993)

- D.1 Motivación:

ANEXO III

PARTE I A DATOS ADMINISTRATIVOS

1.Nombre comercial propuesto para la especialidad farmacéutica (indicar cuando se trate de una marca, si está registrada en España) :

Si se proponen diferentes nombres en diferentes estados miembros en un procedimiento Comunitario , deben relacionarse:

País Nombre

1.1 Nombre de la(s) sustancia(s) medicinal(es)/principio(s) activo(s) (DCI, Ph.Eur.,Farmacopea Española, otras farmacopeas, nombre común y descripción química)

1.2 Clasificación Farmacoterapéutica (Orden de 13 de octubre B.O.E 26 de octubre 1989)

2. Forma farmacéutica y dosificación

2.1 Vía de Administración

2.2 Envases/cierres/dispositivos de administración

2.2.1 Contenido de los envases (formato) y código nacional.

2.2.2 Periodo de validez

2.2.3 Periodo de validez (después de haber abierto el envase)

2.2.4 Periodo de validez (después de su reconstitución)

2.2.5 Condiciones de almacenamiento y conservación

2.3. Dispensación propuesta por el solicitante/titular

Con receta

Sin receta

2.3.1. Con receta:

- Con receta ordinaria
- Con receta para tratamientos de larga duración
- Con receta médica. Uso Hospitalario
- Con receta médica. Diagnóstico Hospitalario
- Con receta médica. Especial Control Médico.
- Con receta médica de estupefacientes.

.....
2.3.2. Sin receta:

- Publicidad dirigida al público
- Publicidad dirigida a profesionales sanitarios

.....
3. Titular/Solicitante (= futuro titular de la autorización de comercialización):

Nombre:
Dirección:
País:
Teléfono:
Telefax:

.....
3.1 Nombre del Director Técnico (responsable de los datos del dossier y de la coordinación de los informes de experto)

Nombre:
Dirección:
País:
Teléfono:
Telefax:

.....
3.2 Persona autorizada para las comunicaciones durante el procedimiento:

Persona de contacto:
Dirección:
País:
Teléfono:
Telefax:

.....
3.3 Entidad que va a comercializar la especialidad, si difiere del Titular.

Nombre:
Dirección:
País:
Teléfono: Telefax:
Persona de contacto:

.....

4. **Composición Cualitativa y Cuantitativa completa expresada por forma farmacéutica, unidad de administración o cantidad de referencia.**

(Ejemplo: por cápsula, por ml, etc)

CODIGO	Nombre de	Cantidad	Unidad	patrones de referencia
	Sustancia medicinal			
	Excipiente(s)			

Componentes en exceso (sobredosificación):- (Estos no deben ser incluidos en las columnas de la fórmula)	
	- Sustancias Medicinales
	- excipiente(s)

Instrucciones para cumplimentar el punto 4

- I. Indicar los componentes tal y como se incluyen en la formulación (ej.: como sal o hidrato) y después como parte activa equivalente, cuando proceda.
- II. La especificación debe corresponder a la última monografía oficial publicada. Cuando un componente no tenga monografía oficial, se indicarán las especificaciones propias de la empresa. Deben usarse las abreviaturas oficiales de las Farmacopeas.
- III. Expresión de la cantidad de sustancia medicinal:
 1. Para formas farmacéuticas que comprenden una unidad de dosificación definida, la cantidad debe expresarse por unidad (ampollas, cápsulas, comprimidos recubiertos, jeringas precargadas, supositorios, viales unidos, etc.).
 2. Para formas farmacéuticas que no comprenden una unidad de dosificación definida, la cantidad debe expresarse por peso, por volumen o por unidad
- IV. Abreviaturas recomendadas:
 - (a) Cantidades expresadas en masa:
g - gramo; mg - miligramo; (μ) - microgramo; ng - nanogramo
 - (b) Cantidades expresadas en volumen:
ml - mililitro; (μ) - microlitro; nl - nanolitro
 - (c) Cantidades expresadas como cantidad de sustancia ej. sales inorgánicas en grandes volúmenes parenterales:
mol - mol; mmol - milimol; μ - micromol
 - (d) Cantidades expresadas en unidades:
U - unidades; kU - kilounidades; MU - MegaUnidades
 - (e) Cantidades expresadas en unidades de radiación:
MBq - Megabecquerel ; GBq - Gigabecquerel
 - (f) Cantidades ajustables:
Introducir límites superior e inferior
- V. Los ceros después de la coma que sigan a la cifra pueden omitirse.(ejemplo: 10,0200 mg = 10,02 mg)
- VI. Incluir los gases del espacio de cabeza en ampollas etc, y los propelentes utilizados en los aerosoles.
- VII. Dejar una línea entre los distintos componentes de la forma farmacéutica ej. para cápsulas: (componentes de la cápsula, componentes de recubrimiento).
- VIII. Completar, cuando proceda, añadiendo en la columna de "cantidades" ND para las sustancias no detectables en la formulación final, (ej. solventes).
Reseñar el límite superior e inferior si la cantidad no es fija ej. para sustancias que se utilicen para ajustar el pH

5. Sólo para solicitudes MULTIESTADO:

- a) País Ponente, fecha de autorización, nº de la autorización
 b) Países a los que afecta la solicitud Multiestado:
 c) Países CEE donde están pendientes solicitudes nacionales adicionales:

* ¿Hay diferencias entre la solicitud nacional pendiente y la solicitud Multiestado?

* Indique cuáles:

- Indicaciones solicitadas
 Parte II del dossier
 Parte III del dossier
 Parte IV del dossier

6. Únicamente para el procedimiento de CONCERTACION:

País Ponente:

Países a los que afecta el procedimiento de concertación:

7. Situación registral de este medicamento en la CEE (ej. por la misma compañía, compañías de la misma corporación o licenciatarios, conteniendo la misma sustancia medicinal para una indicación comparable):

Autorizado:

País:

Fecha de autorización:

Nº de autorización:

Nombre del producto:

Pendiente:

País:

Fecha de presentación:

Número de solicitud:

Rechazado:

País:

Fecha de rechazo:

Nº de solicitud:

Retirado:

(por el solicitante
antes de la autorización)

País:

Fecha de retirada:

Nº de solicitud:

Razón de la retirada:

Retirada:

(por el solicitante
después de la autorización)

País:

Fecha de retirada:

Nº de la autorización:

Razón de la retirada:

Suspensión/revocación/
retirada (por
la autoridad competente)

País:

Fecha de suspensión:

Nº de la autorización:

Razón de la retirada:

8 Para nuevos principios activos, situación registral del medicamento fuera de la CEE (ej. por la misma compañía, compañías de la misma corporación o licenciarios, conteniendo la misma sustancia medicinal para una indicación comparable):

<p>Autorizado:</p>	<p>País: F e c h a d e autorización: N ° d e autorización: Nombre del producto:</p>
<p>Pendiente:</p>	<p>País: Fecha de presentación: Número de solicitud:</p>
<p>Rechazado:</p>	<p>País: Fecha de rechazo: Nº de solicitud:</p>
<p>Retirado: (por el solicitante antes de la autorización)</p>	<p>País: Fecha de retirada: Nº de solicitud: Razón de la retirada:</p>
<p>Retirada: (por el solicitante después de la autorización)</p>	<p>País: Fecha de retirada: Nº de la autorización: Razón de la retirada:</p>
<p>Suspensión/revocación/ retirada (por la autoridad competente)</p>	<p>País: Fecha de suspensión: Nº de la autorización Razón de la retirada:</p>

9. Documentación adicional, cuando proceda:

9.1 Documentación acreditativa de que el o los fabricantes están autorizados en el país donde estuvieran establecidos y copia del o de los contratos de fabricación. Si tales contratos estuvieran en fase de elaboración, deberá justificarse.

9.2 Justificación, en su caso, de la utilización de más de una denominación en diferentes Estados miembros.

9.3 Relación de muestras enviadas con la solicitud.

9.4 (sólo solicitudes nacionales) Declaración en la que se manifieste tener, en cantidad suficiente, muestras de las materias primas, productos intermedios, producto final y muestras de impurezas, material de envasado primario y dosificadores, para la realización de un control completo y para la validación de los métodos de control propuestos.

OIF/36/93

9.5 Certificado de cumplimiento de Normas de Correcta Fabricación de los fabricantes que intervienen en la elaboración de la especialidad.

9.6 Documento acreditativo del pago de las tasas (Los ingresos deben efectuarse en pesetas (convertibles) en la cuenta abierta en el Banco Exterior de España número 30-99915-I a nombre de TESORO PUBLICO)

Por la presente se certifica que todos los datos existentes pertinentes para la evaluación beneficio/riesgo se han presentado acompañando a la presente solicitud.

Lugar, fecha

El Director Técnico
(firma)

El Representante autorizado
del solicitante/Titular
(firma)

Parte I B - Resumen de las Características del producto

- | | |
|--|---------------------------|
| 1. Resumen de las características del producto
propuesto por el solicitante(Ficha técnica). | Volumen ___ Pag ___ a ___ |
| 2. Material de acondicionamiento propuesto
Embalaje
Acondicionamiento primario
Prospecto | Volumen ___ Pag ___ a ___ |
| 3. Copias de todos los Resúmenes de Características
de producto ya aprobados por los Estados miembros,
acompañados de traducción al idioma castellano. | Volumen ___ Pag ___ a ___ |

Parte I C- Informes de experto**Química/Farmacéutica/Biológica**

- | | |
|------------------------|---------------------------|
| 1. Perfil del producto | Volumen ___ Pag ___ a ___ |
| 2. Informe de experto | Volumen ___ Pag ___ a ___ |
| 3. Informes tabulados | Volumen ___ Pag ___ a ___ |
| 4. Resúmenes escritos | Volumen ___ Pag ___ a ___ |

Farmacotoxicológica

- | | |
|------------------------|---------------------------|
| 1. Perfil del producto | Volumen ___ Pag ___ a ___ |
| 2. Informe de experto | Volumen ___ Pag ___ a ___ |
| 3. Informes tabulados | Volumen ___ Pag ___ a ___ |
| 4. Resúmenes escritos | Volumen ___ Pag ___ a ___ |

Clínica

- | | |
|------------------------|---------------------------|
| 1. Perfil del producto | Volumen ___ Pag ___ a ___ |
| 2. Informe de experto | Volumen ___ Pag ___ a ___ |
| 3. Informes tabulados | Volumen ___ Pag ___ a ___ |
| 4. Resúmenes escritos | Volumen ___ Pag ___ a ___ |

Parte II - Documentación Química y Farmacéutica

A. Composición de la especialidad farmacéutica	
1. Fórmula	Volumen ___ Pag ___ a ___
2. Envase	Volumen ___ Pag ___ a ___
3. Fórmula(s) del ensayo clínico	Volumen ___ Pag ___ a ___
4. Desarrollo farmacéutico	Volumen ___ Pag ___ a ___
B. Método de preparación	
1. Fórmula de fabricación	Volumen ___ Pag ___ a ___
2. Proceso de fabricación	Volumen ___ Pag ___ a ___
3. Datos experimentales para la validación del método de fabricación	Volumen ___ Pag ___ a ___
C. Control de materias primas	
1. Principios activos	
1.1. Especificaciones y análisis rutinarios	Volumen ___ Pag ___ a ___
1.2. Datos científicos	Volumen ___ Pag ___ a ___
2. Otros ingredientes	
2.1. Especificaciones y análisis rutinarios	Volumen ___ Pag ___ a ___
2.2. Datos científicos	Volumen ___ Pag ___ a ___
3. Material de acondicionamiento (acondicionamiento en contacto con el producto.)	
3.1. Especificaciones y pruebas rutinarias	Volumen ___ Pag ___ a ___
3.2. Datos científicos	Volumen ___ Pag ___ a ___
D. Pruebas de Control para productos intermedios	Volumen ___ Pag ___ a ___
E. Pruebas de Control en producto terminado	
1. Especificaciones y pruebas rutinarias	Volumen ___ Pag ___ a ___
1.1. Especificaciones del producto y pruebas para su aprobación	Volumen ___ Pag ___ a ___
1.2. Métodos de Control	Volumen ___ Pag ___ a ___
2. Datos científicos	Volumen ___ Pag ___ a ___
F. Estabilidad	
1. Pruebas de estabilidad en principios activos	Volumen ___ Pag ___ a ___
2. Pruebas de Estabilidad en producto terminado	Volumen ___ Pag ___ a ___
G. Biodisponibilidad/Bioequivalencia	Volumen ___ Pag ___ a ___

Hacer referencia a las principales secciones de la Parte IV, si procede

Q. Otras informaciones**Parte III - Documentación Toxicológica y Farmacológica**

A. Toxicidad	Volumen ___ Pag ___ a ___
a) Estudios de toxicidad subaguda	Volumen ___ Pag ___ a ___
b) Estudios de toxicidad crónica	Volumen ___ Pag ___ a ___
B. Función reproductora (Fertilidad y función reproductora general)	Volumen ___ Pag ___ a ___
C. Toxicidad perinatal y embrio-fetal	Volumen ___ Pag ___ a ___
D. Potencial mutagénico	
1. in vitro	Volumen ___ Pag ___ a ___
2. in vivo	Volumen ___ Pag ___ a ___
E. Potencial carcinogénico	Volumen ___ Pag ___ a ___
F. Farmacodinamia	
1. Efectos Farmacodinámicos relacionados con las indicaciones propuestas	Volumen ___ Pag ___ a ___
2. Farmacodinamia general	Volumen ___ Pag ___ a ___
3. Interacciones con otros medicamentos	Volumen ___ Pag ___ a ___
G. Farmacocinética	
1. Farmacocinética despues de dosis única	Volumen ___ Pag ___ a ___
2. Farmacocinética tras dosis repetidas	Volumen ___ Pag ___ a ___
3. Distribución en animales normales y gestantes	Volumen ___ Pag ___ a ___
4. Biotransformación	Volumen ___ Pag ___ a ___
H. Tolerancia Local (cuando proceda)	Volumen ___ Pag ___ a ___
Q. Otras informaciones	Volumen ___ Pag ___ a ___

Parte IV - Documentación Clínica

A. Farmacología Clínica

- 1. Farmacodinamia
- 2. Farmacocinética

Volumen ___ Pag ___ a ___
Volumen ___ Pag ___ a ___

B. Experiencia clínica

- 1. Estudios clínicos
- 2. Experiencia postcomercialización
- 3. Experiencias publicadas y no publicadas

Volumen ___ Pag ___ a ___
Volumen ___ Pag ___ a ___
Volumen ___ Pag ___ a ___

Q. Otra información

Biodisponibilidad/bioequivalencia
(misma referencia que la de la Parte II Q)

Volumen ___ Pag ___ a ___
Volumen ___ Pag ___ a ___

Biodisponibilidad/bioequivalencia
(datos adicionales)

Volumen ___ Pag ___ a ___

*

OIF/36/93

ANEXO IV

Solicitud de envase clínico (art. 48 R.D. 767/1993)

CODIGO DE ENVASE CLINICO

LABORATORIO	Nº	
DOMICILIO	POBLACION	
TELEFONO	TELEFAX	PROVINCIA

NOMBRE DE LA ESPECIALIDAD	Nº REGISTRO
FORMA FARMACEUTICA	GRUPO TERAPEUTICO

CONTENIDO DEL ENVASE CLINICO QUE SE SOLICITA	C
--	---

DATOS DE LOS ENVASES NORMALES ACTUALMENTE AUTORIZADOS					P.V.L. (MEDIO) DE LA UNIDAD EN ENVASE NORMAL SUMA DE P.V.L. (2) SUMA DE UNIDADES (1)	A
FOR-MATO	CODIGO NACIONAL	UNIDADES QUE CONTIENE	P.V.L.	P.V.P.		
1						
2					(2) =	
3					(1)	
4						
	SUMAS	(1)	(2)			

P.V.L. BASE DE CALCULO DEL ENVASE CLINICO: A x C
P.V.L./Unidad (A) x Unidades del E.C. (C).....

	B
--	---

P.V.L. Base de cálculo del Envase clínico

DESCUENTO QUE OFRECE (10% al 17%)

%	D
---	---

% de descuento

P.V.L. DEL ENVASE CLINICO: B x 100-D
100.....
.....

	P.V.L
--	-------

PVL Envase Clínico (redondeando a décimas)

P.V.P. DEL ENVASE CLINICO:
P.V.L. x (1) (redondear a la pta)...

	P.V.P
--	-------

PVP Envase Clínico (redondeando a la pta.)

P.V.P. IVA DEL ENVASE CLINICO:
P.V.P. x (2) (redondear a la pta)...

	P.V.P (IVA)
--	-------------

PVP (IVA) Envase Clínico (redondeando a la pta.)

a..... de de 19
El Director Técnico

Sello del Laboratorio

(1) Factor de conversión de PVL en PVP
(2) Factor de conversión de PVP en PVP IVA

**CIRCULAR N.º. 10/94, DE LA DIRECCION GENERAL DE FARMACIA
Y PRODUCTOS SANITARIOS, SOBRE
REVALIDACION QUINQUENAL DE ESPECIALIDADES FARMACEUTICAS**

El Real Decreto 767/1993, de 21 de Mayo, conocido como Decreto sobre registro de especialidades farmacéuticas establece en su Artículo 32-1 que:

"La autorización de especialidades farmacéuticas tendrá una validez de 5 años revalidable por iguales periodos previa petición del interesado al menos tres meses antes del vencimiento."

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

Por otro lado, la disposición transitoria segunda de la citada norma establece:

"Los titulares de las autorizaciones de comercialización revisarán los expedientes de registro conforme a lo establecido en el presente Real Decreto. En particular, presentarán en el acto de revalidación quinquenal las informaciones debidamente actualizadas a las que se refiere el apartado 2 del Artículo 7, excepto los previstos en las partes segunda, tercera y cuarta de dicho Artículo".

Por lo tanto, se exige la presentación de los siguientes documentos:

- a) datos administrativos,
- b) características de la especialidad
- c) informes de experto
- d) documentación adicional de actualización del expediente
- e) otros aspectos

X | La Circular exime la presentación de fichas técnicas como se dice en el Decreto y sólo se obliga en el caso de que estén autorizadas. Los apartados d) y e) se cumplimentarán si procede.

LOS INFORMES DE EXPERTOS

En opinión de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios no se puede evitar que se soliciten informes de experto en la revalidación quinquenal ya que es un requisito establecido en las Directivas Comunitarias y en el Decreto 767/1993 sobre registro.

No obstante, hay que tener en cuenta que hay especialidades de las que no se puede elaborar un informe de experto debido a que, por su antigüedad, no se dispone de documentación. Esto ha sido comprendido por las autoridades sanitarias y como se dice en la Circular: "*se exigirán informes de experto acordes con los conocimientos que se tengan sobre el producto*", recordando que el de la parte II (dossier farmacéutico), por sus características, es el más fácilmente realizable aunque no por esto menos laborioso.

Dichos informes pueden ser firmados por técnicos del laboratorio, no siendo necesario acudir a expertos externos.

En resumen, nos encontramos ante una revalidación quinquenal administrativa, donde la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios quiere responder ante la CE demostrando que los expedientes españoles de registro están en formato europeo y se adaptan a la normativa CE. Esto no significa revisión de mercado, que tendría otras características y en la que existiría evaluación de los dossiers, ya que sólo se pide que cada laboratorio aporte la documentación de que dispone pero estructurada según un formato comunitario.

Aunque parezca repetitivo, hay que recalcar una vez más que la revalidación es un acto administrativo aunque pudiera constituir una documentación básica para conocer la situación de cada especialidad.

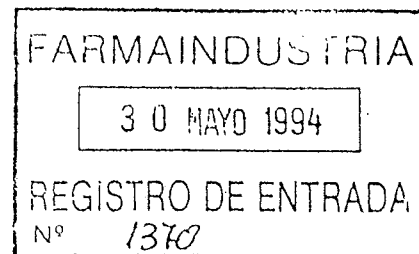
Si nos referimos a la revalidación realizada en otros países, no podemos hacer una comparación exacta ya que en Europa se han revisado los mercados farmacéuticos de casi todos ellos, adaptándose a la legislación y formatos comunitarios. Por este motivo, no es correcto alegar que el nuevo Reglamento CE sobre registro sólo exige un informe de farmacovigilancia, ya que hay que tener en cuenta que todas las especialidades tienen sus informes de experto pues se han adaptado a la normativa CE. En el anexo 2 adjunto a esta nota se pueden ver los requisitos exigidos en otros países. En lo que se refiere a plazo de entrada en vigor, la Circular establece que ésta se aplicará a aquellas especialidades para las que hay que realizar el pago de tasas a partir del 1 de Marzo de 1995, fecha que se va probablemente a modificar ya que el acuerdo del grupo de trabajo mixto FARMAINDUSTRIA-Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios era empezar a entregar la documentación en Enero de 1995; como se dice que la documentación se debe presentar al menos tres meses antes del vencimiento de la validez de la especialidad, esta fecha no sería Marzo sino Abril. FARMAINDUSTRIA ya lo ha solicitado a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.

En los documentos que se anexan aparecen, además de la Circular, los informes y resúmenes realizados por el grupo de trabajo de FARMAINDUSTRIA con numerosos datos sobre la revalidación quinquenal en Europa.

ANEXO 1



MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO
DIRECCION GENERAL DE FARMACIA Y PRODUCTOS SANITARIOS



CIRCULAR N° 10/94

CONTENIDO: Revalidación quinquenal de especialidades farmacéuticas

ÁMBITO DE APLICACIÓN: Industria Farmacéutica

.....

El Real Decreto 767/1993 de 21 de mayo (B.O.E. n° 175 de 2 de julio) por el que se regula la evaluación, autorización, registro y condiciones de dispensación de especialidades farmacéuticas y otros medicamentos de uso humano fabricados industrialmente, dispone en su artículo 32.1:

"La autorización de especialidades farmacéuticas tendrá una validez de 5 años, revalidable por iguales períodos, previa petición del interesado al menos tres meses antes del vencimiento.

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

Asimismo, el artículo 34 dispone la obligación del titular de observar las condiciones en las que se concedió la autorización de comercialización.

Por otra parte, en la disposición transitoria segunda de la citada norma, Revisión de los expedientes de registro, se establece que:

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

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

Con objeto de facilitar el cumplimiento de los citados preceptos se establecen las siguientes instrucciones:

PRIMERA: PAGO DE TASAS.

Todas las especialidades autorizadas se revalidarán cada 5 años.

El pago de la tasa de revalidación se realizará en el mes en el que se cumplan 5 años de la última revalidación o de la autorización de la especialidad farmacéutica y, sucesivamente, cada 5 años.



SEGUNDA: PLAZOS

Con objeto de facilitar la planificación de los laboratorios en la revalidación y evitar solicitudes de prórroga para la presentación de documentos que en ella se exigen, esta circular afectará a las especialidades que deban realizar el pago de tasas a partir del 1 de marzo de 1995.

TERCERA: PRESENTACIÓN DE LA DOCUMENTACIÓN

Tres meses antes del pago de tasas deberá presentarse un escrito para la revalidación con arreglo al anexo I de esta Circular.

La documentación se presentará por duplicado y se ordenará conforme a los siguientes epígrafes: a) DATOS ADMINISTRATIVOS, b) CARACTERÍSTICAS DE LA ESPECIALIDAD, c) INFORMES DE EXPERTO, d) DOCUMENTACIÓN ADICIONAL DE ACTUALIZACIÓN DEL EXPEDIENTE, e) OTROS ASPECTOS. Los apartados d) y e) sólo se presentarán en aquellos casos en los que proceda.

a) Los datos administrativos deben ser presentados debidamente firmados y con el sello del titular.

Las especialidades que no sean fabricadas o comercializadas por su titular deben disponer de los correspondientes contratos entre titular y fabricante/s y entre titular y laboratorio comercializador. Una copia compulsada de tales contratos debe adjuntarse a los datos administrativos. 070

b) Las Características de la Especialidad comprenden los textos autorizados para el embalaje, acondicionamiento primario, prospecto y en su caso la Ficha Técnica, si está autorizada. Con objeto de facilitar las labores de archivo, deben presentarse fotocopias no reducidas de cada uno de ellos. En el caso de materiales que sean difíciles de fotocopiar, es suficiente presentar un boceto fiel de la especialidad que se comercializa.

Las modificaciones que en su caso, fuera necesario incorporar al prospecto como consecuencia de los informes de experto, se tramitarán de forma ajena a la revalidación, por el procedimiento establecido al efecto (Nuevas indicaciones, modificaciones de ficha técnica, cambios de excipientes, etc).

c) Los tres informes de experto que corresponden respectivamente a la parte QUÍMICA/FARMACÉUTICA/BIOLÓGICA, FARMACOTOXICOLÓGICA y CLÍNICA deberán presentarse en castellano. Cuando estos informes procedan de un texto traducido, se presentará también el informe en el idioma original.

Los informes de experto deberán ajustarse a las exigencias establecidas en el artículo 10 del Real Decreto 767/1993 y serán acordes con los conocimientos que existan sobre la especialidad a revalidar.

Los informes de experto deben justificar la permanencia en el mercado de la



especialidad.

Cuando los informes de experto tuvieran que ser redactados por primera vez (porque el medicamento no dispusiera de los mismos en ningún otro Estado miembro), las orientaciones a seguir son las previstas en el Real Decreto 767/1993, las cuales están basadas en los criterios comunitarios:

El informe de experto referido a la parte II deberá centrarse en los siguientes aspectos:

COMPOSICIÓN, DESARROLLO FARMACÉUTICO
MÉTODO DE PREPARACIÓN, VALIDACIÓN DE PROCESOS,
CONTROL DE LOS MATERIALES DE PARTIDA, PRODUCTOS INTERMEDIOS
Y PRODUCTO ACABADO.
ESTABILIDAD DE P. ACTIVOS Y PRODUCTO TERMINADO

La naturaleza del informe de calidad debe ser semejante a la de un nuevo medicamento, aunque no será obligatorio tabular los datos.

El informe de experto referido a la parte III, en los casos en los que solo existan algunos datos aislados referidos al medicamento, en función de la fecha de su autorización, el informe consistirá en un comentario general sobre la documentación existente o en la constatación de la inexistencia de ésta.

El informe referido a la parte IV de la documentación de registro se basará en la documentación clínica existente sobre el medicamento. Este informe ha de centrarse en la justificación global de eficacia y seguridad de acuerdo con los criterios actuales. Las referencias a la bibliografía deberán realizarse de manera cuidadosa, incluyendo solamente citas a publicaciones de contrastado rigor científico.

El informe de esta parte recogerá también los resultados de estudios post-comercialización, de farmacovigilancia o una explicación sobre la ausencia de tales resultados.

Cada informe deben ser redactado, fechado y firmado por un técnico con la debida formación y experiencia en la materia objeto del informe. Se adjuntará el curriculum y la vinculación de los expertos con el laboratorio.

d) Cuando el informe de experto se base en datos o artículos científicos que no obren en el expediente, tales trabajos deberán adjuntarse como Documentación Adicional de Actualización del expediente.

e) No obstante lo indicado en el segundo párrafo de la letra b), cuando se trate de efectuar una restricción de las condiciones de autorización de la especialidad (supresión de indicaciones terapéuticas, adición de precauciones, advertencias, interacciones y reacciones adversas), que no sean más que la constatación en el prospecto o, en su caso, en la Ficha técnica, de datos contrastados y recogidos en la literatura científica, se indicará en el modelo de solicitud como Otros aspectos. Tales modificaciones deberán estar en todo caso avaladas por el informe de experto.

El prospecto se entenderá autorizado transcurridos tres meses desde la presentación



MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO
DIRECCION GENERAL DE FARMACIA Y PRODUCTOS SANITARIOS

de la documentación, si no se hubiera recibido comunicación en sentido contrario por la Subdirección General de Evaluación de Medicamentos.


Las especialidades farmacéuticas publicitarias cuando sean monofármacos o contengan en su composición una asociación de principios activos que esté expresamente contemplada en los anexos de las Ordenes que las regulan, no requerirán informe de experto relativo a la parte farmacotxicológica ni tampoco informe de experto relativo a la parte clínica, pues los principios activos han sido ya evaluados en tales aspectos para su inclusión en los anexos antes citados.

Las demás especialidades farmacéuticas publicitarias deberán cumplir lo regulado en la parte TERCERA de esta Circular.

En las especialidades farmacéuticas que cambien su calificación pasando a publicitarias, se mantendrá la fecha de revalidación de acuerdo con la fecha inicial de inscripción en el registro.

Madrid, 24 de marzo de 1994.

LA DIRECTORA GENERAL



Fdo: Regina Revilla.

"ANEXO II

Normas y protocolos analíticos, farmacotoxicológicos y clínicos relativos a la realización de pruebas de medicamentos

ÍNDICE

Introducción y principios generales

Parte I: Requisitos de los expedientes normalizados de autorización de comercialización

1. Módulo 1: Información administrativa

1.1 Índice

1.2 Formulario de solicitud

1.3 Resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto

1.3.1. Resumen de las características del producto

1.3.2 Etiquetado y prospecto

1.3.3 Bocetos y muestras

1.3.4 Resúmenes de las características del producto ya aprobados en el Estado miembro

1.4 Información acerca de los expertos

1.5 Requisitos especiales para los distintos tipos de solicitudes

1.6 Evaluación del riesgo para el medio ambiente

2. Módulo 2: Resúmenes

2.1 Índice general

2.2 Introducción

2.3 Resumen global de la calidad

2.4 Visión general de la parte no clínica

2.5 Visión general de la parte clínica

2.6 Resumen no clínico

2.7 Resumen clínico

3. Módulo 3: Información química, farmacéutica y biológica para medicamentos que contengan sustancias activas químicas y/o biológicas

3.1 Formato y presentación

3.2 Contenido: principios y requisitos básicos

3.2.1 Principio(s) activo(s)

3.2.1.1 Información general e información sobre los materiales de partida y materias primas

3.2.1.2 Proceso de fabricación del principio o principios

3.2.1.3 Caracterización del principio o principios activos

3.2.1.4 Control de la sustancia o sustancias activas

3.2.1.5 Estándares o materiales de referencia

3.2.1.6 Envase y sistema de cierre del principio activo

3.2.1.7 Estabilidad de la sustancia o sustancias activas

3.2.2 Producto terminado

3.2.2.1 Descripción y composición del producto terminado

3.2.2.2 Desarrollo farmacéutico

3.2.2.3 Proceso de fabricación del producto terminado

3.2.2.4 Control de los excipientes

3.2.2.5 Control del producto terminado

3.2.2.6 Estándares o materiales de referencia

3.2.2.7 Envase y cierre del producto terminado

3.2.2.8 Estabilidad del producto terminado

4. Módulo 4: Informes no clínicos

4.1 Formato y presentación

4.2 Contenido: principios y requisitos básicos

4.2.1 Farmacología

4.2.2 Farmacocinética

4.2.3 Toxicología

5. Módulo 5: Informes de estudios clínicos

5.1 Formato y presentación

5.2 Contenido: principios y requisitos básicos

5.2.1 Informes de estudios biofarmacéuticos

5.2.2 Informes de estudios sobre farmacocinética mediante biomateriales humanos

5.2.3 Informes de estudios de farmacocinética humana

5.2.4 Informes de estudios de farmacodinámica humana

5.2.5 Informes de estudios sobre eficacia y seguridad

5.2.5.1 Informes de estudios clínicos controlados relativos a la indicación declarada

5.2.5.2 Informes de estudios clínicos no controlados, informes de análisis de datos obtenidos en diversos estudios y otros informes de estudios clínicos

5.2.6 Informes de experiencia posterior a la comercialización

5.2.7 Cuadernos de recogida de datos y listados de pacientes

Parte II: Expedientes de autorización de comercialización y requisitos específicos

1. Uso médico suficientemente comprobado
2. Medicamentos esencialmente similares
3. Información adicional exigida en situaciones específicas
4. Medicamentos biológicos similares
5. Medicamentos de combinación fija
6. Documentación para las solicitudes de autorización en circunstancias excepcionales
7. Solicitudes mixtas de autorización de comercialización

Parte III: Medicamentos especiales

1. Medicamentos biológicos
 - 1.1 Medicamentos derivados del plasma
 - 1.2 Vacunas
2. Radiofármacos y precursores
 - 2.1 Radiofármacos
 - 2.2 Precursores radiofarmacéuticos con fines de marcado radiactivo
3. Medicamentos homeopáticos
4. Medicamentos a base de plantas
5. Medicamentos huérfanos

Parte IV: Medicamentos de terapia avanzada

1. Medicamentos de terapia génica (de origen humano y xenogénicos)
 - 1.1 Diversidad de los medicamentos de terapia génica
 - 1.2 Requisitos específicos relativos al módulo 3

2. Medicamentos de terapia celular somática (de origen humano y xenogénicos)
3. Requisitos específicos de los medicamentos de terapia génica y terapia celular somática (de origen humano y xenogénicos) en relación con los módulos 4 y 5
 - 3.1 Módulo 4
 - 3.2 Módulo 5
 - 3.2.1 Estudios de farmacología humana y eficacia
 - 3.2.2 Seguridad
4. Declaración específica sobre medicamentos de xenotrasplante

Correlation Table:

EU-CTD (NTA, Vol. 2B, edition May 2006) vs. NTA, Vol. 2B (edition 1998)

MODULE 1 - ADMINISTRATIVE INFORMATION AND PRESCRIBING INFORMATION			
CTD	EU CTD (NTA, Vol. 2B, Edition 2006)	NTA, Vol. 2B (Edition 1998)	NTA
1.0	Cover Letter		
1.1	Comprehensive table of content	---	
1.2	Application Form	Administrative Data	I A
1.3	Product Information	Summary of Product Characteristics, Labelling and Package Leaflet	I B
1.3.1	Summary of Product Characteristics, Labelling and Package Leaflet	Summary of Product Characteristics	I B 1
		Proposal for packaging, labelling & package leaflet	I B 2
1.3.2	Mock-up		I B 2
1.3.3	Specimen		
1.3.4	Consultation with Target Patient Groups		
1.3.5	Product Information already approved in the Member States	SPCs already approved in the Member States	I B 3
1.3.6	Braille		
1.4	Information about the Experts	Expert Reports: Signature of Experts	I C
1.4.1	Quality		
1.4.2	Non-clinical		
1.4.3	Clinical		
1.5	Specific Requirements for different types of applications	---	
1.5.1	Information for bibliographical applications	---	
1.5.2	Information for Generic, "Hybrid" or Bio-similar Applications	---	
1.5.3	(Extended) Data/Market Exclusivity		
1.5.4	Exceptional Circumstances		
1.5.5	Conditional Marketing Authorisation		
1.6	Environmental risk assessment	Environmental risk assessment	
1.6.1	Non-GMO	Environmental risk assessment / ecotoxicity (<i>for non-GMOs</i>)	III R
1.6.2	GMO	Data related to the environmental risk assessment for products containing, or consisting of genetically modified organisms (GMOs)	II H
1.7	Information relating to Orphan Market Exclusivity		
1.7.1	Similarity		
1.7.2	Market Exclusivity		
1.8	Information relating to Pharmacovigilance		
1.8.1	Pharmacovigilance System		
1.8.2	Risk-management System		
1.9	Information relating to Clinical Trials		
	Responses to Questions	Responses to Questions	

MODULE 1 - ADMINISTRATIVE INFORMATION AND PRESCRIBING INFORMATION			
CTD	EU CTD (NTA, Vol. 2B, Edition 2006)	NTA, Vol. 2B (Edition 1998)	NTA
	Additional Data	Additional Data	

MODULE 2 - COMMON TECHNICAL DOCUMENT SUMMARIES			
CTD	EU CTD (NTA, Vol. 2B, Edition 2001)	NTA, Vol. 2B (Edition 1998)	NTA
2.1	Overall CTD Table of Contents of Modules 2, 3, 4, and 5	Table of Contents for remainder of the dossier	I.A
2.2	Introduction	Product profile	I.C
2.3	Quality Overall Summary	Expert report on the chemical, pharmaceutical and biological documentation	I C 1
2.4	Non-clinical Overview	Expert Report on the toxico-pharmacological documentation	I C 2
2.5	Clinical Overview	Expert Report on the Clinical Documentation	I C 3
2.6	Non-clinical Summary	Appendices to the toxico-pharmacological Expert Report	I C 2
2.6.1	Pharmacology Written Summary	Written Summary	I C 2
2.6.2	Pharmacology Tabulated Summary	Tabular Formats	I C 2
2.6.3	Pharmacokinetics Written Summary	Written Summary	I C 2
2.6.4	Pharmacokinetics Tabulated Summary	Tabular Formats	I C 2
2.6.5	Toxicology Written Summary	---	---
2.6.6	Toxicology Tabulated Summary	Tabular Formats	I C 2
2.7	Clinical Summary	Appendices to the clinical Expert Report	I C 3
2.7.1	Summary of biopharmaceutics and associated analytical methods	Written Summary	I C 3
2.7.2	Summary of clinical pharmacology studies	Written Summary	I C 3
2.7.3	Summary of clinical efficacy	Written Summary	I C 3
2.7.4	Summary of clinical safety	Written Summary	I C 3
2.7.5	Synopses of Individual Studies	Tabular Formats	I C 3

MODULE 3 – QUALITY			
CTD	EU CTD (NTA, Vol. 2B, Edition 2001)	NTA, Vol. 2B (Edition 1998)	NTA
3.1	MODULE 3 TABLE OF CONTENTS	---	---
3.2	BODY OF DATA	Chemical, Pharmaceutical, Biological Documentation	II
3.2.S	DRUG SUBSTANCE		
3.2.S.1	General Information	Scientific Data	II C 1.2
3.2.S.1.1	Nomenclature	Nomenclature	II C 1.2.1
3.2.S.1.2	Structure	Description: Structural formula	II C 1.2.2
3.2.S.1.3	General Properties	Physico-chemical characterization	II C 1.2.5
3.2.S.2	Manufacture	Manufacture	II C 1.2.3
3.2.S.2.1	Manufacturer(s)	Name(s) address(es) of the manufacturing source(s)	II C 1.2.3
3.2.S.2.2	Description of manufacturing process and process controls	Synthetic or manufacturing route Description of process	II C 1.2.3
3.2.S.2.3	Control of materials	Quality control during manufacture	II C 1.2.4
3.2.S.2.4	Controls of critical steps and intermediates	Quality control during manufacture	II C 1.2.4
3.2.S.2.5	Process validation and/or evaluation	---	---
3.2.S.2.6	Manufacturing process development	---	
3.2.S.3	Characterisation		
3.2.S.3.1	Elucidation of structure and other characteristics	Development chemistry	II C 1.2.5
3.2.S.3.2	Impurities	Impurities	II C 1.2.6
3.2.S.4	Control of drug substance	Specifications and routine tests	II C 1.1
3.2.S.4.1	Specification	Specifications and routine tests	II C 1.1
3.2.S.4.2	Analytical Procedures	Specifications and routine tests	II C 1.1

MODULE 3 – QUALITY			
CTD	EU CTD (NTA, Vol. 2B, Edition 2001)	NTA, Vol. 2B (Edition 1998)	NTA
3.2.S.4.3	Validation of analytical procedures	Development Chemistry: Analytical Validation	II C 1.2.5
3.2.S.4.4	Batch analyses	Batch analysis	II C 1.2.7
3.2.S.4.5	Justification of Specification	Development Chemistry: Comments on the choice of routine tests and standards	II C 1.2.5
3.2.S.5	Reference Standards or Materials	Development chemistry: Full characterization of the primary reference material Batch analysis: Reference material	II C 1.2.5 II C 1.2.7
3.2.S.6	Container Closure System	---	
3.2.S.7	Stability	Stability Tests on Active Substance(s)	II F 1
3.2.P	DRUG PRODUCT		
3.2.P.1	Description and composition of the drug product	Composition and container (brief description)	II A1 II A2
3.2.P.2	Pharmaceutical Development	Development Pharmaceutics and clinical trial formulae	II A 4 II A3
3.2.P.2.4	Controls and critical steps and intermediates	Manufacturing process (including in-process control and pharmaceutical assembly process) Control tests on intermediate products	II B3 II D
3.2.P.3	Manufacture	Method of Preparation	II B
3.2.P.3.1	Manufacturer(s)	Administrative Data	I A
3.2.P.3.2	Batch formula	Manufacturing Formula	II B 1
3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls	Manufacturing Process (including In-process Control and Pharmaceutical Assembly Process)	II B 2
3.2.P.3.4	Controls of critical steps and intermediates	Manufacturing Process (including In-process Control and Pharmaceutical Assembly Process)	II B 2
3.2.P.3.5	Process validation and / or evaluation	Validation of the Process	II B 3
3.2.P.4	Control of excipients	Excipients(s)	II C 2
3.2.P.4.1	Specifications	Specifications and routine tests	II C 2.1
3.2.P.4.2	Analytical procedures	Specifications and routine tests	II C 2.1
3.2.P.4.3	Validation of analytical procedures	Scientific data	II C 2.2
3.2.P.4.4	Justification of specifications	Scientific data	II C 2.2
3.2.P.4.5	Excipients of human or animal origin	---	
3.2.P.4.6	Novel Excipients (<i>ref to A 3</i>)	Excipient(s) not described in a pharmacopoeia Scientific data	II C 2.2.1 II C 2.2
3.2.P.5	Control of drug product	Control Tests on the Finished Product	II E
3.2.P.5.1	Specification(s)	Product specifications Quality specifications for the proposed shelf life	II E 1.1 II F 2
3.2.P.5.2	Analytical Procedures	Control Methods	II E 1.2
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures	Analytical validation of methods	II E 2.1
3.2.P.5.4	Batch analyses	Batch analysis	II E 2.2
3.2.P.5.5	Characterisation of Impurities	---	
3.2.P.5.6	Justification of specification(s)	Comments on the choice of routine tests and standards	II E 2.1
3.2.P.6	Reference Standards or Materials	Batch analysis: Reference material	II E 2.2
3.2.P.7	Container Closure System	Packaging Material (Immediate Packaging)	II C 3
3.2.P.8	Stability	Stability Tests on the Finished Product	II F 2
3.2.A	APPENDICES		
3.2.A.1	Facilities and Equipment	---	
3.2.A.2	Adventitious Agents Safety Evaluation	---	
3.2.A.3	Excipients	---	
3.2.R	REGIONAL INFORMATION	Validation of the process	-II B3--
3.3	LITERATURE REFERENCES	OTHER INFORMATION	II Q

MODULE 4 - NONCLINICAL STUDY REPORTS			
CTD	EU CTD (NTA, Vol. 2B, Edition 2001)	NTA, Vol. 2B (Edition 1998)	NTA
4.1	MODULE 4 TABLE OF CONTENTS	---	---
4.2	STUDY REPORTS	TOXICO-PHARMACOLOGICAL DOCUMENTATION	III
4.2.1	PHARMACOLOGY	PHARMACODYNAMICS	III F
4.2.1.1	Primary pharmacodynamics	Pharmacodynamics effects relating to the proposed indications	III F 1
4.2.1.2	Secondary pharmacodynamics	General pharmacodynamics	III F 2
4.2.1.3	Safety pharmacology	General pharmacodynamics	III F 2
4.2.1.4	Pharmacodynamic drug interactions	Drug interactions	III F 3
4.2.2	PHARMACOKINETICS	PHARMACOKINETICS	III G
4.2.2.1	Analytical Methods and Validation Reports	Other Information	III Q
4.2.2.2	Absorption	Pharmacokinetics after a single dose Pharmacokinetics after repeated administration	III G 1 III G 2
4.2.2.3	Distribution	Distribution in normal and pregnant animals	III G 3
4.2.2.4	Metabolism	Biotransformation	III G 4
4.2.2.5	Excretion	Pharmacokinetics	III G 1, 2
4.2.2.6	Pharmacokinetic Drug Interactions (nonclinical)	---	
4.2.2.7	Other Pharmacokinetic Studies	---	
4.2.3	TOXICOLOGY	TOXICITY	III A
4.2.3.1	Single-dose toxicity	Single dose toxicity studies	III A 1
4.2.3.2	Repeat-dose toxicity	Repeated dose toxicity studies	III A 2
4.2.3.3	Genotoxicity	Mutagenic Potential	III D
4.2.3.4	Carcinogenicity	Carcinogenic Potential	III E
4.2.3.5	Reproductive and developmental toxicity	Reproductive Function Embryo-foetal and Perinatal Toxicity	III B III C
4.2.3.6	Local tolerance	Local Tolerance	III H
4.2.3.7	Other toxicity studies	Other Information	III Q
4.3	LITERATURE REFERENCES	OTHER INFORMATION	III Q

MODULE 5- CLINICAL STUDY REPORTS			
CTD	EU CTD (NTA, Vol. 2B, Edition 2001)	NTA, Vol. 2B (Edition 1998)	NTA
5.1	MODULE 5 TABLE OF CONTENTS	---	---
5.2	TABULAR LISTINGS OF ALL CLINICAL STUDIES	EXPERT REPORT ON THE CLINICAL DOCUMENTATION, APPENDIX 2: WRITTEN SUMMARY – TABULAR OVERVIEW	I C 3
5.3	CLINICAL STUDY REPORTS	CLINICAL DOCUMENTATION	IV
5.3.1	Reports of Biopharmaceutic Studies	Pharmacokinetics	IV A 2
5.3.2	Reports of Studies Pertinent to Pharmacokinetics using Human Biomaterials	Pharmacokinetics	IV A 2
5.3.3	Reports of human pharmacokinetic (PK) studies	Pharmacokinetics	IV A 2
5.3.4	Reports of human pharmacodynamic (PD) studies	Pharmacodynamics	IV A 1
5.3.5	Reports of efficacy and safety studies	Clinical Trials	IV B 1
5.3.6	Reports of post-marketing experience	Post-marketing experience (if available)	IV B 2
5.3.7	Case report forms and individual patient listings, when submitted	<i>Appendix to each clinical study report, when submitted (Appendix 16.3)</i>	IV B 1
5.4	LITERATURE REFERENCES	PUBLISHED AND UNPUBLISHED EXPERIENCE (OTHER THAN 1) OTHER INFORMATION	IV B 3 IV Q

ANEXO 1

SOLICITUD DE MODIFICACION DE UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

<input type="checkbox"/> HUMANA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> VETERINARIA	<input type="checkbox"/>															
<input type="checkbox"/> AUTORIZACIÓN NACIONAL PRM	Número de modificación en MRP 1 ^A : _/ _/ _/ _/ _/ _/																	
<input type="checkbox"/> AUTORIZACIÓN COMUNITARIA	Número de modificación en EMEA 1 ^B : EMEA/ _/C/ _/ _/ _/																	
<input type="checkbox"/> AUTORIZACIÓN ESTRICTAMENTE NACIONAL																		
Estado Miembro de Referencia																		
<input type="checkbox"/> AT	<input type="checkbox"/> BE	<input type="checkbox"/> DE	<input type="checkbox"/> DK	<input type="checkbox"/> EL	<input type="checkbox"/> ES	<input type="checkbox"/> FI	<input type="checkbox"/> FR	<input type="checkbox"/> IE	<input type="checkbox"/> IS	<input type="checkbox"/> IT	<input type="checkbox"/> LI	<input type="checkbox"/> LU	<input type="checkbox"/> NL	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> PT	<input type="checkbox"/> SE	<input type="checkbox"/> UK	
Estado Miembro Implicado(s)																		
<input type="checkbox"/> AT	<input type="checkbox"/> BE	<input type="checkbox"/> DE	<input type="checkbox"/> DK	<input type="checkbox"/> EL	<input type="checkbox"/> ES	<input type="checkbox"/> FI	<input type="checkbox"/> FR	<input type="checkbox"/> IE	<input type="checkbox"/> IS	<input type="checkbox"/> IT	<input type="checkbox"/> LI	<input type="checkbox"/> LU	<input type="checkbox"/> NL	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> PT	<input type="checkbox"/> SE	<input type="checkbox"/> UK	<input type="checkbox"/> NINGUNO
Tipo de solicitud																		
<input type="checkbox"/> Tipo IA																		
<input type="checkbox"/> Tipo IB																		
<input type="checkbox"/> Tipo II	<input type="checkbox"/> Seguridad																	
	<input type="checkbox"/> Indicación																	
	Nueva indicación listada en el “Registro de Designación de Medicamentos Huérfanos” ²																	
		<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No															
	<input type="checkbox"/> Restricción de seguridad urgente																	
	<input type="checkbox"/> Calidad																	
	<input type="checkbox"/> Otros																	
	<input type="checkbox"/> Variación anual para vacunas contra la gripe																	

^{1A} El Titular de la autorización de comercialización, incluirá el número secuencial para el Procedimiento de Reconocimiento Mutuo de acuerdo con el Capítulo 1 de la “Best Practice Guides for the submission and processing of variations in the Mutual Recognition Procedure” (<http://heads.medagencies.org/>)

^{1B} El Titular de la autorización de comercialización, incluirá el número secuencial EMEA (y no el número del sistema del titular de la autorización) el cual tendrá en cuenta cualquier variación previa o en proceso, notificaciones, extensiones, renovaciones y procedimientos anuales para el producto en cuestión.

²Según lo publicado por la Comisión Europea (<http://dg3.eudra.org/f2/register/index.htm>)

Nombre (Inventado):	Nombre y dirección del titular de la autorización:
Sustancia activa(s):	Nombre y dirección de contacto ⁴
Forma Farmacéutica(s) y concentración(s) ³ :	Número de teléfono:
Número de Autorización de comercialización(s) ³	Fax:
	E-mail:
	Referencia del solicitante:

³Para productos autorizados por procedimiento centralizado esta información, incluido material de acondicionamiento y presentación (es), puede aportarse en formato tabulado en un apéndice separado (Anexo A de las opiniones del CPMP/CVMP).

⁴Según lo especificado en el apartado 2.4.3 en la Parte IA. Si es diferente, adjuntar carta de autorización.

MODIFICACIONES TIPO I (Marque la modificación adecuada que se solicita)

TIPO IA y IB:

Se adjunta copia de la página(s) de la **Circular** para este cambio y se marcan las casillas requeridas

Nota:

- . En el caso de las solicitudes para modificaciones Tipo II, borrar la lista completa de las modificaciones tipo I que se exponen más abajo.
- . En el caso de las notificaciones Tipo I, borrar aquellas modificaciones Tipo I no sean de aplicación

	Modificación principal		Modificación consecutiva e5	
	IA	IB	IA	IB
1 Modificación del nombre y/o dirección del titular de la autorización de comercialización	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
2 Modificación del nombre del medicamento		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
3 Modificación del nombre de la sustancia activa	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
4 Modificación del nombre y/o dirección del fabricante de la sustancia activa cuando no se dispone del certificado de conformidad con la farmacopea europea	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
5 Modificación del nombre y/o dirección del fabricante del producto terminado	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
6 Modificación del código ATC				
a) Medicamentos de uso humano	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
b) Medicamentos veterinarios	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
7 Sustitución o adición de un lugar de fabricación de parte o de todo el proceso de fabricación del producto terminado				
a) Acondicionamiento secundario de todos los tipos de formas farmacéuticas	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
b) Lugar de acondicionamiento primario				
1. Formas Farmacéuticas sólidas, ej. comprimidos y cápsulas	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
2. Formas farmacéuticas semisólidas o líquidas		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
3. Formas farmacéuticas líquidas (suspensiones, emulsiones)		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
c) Todas las demás operaciones de fabricación, excepto la liberación del lote		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
8 Modificación de los acuerdos para la liberación de los lotes y del control de calidad del producto terminado				
a) Sustitución o adición de un lugar en el cual se realiza el control/ensayo de los lotes	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
b) Sustitución o adición de un fabricante responsable de la liberación de los lotes				
1. Excluyendo el control/ensayo de los lotes	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
2. Incluyendo el control/ensayo de los lotes	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
9 Supresión de cualquier lugar de fabricación (incluyendo – para las sustancias activas y los productos intermedios y productos terminados– lugar de envasado, fabricante responsable de la liberación de los lotes y las instalaciones donde se efectúa el control de los lotes)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
10 Modificación de importancia menor del proceso de fabricación de la sustancia activa		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
11 Modificación del tamaño del lote de la sustancia activa o intermedio				
a) Aumento hasta diez veces el tamaño original del lote aprobado cuando se concedió la autorización de comercialización	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
b) Reducción de escala	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
c) Más de diez veces el tamaño original del lote aprobado cuando se concedió la autorización de comercialización		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
12 Modificación de la especificación de una sustancia activa o de material de partida, intermedio o reactivo utilizado en el proceso de producción del sustancia activa				

a) <i>Límites más estrictos de la especificación</i>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
b) <i>Adición de un nuevo parámetro de ensayo a las especificaciones de</i> 1. <i>Una sustancia activa</i> 2. <i>Un material de partida, intermedio o reactivo utilizado en el proceso de fabricación de la sustancia activa</i>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
13 <i>Modificación del procedimiento de ensayo de una sustancia activa o de un material de partida, intermedio o reactivo utilizado en el proceso de producción de la sustancia activa</i> a) <i>Modificación de importancia menor de un procedimiento de ensayo autorizado</i> b) <i>Otras modificaciones de un procedimiento de ensayo, incluidas la sustitución o la adición de un método de análisis</i>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14 <i>Modificación del fabricante de una sustancia activa o de material de partida, reactivo o intermedio utilizado en el proceso de producción de la sustancia activa, cuando no se dispone de un certificado de conformidad de la Farmacopea Europea</i> a) <i>Modificación del lugar de fabricación de un fabricante ya aprobado (sustitución o adición)</i> b) <i>Nuevo fabricante (sustitución o adición)</i>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
15 <i>Presentación de un certificado de conformidad de la Farmacopea Europea, nuevo o actualizado, para una sustancia activa o de material de partida/ reactivo/ intermedio utilizado en el proceso de fabricación de la sustancia activa</i> a) <i>De un fabricante actualmente autorizado</i> b) <i>De un fabricante nuevo (sustitución o adición)</i> 1. <i>Sustancia estéril</i> 2. <i>Otras sustancias</i> c) <i>Sustancia de un medicamento veterinario utilizado en especies animales susceptibles de desarrollar EET</i>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
16 <i>Presentación de un certificado de conformidad de la Farmacopea Europea, nuevo o actualizado, de una sustancia activa, material de partida, reactivo o intermedio utilizado en el proceso de fabricación de la sustancia activa, relativo al riesgo de EET, para un fabricante y un proceso de fabricación ya autorizado</i> a) <i>Sustancia de un medicamento veterinario para ser utilizado en especies animales susceptibles de desarrollar EET</i> b) <i>Otras sustancias</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17 <i>Modificación de:</i> a) <i>El periodo de re – control de la sustancia activa</i> b) <i>Las condiciones de almacenamiento de la sustancia activa</i>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
18 <i>Sustitución de un excipiente por un excipiente comparable</i>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
19 <i>Modificación de las especificaciones de un excipiente</i> a) <i>Límites más estrictos de la especificación</i> b) <i>Adición de un nuevo parámetro de ensayo a la especificación</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
20 <i>Modificación del procedimiento de ensayo de un excipiente</i> a) <i>Modificación de importancia menor del procedimiento de ensayo autorizado</i> b) <i>Modificación de importancia menor del procedimiento de ensayo autorizado de un excipiente biológico</i> c) <i>Otras modificaciones de un procedimiento de ensayo, incluida la sustitución de un procedimiento de ensayo autorizado por uno nuevo</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
21 <i>Presentación de un certificado de conformidad de la Farmacopea Europea (nuevo o actualizado) para un excipiente,</i> a) <i>De un fabricante actualmente autorizado</i> b) <i>De un nuevo fabricante (sustitución o adición)</i> 1. <i>Sustancia estéril</i> 2. <i>Otras sustancias</i> c) <i>Sustancia de un medicamento veterinario para su uso en especies animales susceptibles de desarrollar EET</i>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

22 Presentación de un certificado de conformidad de la Farmacopea Europea relativo al riesgo de EET (nuevo o actualizado) para un excipiente a) De un fabricante actualmente autorizado o de un nuevo fabricante (sustitución o adición) b) Excipiente de un medicamento veterinario utilizado en especies animales susceptibles de desarrollar EET	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
23 Modificación del origen de un excipiente o reactivo, susceptible de riesgo de EET, por un material vegetal o sintético a) Excipiente o reactivo utilizado en la fabricación de una sustancia activa de origen biológico o en la fabricación de un producto terminado que contenga una sustancia activa de origen biológico b) Otros casos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24 Modificación en la síntesis o recuperación de un excipiente no descrito en una Farmacopea (cuando esté descrito en el expediente)		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
25 Modificación para adaptarse a la Farmacopea Europea o a la farmacopea nacional de un Estado Miembro a) Modificación de la(s) especificación(es) de una sustancia anteriormente no descrita en la Farmacopea Europea para adaptarse a la Farmacopea Europea o a la farmacopea nacional de un Estado miembro 1. Sustancia activa 2. Excipiente b) Modificación para adaptarse a una actualización de la monografía correspondiente de la Farmacopea Europea o de la farmacopea nacional de un Estado miembro 1. Sustancia activa 2. Excipiente	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
26 Modificación de las especificaciones del acondicionamiento primario del producto terminado a) Límites más estrictos de la especificación b) Adición de un nuevo parámetro de ensayo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
27 Modificación de un procedimiento de ensayo del acondicionamiento primario del producto terminado a) Modificación de importancia menor de un procedimiento de ensayo autorizado b) Otras modificaciones de un procedimiento de ensayo, incluidas la sustitución o la adición de un procedimiento de ensayo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28 Modificación de cualquier parte del material de acondicionamiento (primario) que no esté en contacto con la formulación del producto terminado (p.ej. cambio del color de la tapa protectora del tapón, del código de colores de los anillos de las ampollas o utilización de un plástico diferente en la protección de las agujas)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
29 Modificación de la composición cualitativa o cuantitativa del material de acondicionamiento primario a) Formas farmacéuticas semi-sólidas o líquidas b) Todas las demás formas farmacéuticas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
30 Modificación (sustitución, adición o supresión) de un proveedor de componentes del acondicionamiento o de los dispositivos de administración (si se mencionan en el expediente), excluidos los espaciadores para inhaladores dosificadores a) Supresión de un proveedor b) Sustitución o adición de un proveedor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31 Modificación de los controles en proceso o límites aplicados durante la fabricación del producto a) Límites más estrictos de los controles en proceso b) Adición de nuevos ensayos y límites	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
32 Modificación del tamaño de lote del producto terminado a) Aumento hasta diez veces el tamaño original del lote aprobado cuando se concedió la autorización de comercialización b) Reducción de escala hasta diez veces	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	

c) Otras situaciones		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
33 Modificación de importancia menor en la fabricación del producto terminado		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
34 Modificación del sistema de coloración o de aromatización utilizado actualmente en el producto terminado				
a) Reducción o supresión de uno o más componentes del				
1. Sistema de coloración	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
2. Sistema de aromatización	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
b) Aumento, adición o sustitución de uno o más componentes del				
1. Sistema de coloración		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
2. Sistema de aromatización		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
35 Modificación del peso del recubrimiento de los comprimidos o de la cubierta de las cápsulas				
a) Formas farmacéuticas orales de liberación inmediata	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
b) Formas farmacéuticas gastroresistentes o de liberación modificada o prolongada		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
36 Modificación de la forma o las dimensiones del envase o del cierre				
a) Formas farmacéuticas estériles y medicamentos biológicos		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
b) Otras formas farmacéuticas	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
37 Modificación de la especificación del producto terminado				
a) Límites más estrictos de la especificación	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Adición de un nuevo parámetro de ensayo		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
38 Modificación del procedimiento de ensayo del producto terminado				
a) Modificación de importancia menor de un procedimiento de ensayo autorizado	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
b) Modificación de importancia menor de un procedimiento de ensayo autorizado de una sustancia activa de origen biológico o un excipiente de origen biológico		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
c) Otras modificaciones de un procedimiento de ensayo, incluidas la sustitución o la adición de un procedimiento de ensayo		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
39 Modificación o adición de marcas de impresión, relieve u otras (salvo ranuras /marcas de ruptura) de los comprimidos o de las marcas gráficas de las cápsulas, incluyendo la sustitución o adición de las tintas utilizadas para marcar el producto	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
40 Modificación de las dimensiones de los comprimidos, cápsulas, supositorios u óvulos vaginales sin cambiar su composición cualitativa o cuantitativa ni su masa media				
a) Formas farmacéuticas gastroresistentes, de liberación modificada o prolongada y comprimidos ranurados		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
b) El resto de comprimidos, cápsulas, supositorios y óvulos vaginales	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
41 Modificación del tamaño de las presentaciones del producto terminado				
a) Modificación del número de unidades (p.ej. comprimidos, ampollas, etc.) de la presentación				
1. Modificación dentro de los tamaños de la presentación autorizada actualmente	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
2. Modificación fuera de los tamaños de la presentación autorizada actualmente		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
b) Modificación del peso/volumen de llenado de los productos multidosis no parenterales.		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
42 Modificación de:				
a) El periodo de validez del producto terminado				
1. En el envase comercial		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
2. Después de la primera apertura		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
3. Después de la dilución o reconstitución		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
b) Las condiciones de conservación del producto terminado o del producto diluido/reconstituido		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
43 Adición, sustitución o supresión de un dispositivo de medida o administración que no sea parte integrante del acondicionamiento primario (excluidos los espaciadores para inhaladores dosificadores)				

a) Medicamentos de uso humano 1. Adición o sustitución 2. Supresión	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
b) Medicamentos veterinarios		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
44 Modificación de la especificación de un dispositivo de medida o administración de medicamentos veterinarios a) Límites más estrictos de la especificación b) Adición de un nuevo parámetro de ensayo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
45 Modificación del procedimiento de ensayo de un dispositivo de medida o administración de medicamentos veterinarios a) Modificación de importancia menor de un procedimiento de ensayo autorizado b) Otras modificaciones de un procedimiento de ensayo, incluida la sustitución de un procedimiento de ensayo autorizado por un nuevo procedimiento de ensayo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Sólo para autorizaciones nacionales

46 Modificación del resumen de características del producto (ficha técnica) de un producto esencialmente similar, como consecuencia de una Decisión de la Comisión tras un procedimiento de arbitraje del medicamento original según los artículos 30 de la Directiva 2001/83/CE o 34 de la Directiva 2001/82/CE		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
---	--	--------------------------	--	--------------------------

Sólo para autorizaciones por procedimiento comunitario (centralizado)

46 Modificación del resumen de características del producto (ficha técnica), prospecto, y cartonaje como consecuencia de un dictamen científico final en el ámbito de un procedimiento de arbitraje de acuerdo con los artículos 31 y 32 de la Directiva 2001/83/CE o los artículos 35 y 36 de la Directiva 2001/82/CE		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
47 Eliminación de: a) Una forma farmacéutica b) Una concentración c) Un tamaño de envase	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	

⁹Una modificación consecuente puede además ser del mismo tipo o clasificación, o ser una modificación menos estricta (ej. una modificación tipo IB con una modificación tipo IB ó IA es posible, pero **no** una tipo IA con una tipo IB consecuente)

MODIFICACIONES TIPO II (*Marque la modificación adecuada que se solicita y la información que se aporta*)

Modificación del Módulo 1	<input type="radio"/>	Visión general	<input type="radio"/>	Modificación de la Parte I	<input type="radio"/>	Informe de Experto
Modificación del Módulo 2	<input type="radio"/>	Resumen	<input type="radio"/>	Modificación de la Parte II	<input type="radio"/>	Actualizado
Modificación del Módulo 3	<input type="radio"/>			Modificación de la Parte III	<input type="radio"/>	Añadido
Modificación del Módulo 4	<input type="radio"/>	Actualizado	<input type="radio"/>	Modificación de la Parte IV	<input type="radio"/>	
Modificación del Módulo 5	<input type="radio"/>	Añadido	<input type="radio"/>			

OTRAS SOLICITUDES (*Aportar información breve sobre cualquier variación en curso, u otras variaciones remitidas de forma paralela, incluidas extensiones de línea o revalidaciones quinquenales*)

DESCRIPCION (*Especificar alcance de la variación de forma concisa*)

EXPLICACIÓN Y JUSTIFICACIÓN DE LAS MODIFICACIONES CONSECUENTES (si procede)
(aportar explicación breve de las modificaciones propuestas en su Autorización de Comercialización así como una justificación en el caso de los cambios secuenciales)

ACTUAL ^{6,7}	PROPUESTA ^{6,7}

⁶Especificar el texto o especificación actual y el propuesto.

⁷Para Fichas Técnicas, etiquetado y prospectos, subrayar o remarcar las palabras modificadas en la tabla de arriba o aportarlas en un anexo separado.

Se incluye las siguientes propuestas para la modificación de textos informativos del producto (Anexos), si procede:

- Ficha Técnica
- Etiquetado
- Prospecto
- Bocetos⁸
- Muestras⁸

⁸ver Volumen **2A/6A** Capítulo 7 de la Guía de Solicitantes

Declaración del solicitante para modificaciones Tipo IA ó IB:

Por la presente notifico que la Autorización de Comercialización mencionada se modifica de acuerdo con las propuestas anteriormente descritas. Declaro que (*marcar las declaraciones oportunas*):

No existen otras modificaciones que las descritas en esta solicitud (excepto aquellas descritas en otras variaciones presentadas de forma paralela; tales variaciones deben especificarse bajo el

epígrafe "Otras solicitudes";

- Las modificaciones no afectarán de forma adversa a la calidad, eficacia y seguridad del producto;
- Se cumplen todas las condiciones necesarias para la notificación;
- Los documentos requeridos según los especificado para la notificación han sido presentados;
- Las tasas para las autoridades nacionales o la EMEA han sido pagadas, en su caso;
- Esta notificación ha sido presentada simultáneamente en el EMR y en todos los EMCs (para productos incluidos en Procedimientos de Reconocimiento Mutuo) o tanto a la EMEA y al Ponente (para productos incluidos en Procedimiento Centralizado)

La modificación será implantada desde:

- Próximo proceso de producción/ impresión
- Fecha: _____

Declaración del solicitante para modificaciones Tipo II:

Por la presente notifico que la Autorización de Comercialización mencionada se modifica de acuerdo con las propuestas anteriormente descritas. Declaro que (*marcar las declaraciones oportunas*):

No existen otras modificaciones que las descritas en esta solicitud (excepto aquellas descritas en otras variaciones presentadas de forma paralela; tales variaciones deben especificarse bajo el

epígrafe "Otras solicitudes";

- Las tasas para las autoridades nacionales o la EMEA han sido pagadas, en su caso;
- Esta notificación ha sido presentada simultáneamente en el EMR y en todos los EMCs (para productos incluidos en Procedimientos de Reconocimiento Mutuo) o tanto a la EMEA y a todos los miembros del CPMP/CVMP (para productos incluidos en Procedimiento Centralizado)

La modificación será implantada desde:

- Próximo proceso de producción/ impresión
- Fecha: _____

Tasas pagadas (*si procede*) Cantidad _____

Especifique la categoría de la tasa según las normas nacionales / comunitarias _____

- Designación como Medicamento Huérfano. Exención autorizada. Adjuntar Notificación de tasa de la EMEA

Firma principal ⁸ _____	Cargo _____
Nombre _____	Fecha _____
Firma secundaria _____	Cargo _____
Nombre _____	Fecha _____

⁸La firma principal es obligatoria

Número de variación en el Reconocimiento Mutuo: _/_/_/_/_/_/_/_

Nombre del medicamento: _____

Número(s) de Autorización de Comercialización: _____

(Para uso oficial exclusivamente)

NOTIFICACIÓN AL SOLICITANTE PARA VARIACIÓN TIPO II

Consigne el número de variación en el Reconocimiento Mutuo, el nombre del medicamento y el número de Autorización de Comercialización para la correspondencia en el futuro.

- La autoridad competente y en su caso todos los estados miembros implicados han recibido una solicitud válida.
- Tasas pagadas *(Para uso nacional)* _____
- La fecha de inicio del procedimiento es _____
- Solicitud invalidada *(razonamiento más adelante)*.
- Se solicita más información según se detalla más adelante.
Por favor responda por _____ *(fecha)*
- La autoridad competente consiente en su solicitud para la variación de la Autorización de Comercialización.
- La autoridad competente rechaza su solicitud para la variación de la Autorización de Comercialización *(razonamiento más adelante)*.

Firmado _____

Fecha

Estado miembro/Agencia _____

Contacto

INFORMACIÓN ADICIONAL SOLICITADA SOBRE / RAZONES:

ANEXO 2

1	Modificación del nombre y/o dirección del titular de la autorización de comercialización	Condiciones a cumplir	Documentación a aportar	Tipo de procedimiento
		1	1	IA
	Condiciones			
	1. El titular de la autorización de comercialización sigue siendo la misma entidad legal.			
	Documentación			
	1. Un documento formal de una institución oficial de relevancia (EJ. Cámara de Comercio) en el cual se mencione el nuevo nombre o la nueva dirección.			
2	Modificación del nombre del medicamento	Condiciones a cumplir	Documentación a aportar	Tipo de procedimiento
		1, 2,3	1	IB
	Condiciones			
	1. No debe confundirse con los nombres de medicamentos existentes o con la Denominación Común Internacional (DCI).			
	2. Sólo para productos en procedimiento centralizado: La comprobación por parte de la EMEA sobre la aceptación del nuevo nombre por los estados miembros debe finalizar antes de presentar la solicitud de variación.			
	3. Sólo para productos en procedimiento centralizado: la modificación no debe conllevar la adición de un nombre.			
	Documentación			
	1. Sólo para productos en procedimiento centralizado: copia de la carta de aceptación del nuevo nombre.			
3	Modificación del nombre de la sustancia activa	Condiciones a cumplir	Documentación a aportar	Tipo de procedimiento
		1	1	IA
	Condiciones			
	1. La sustancia activa debe seguir siendo la misma.			
	Documentación			
	1. Prueba de aceptación por la OMS o copia de la lista de DCIs. Para productos a base de plantas medicinales, declaración de que el nombre cumple con el <i>Note for Guidance on Quality</i> para productos a base de plantas medicinales.			

4	Modificación del nombre y/o dirección del fabricante de la sustancia activa cuando no se dispone del certificado de conformidad con la farmacopea europea	Condiciones a cumplir	Documentación a aportar	Tipo de procedimiento
		1	1, 2	IA
Condiciones				
¹	1. El lugar de fabricación sigue siendo el mismo.			
Documentación				
¹	1. Un documento formal de una institución oficial de relevancia (EJ. Cámara de Comercio) en el cual se mencione el nuevo nombre y/o la nueva dirección.			
¹	2. Sustituir las páginas modificadas de la Parte IIC o sus equivalentes en formato CTD.			
5	Modificación del nombre y/o dirección del fabricante del producto terminado	Condiciones a cumplir	Documentación a aportar	Tipo de procedimiento
		1	1,2	IA
Condiciones				
¹	1. El lugar de fabricación sigue siendo el mismo.			
Documentación				
¹	1. Copia de la autorización de fabricación modificada, si está disponible; o un documento formal de una institución oficial de relevancia (EJ. Cámara de Comercio) en el cual se mencione el nuevo nombre y/o la nueva dirección.			
¹	2. Si procede, sustituir las páginas modificadas de la Parte IIB o sus equivalentes en formato CTD.			
6	Modificación del código ATC	Condiciones a cumplir	Documentación a aportar	Tipo de procedimiento
	a) Medicamentos de uso humano	1	1	IA
	b) Medicamentos veterinarios	2	2	IA
Condiciones				
¹	1. La modificación debe ser posterior a la autorización o a la modificación del código ATC por la OMS.			
¹	2. La modificación debe ser posterior a la autorización o a la modificación del código ATC Vet.			
Documentación				
¹	1. Prueba de aceptación por la OMS o copia de la lista de códigos ATC.			
¹	2. Copia de la lista de códigos ATC vet.			

7	Sustitución o adición de un lugar de fabricación de parte o de todo el proceso de fabricación del producto terminado	Condiciones a cumplir	Documentación a aportar	Tipo de procedimiento
a)	Acondicionamiento secundario de todos los tipos de formas farmacéuticas	1, 2	1, 2, 5	IA
b)	Lugar de acondicionamiento primario			
1.	Formas Farmacéuticas sólidas, ej. comprimidos y cápsulas	1, 2, 3, 5	1, 2, 5	IA
2.	Formas farmacéuticas semisólidas o líquidas	1, 2, 3, 5	1, 2, 5	IB
3.	Formas farmacéuticas líquidas (suspensiones, emulsiones)	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 4, 5	IB
c)	Todas las demás operaciones de fabricación, excepto la liberación del lote	1, 2, 4, 5	1, 3, 4, 5, 6, 7, 8	IB
Condiciones				
1.	En los últimos 3 años, debe haberse superado una inspección realizada por un servicio de inspección de uno de los Estados miembros del EEE o de un país con el cual la UE tenga un acuerdo de reconocimiento mutuo de Normas de Correctas de Fabricación. (GMP)			
2.	Las instalaciones deben estar debidamente autorizadas (para fabricar la forma farmacéutica o el producto en cuestión).			
3.	El producto en cuestión no debe ser un producto estéril.			
4.	Debe estar disponible el esquema de validación o haberse validado satisfactoriamente la fabricación en las nuevas instalaciones conforme al protocolo actual con al menos tres lotes de producción.			
5.	El producto en cuestión no debe ser un producto biológico.			
Documentación				
1.	Prueba de que el lugar propuesto está autorizado debidamente para las formas farmacéuticas o el producto en cuestión, ej: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Para un lugar de fabricación en el EEE: una copia de la autorización de fabricación actual; ▪ Para un lugar de fabricación fuera del EEE con el que existe un acuerdo en vigor de reconocimiento mutuo de NCF (GMP) entre el país implicado y la UE: una copia de la autorización de fabricación actual, un certificado de NCF (GMP) o equivalente emitido por la autoridad competente; ▪ Para un lugar de fabricación fuera del EEE con el que no exista tal acuerdo de reconocimiento mutuo: una declaración de NCF (GMP) o documento equivalente emitido por un servicio de inspección de uno de los Estados Miembros del EEE 			
2.	Fecha de la última inspección satisfactoria relativa a las instalaciones de acondicionamiento efectuada en los últimos 3 años por un servicio de inspección de uno de los Estados Miembros, o por un país con el que existe un acuerdo en vigor de reconocimiento mutuo para NCF (GMP) con la UE.			
3.	Fecha y alcance (indicar en caso de un producto específico, si está relacionado con una forma farmacéutica específica, etc.) de la última inspección satisfactoria efectuada en los últimos 3 años por un servicio de inspección de uno de los estados miembros, o por un país con el que existe un acuerdo en vigor de reconocimiento mutuo con la UE para NCF (GMP).			
4.	Deberá indicarse el números de lote (≥ 3) de los lotes usados en el estudio de validación o presentarse el protocolo de validación (esquema)			
5.	El impreso de solicitud de modificación debe definir claramente los fabricantes de producto terminado “actuales” y los “propuestos” según el listado de la sección 2.5 del impreso de solicitud (Parte IA)			
6.	Copia de las especificaciones autorizadas a la liberación y al final plazo de validez .			
7.	Resultados de análisis de un lote de producción y dos lotes a escala piloto simulando el proceso de producción (o dos lotes de producción) y resultados comparativos de los tres últimos lotes del lugar de fabricación anterior; Los resultados de los dos siguientes lotes de producción deberán estar disponibles si se solicitan o presentarse en caso de estar fuera de especificaciones (junto con acciones propuestas)			

8. Para formas semisólidas y líquidas en las que la sustancia activa no se encuentra en forma disuelta, se presentarán datos de validación adecuados incluyendo imagen microscópica de la distribución del tamaño de partícula y su morfología.

Nota

En caso de un cambio o un nuevo lugar de fabricación en un país fuera del EEE sin un acuerdo de reconocimiento mutuo para (GMP) NCF con la UE, los titulares de la autorización de comercialización deben consultar a las autoridades competentes, previo a la presentación de la notificación y aportando información acerca de cualquier inspección del EEE previa en los últimos 2-3 años y/o cualquier inspección de EEE programada (s), incluyendo fechas de inspección, categoría del producto inspeccionado, autoridad supervisora y cualquier otra información relevante. Esto facilitará la orden de inspección GMP por un servicio de inspección de uno de los Estados Miembros en caso necesario.

8	Modificación de los acuerdos para la liberación de los lotes y del control de calidad del producto terminado	Condiciones a cumplir	Documentación a aportar	Tipo de procedimiento
a)	Sustitución o adición de un lugar en la cual se realiza el control/ensayo de los lotes	2, 3, 4	1, 2	IA
b)	Sustitución o adición de un fabricante responsable de la liberación de los lotes			
1.	Excluyendo el control/ensayo de los lotes	1, 2	1, 2, 3	IA
2.	Incluyendo el control/ensayo de los lotes	1, 2, 3, 4	1, 2, 3	IA

Condiciones

1. El fabricante responsable de la liberación de los lotes debe estar ubicado en el territorio del EEE.
2. Las instalaciones deben estar debidamente autorizadas.
3. El producto no debe ser un medicamento biológico.
4. La transferencia del método analítico del laboratorio anterior al propuesto debe haberse completado satisfactoriamente.

Documentación

1. Para un lugar de fabricación en el EEE: una copia de la autorización de fabricación actual o acreditación formal como laboratorio de análisis o un documento equivalente.
Para un lugar de fabricación fuera del EEE con el que se encuentre vigente un acuerdo de reconocimiento mutuo para NCF (GMP) entre el país en cuestión y la UE: una copia de la autorización de fabricación actual, un certificado NCF (GMP), o acreditación formal como laboratorio de análisis o un documento equivalente emitido por la autoridad competente
2. El impreso de solicitud de **modificación** debe definir claramente los fabricantes de producto terminado “actuales” y los “propuestos” según el listado de la sección 2.5 del impreso de solicitud (Parte IA)
3. Solo para procedimiento centralizado: datos de la nueva persona de contacto en el EEE para defectos y retirada de producto, si procede.

9	Supresión de cualquier lugar de fabricación (incluyendo - para las sustancias activas y los productos intermedios y producto terminados - lugar de envasado, fabricante responsable de la liberación de lotes y las lugar donde se efectúa el control de los lotes)	Condiciones a cumplir	Documentación a aportar	Tipo de procedimiento
		Ninguna	1	IA

Condiciones: Ninguna

Documentación

1. El impreso de solicitud de variación debe definir claramente los fabricantes “actuales” y los “propuestos” según el listado de la sección 2.5 del impreso de solicitud (Parte IA)

10	Modificación de importancia menor del proceso de fabricación de la sustancia activa	Condiciones a cumplir	Documentación a aportar	Tipo de procedimiento
		1, 2, 3	1, 2, 3	IB
Condiciones				
	1.	No debe haber cambios cualitativos o cuantitativos en el perfil de impurezas ni en las propiedades fisicoquímicas.		
	2.	La sustancia activa no debe de ser una sustancia biológica.		
	3.	La vía de síntesis debe seguir siendo la misma, es decir, los intermedios no deben variar. En el caso de los medicamentos a base de plantas, no deben variar el origen geográfico, la producción de la sustancia vegetal ni el proceso de producción.		
Documentación				
	1.	Revisión de las secciones relevantes de la Parte IIC o equivalentes en formato CTD y del DMF aprobado (si procede), incluyendo una comparación directa entre el proceso actual y el nuevo.		
	2.	Resultados del análisis (en formato tabulado comparativo) de al menos dos lotes (mínimo escala piloto) fabricados por el proceso autorizado y por el proceso propuesto.		
	3.	Copia de las especificaciones autorizadas para la sustancia activa.		

11	Modificación del tamaño del lote de la sustancia activa o intermedio	Condiciones a cumplir	Documentación a aportar	Tipo de procedimiento
	a) Aumento hasta diez veces el tamaño original del lote aprobado cuando se concedió la autorización de comercialización	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
	b) Reducción de escala	1, 2, 3, 4, 5	1, 2	IA
	c) Más de diez veces el tamaño original del lote aprobado cuando se concedió la autorización de comercialización	1, 2, 3, 4	1, 3, 4	IB
Condiciones				
	1.	Los únicos cambios realizados en los métodos de producción deben ser los necesarios como consecuencia del cambio de escala, por ejemplo el uso de equipos de tamaño diferente.		
	2.	Deben estar disponibles los resultados de al menos dos lotes de acuerdo a las especificaciones para el tamaño de lote propuesto.		
	3.	La sustancia activa no debe ser una sustancia de origen biológico.		
	4.	La modificación no debe afectar la reproducibilidad del proceso.		
	5.	La modificación no debe ser resultado de acontecimientos imprevistos acaecidos durante la fabricación o de problemas de estabilidad.		
Documentación				
	1.	Revisión de las secciones relevantes de la Parte IIC o equivalentes en formato CTD.		
	2.	Números de lote de los lotes analizados con el tamaño de lote propuesto.		
	3.	Resultados analíticos (en formato tabulado comparativo) sobre un mínimo de un lote de producción fabricado con los tamaños del lote actual autorizado y el propuesto. Deben estar disponibles los resultados de los dos lotes de producción siguientes y ser presentados por el titular de la autorización en caso de estar fuera de especificaciones (junto con acciones propuestas)		
	4.	Copia de las especificaciones de la sustancia activa aprobadas (y del producto intermedio, si procede).		

12 Modificación de la especificación de una sustancia activa o de un material de partida, intermedio o reactivo utilizado en el proceso de producción de la sustancia activa	Condiciones a cumplir	Documentación a aportar	Tipo de procedimiento
a) Límites más estrictos de la especificación	1, 2, 3	1, 2	IA
	2, 3	1, 2	IB
b) Adición de un nuevo parámetro de ensayo a las especificaciones de			
1. Una sustancia activa	2, 4, 5	1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
2. Un material de partida, intermedio o reactivo utilizado en el proceso de fabricación de la sustancia activa	2, 4	1, 2, 3, 4	IB
Condiciones			
1.	La modificación no debe ser consecuencia de los compromisos resultantes de evaluaciones previas, de revisar los límites de la especificación (p.ej. un compromiso asumido durante el procedimiento de solicitud de la autorización de comercialización o en el procedimiento de una modificación de tipo II).		
2.	La modificación no debe ser resultado de acontecimientos imprevistos acaecidos durante la fabricación.		
3.	Cualquier modificación debe realizarse dentro de los límites autorizados .		
4.	Cualquier nuevo método de ensayo no debe tratarse de una técnica novedosa no normalizada o de una técnica normalizada utilizada de una forma novedosa.		
5.	La sustancia activa no debe ser una sustancia de origen biológico.		
Documentación			
1.	Revisión de las secciones relevantes de la Parte IIC o equivalentes en formato CTD.		
2.	Tabla comparativa de las especificaciones actuales y las propuestas.		
3.	Descripción de cualquier método analítico nuevo y datos de validación.		
4.	Resultados analíticos de dos lotes de producción de la sustancia en cuestión para todos los ensayos en la nueva especificación.		
5.	Cuando proceda, resultados comparativos de los perfiles de disolución del producto terminado de al menos un lote piloto con la sustancia activa de acuerdo con la especificación actual y la propuesta. Para medicamentos a base de plantas medicinales, se podrán aceptar datos comparativos de disgregación.		
6.	En caso necesario, justificación para la no presentación de un nuevo estudio de bioequivalencia de acuerdo con el <i>Note for Guidance on The Investigation of Bioequivalence and Bioavailability</i> .		

13 Modificación del <i>procedimiento de ensayo</i> de una sustancia activa o de un material de partida, intermedio o reactivo utilizado en el proceso de producción de la sustancia activa	Condiciones a cumplir	Documentación a aportar	Tipo de procedimiento
a) Modificación de importancia menor de un <i>procedimiento de ensayo</i> aprobado	1, 2, 3, 5	1	IA
b) Otras modificaciones de un <i>procedimiento de ensayo</i> , incluyendo la sustitución o la adición de un método de análisis.	2, 3, 4, 5	1, 2	IB
Condiciones			
1. No debe variar el método de análisis (p.ej. se admite la modificación de la longitud de la columna o de la temperatura, pero no del tipo de columna o del método). No deben detectarse nuevas impurezas.			
2. Deben haberse realizado estudios de (re)validación apropiados con arreglo a las directrices pertinentes.			
3. Los resultados de la validación del método deben demostrar que el nuevo <i>procedimiento de ensayo</i> es, como mínimo, equivalente al anterior.			
4. Cualquier nuevo método de ensayo no debe tratarse de una técnica novedosa no normalizada o de una técnica normalizada utilizada de una forma novedosa.			
5. Ni la sustancia activa ni el material de partida, intermedio o reactivo deben ser sustancias biológicas.			
Documentación			
1. Revisión de las secciones relevantes de la Parte IIC o equivalentes en formato CTD que incluya una descripción de la metodología analítica, un resumen de los resultados de la validación, especificaciones revisadas para impurezas (si procede); revisión de las secciones relevantes de la Parte IIG (antigua Parte IIF) o equivalentes en formato CTD (si procede).			
2. Resultados comparativos de la validación que demuestren que el método de ensayo actual y el propuesto son equivalentes.			

14 Modificación del fabricante de una sustancia activa o de material de partida, reactivo o intermedio utilizado en el proceso de producción de la sustancia activa, cuando no se dispone de un certificado de conformidad con la farmacopea europea	Condiciones a cumplir	Documentación a aportar	Tipo de procedimiento
a) Modificación del lugar de fabricación de un fabricante aprobado (sustitución o adición)	1, 2, 4	1, 2, 3, 4, 5	IB
b) Nuevo fabricante (sustitución o adición)	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4, 5	IB
Condiciones			
1.	Las especificaciones (incluyendo los controles en proceso y los métodos de análisis de todos los materiales), el proceso de fabricación (incluyendo el tamaño del lote) y la ruta de síntesis detallada deben ser, idénticos a los ya autorizados		
2.	Si se utilizan en el proceso materiales de origen humano o animal, el fabricante no debe utilizar ningún proveedor nuevo que requiera una evaluación de seguridad viral o de cumplimiento con “ <i>Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products</i> ” vigente.		
3.	Ni el fabricante actual ni el nuevo fabricante de la sustancia activa deben utilizar un archivo principal de fármacos («Drug Master File»)		
4.	No debe tratarse de medicamento que contenga una sustancia activa de origen biológico.		
Documentación			
1.	Revisión de las secciones relevantes de la Partes IIC y IIG (antigua Parte IIF) o equivalentes en formato CTD, si procede.		
2.	Una declaración del titular de la autorización de comercialización de que la ruta de síntesis (o en el caso de medicamentos a base de plantas medicinales, el método de preparación, fuente geográfica, producción y ruta de fabricación de la sustancia activa vegetal), los procedimientos de control de calidad y las especificaciones de la sustancia activa y los materiales de partida / reactivos / intermedios en el proceso de fabricación de la sustancia activa (si procede), son los mismos que los ya aprobados.		
3.	Tanto un certificado de conformidad de la Farmacopea Europea para EET de cualquier nuevo origen de materiales, o donde sea aplicable, evidencia documental de que la fuente específica del material con posible riesgo de EET ha sido previamente evaluada por la autoridad competente y demuestra cumplir con la actual “ <i>Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products</i> ” vigente. La información debe incluir lo siguiente: Nombre del fabricante, especies y tejidos de los que procede el material, país de origen de los animales, su utilización y aceptación previa. Para el Procedimiento centralizado esta información debe ser incluida en una tabla A actualizada para EET (y B, si procede) Para medicamentos veterinarios se requiere una evaluación adicional del riesgo en productos para uso en especies susceptibles de desarrollar EET.		
4.	Resultados comparativos del análisis (en formato tabulado comparativo) de al menos dos lotes (mínimo escala piloto) de la sustancia activa de los fabricantes/lugares de fabricación actual y propuesto.		
5.	El impreso de solicitud de modificación debe definir claramente los fabricantes “actuales” y los “propuestos” según el listado de la sección 2.5 del impreso de solicitud (Parte IA).		

15 Presentación de un certificado de conformidad de la Farmacopea Europea, nuevo o actualizado, para una sustancia activa o para un material de partida/ reactivo/intermedio utilizado en el proceso de fabricación de la sustancia activa	Condiciones a cumplir	Documentación a aportar	Tipo de procedimiento
a) De un fabricante actualmente autorizado	1, 2, 4	1, 2, 3, 4	IA
b) De un fabricante nuevo (sustitución o adición)			
1. Sustancia estéril	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4	IB
2. Otras sustancias	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4	IA
c) Sustancia de un medicamento veterinario para su uso, en especies animales susceptibles de desarrollar la EET	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4	IB
Condiciones			
1. No deben variar las especificaciones del producto terminado a la liberación ni al final del plazo de validez.			
2. No deben variar las especificaciones adicionales (a la farmacopea europea) sobre impurezas y requisitos específicos del producto (p.ej. tamaño de las partículas, forma polimórfica), si procede.			
3. La sustancia activa debe analizarse inmediatamente antes de su utilización si el certificado de conformidad de la farmacopea europea no incluye periodo de re- control o si no se facilitan datos que avalen el periodo de re-control.			
4. El proceso de fabricación de la sustancia activa o del material de partida/reactivo/intermedio no debe incluir la utilización de materiales de origen humano o animal que requieran una evaluación de seguridad viral..			
Documentación			
1. Copia actualizada del certificado de conformidad de la Farmacopea Europea			
2. Si procede, páginas modificadas de la Parte IIC y IIF o sus equivalentes en formato CTD.			
3. Si procede, un documento con información acerca de cualquier material incluido en el alcance de la “ <i>Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products</i> ” incluyendo aquellos utilizados para la fabricación de la sustancia activa. La siguiente información debe ser incluida para cada uno de estos materiales: Nombre del fabricante, especies y tejidos de los que procede el material, país de origen de los animales, su utilización. Para el Procedimiento centralizado esta información debe ser incluida en una tabla A actualizada para EET (y B, si procede) Para medicamentos veterinarios se requiere una evaluación adicional del riesgo en productos uso en especies susceptibles de desarrollar EET.			
4. El impreso de solicitud de modificación debe definir claramente los fabricantes “actuales” y los “propuestos” según el listado de la sección 2.5 del impreso de solicitud (Parte IA).			
Nota			
La referencia a especificaciones para impurezas que no cambian en la condición nº 2, sólo se referirá a nuevas impurezas, si procede. En la notificación nº 10 sobre modificación de importancia menor en el proceso de fabricación de la sustancia activa, la condición nº 1 establece que no existan cambios cualitativos ni cuantitativos en el perfil de impurezas o en las propiedades fisicoquímicas. En la notificación nº 12 sobre la modificación de las especificaciones de una sustancia activa, se permiten límites más estrictos y la adición de nuevos parámetros de ensayo. Una de las condiciones para calificar estos cambios como notificación Tipo I es que el cambio no deberá ser el resultado de un suceso inesperado durante la fabricación. Las condiciones de esas notificaciones deberán ser tenidas en cuenta en el cumplimiento de las condiciones de la notificación nº 15.			

16 Presentación de un certificado de conformidad de la Farmacopea Europea, nuevo o actualizado, de una sustancia activa, material de partida, reactivo o intermedio utilizado en el proceso de fabricación de la sustancia activa relativo al riesgo EET, para un fabricante y un proceso de fabricación ya autorizado.	Condiciones a cumplir	Documentación a aportar	Tipo de procedimiento
a) Sustancia de un medicamento veterinario para uso, en especies animales susceptibles de desarrollar EET	Ninguna	1, 2, 3	IB
b) Otras sustancias	Ninguna	1, 2, 3	IA
Condiciones: Ninguna			
Documentación			
1. Copia del certificado de conformidad EET de la Farmacopea Europea vigente (actualizado)			
2. Revisión de las secciones relevantes de la Parte IIC o sus equivalentes en formato CTD, si procede.			
3. Un documento con información acerca de cualquier material incluido en el alcance de la <i>“Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products”</i> incluyendo aquellos utilizados para la fabricación de la sustancia activa. La siguiente información debe ser incluida para cada uno de estos materiales: nombre del fabricante, especies y tejidos de los que procede el material, país de origen de los animales y su utilización. Para el Procedimiento centralizado esta información debe de ser incluida en una tabla A actualizada para EET (y B, si procede) Para medicamentos veterinarios se requiere una evaluación adicional del riesgo en productos para uso en especies susceptibles de desarrollar EET.			

17 Modificación de:	Condiciones a cumplir	Documentación a aportar	Tipo de procedimiento
a) El periodo de re- control de la sustancia activa	1, 2, 3	1, 2	IB
b) Las condiciones de almacenamiento de la sustancia activa	1, 2	1, 2	IB
Condiciones			
1. Los estudios de estabilidad deben haberse realizado conforme al protocolo aprobado en vigor. Los estudios deben demostrar que siguen cumpliéndose las especificaciones autorizadas.			
2. La modificación no debe ser resultado de acontecimientos imprevistos acaecidos durante la fabricación o de problemas de estabilidad.			
3. La sustancia activa no debe ser una sustancia de origen biológico.			
Documentación			
1. La revisión de las secciones relevantes de la Parte IIF (antigua parte IIE) o su equivalente en formato CTD deben contener resultados de los estudios de estabilidad a tiempo real; realizados de acuerdo con las directrices de estabilidad en al menos dos lotes piloto o de producción (tres en el caso de biológicos) de la sustancia activa en el material de acondicionamiento autorizado y cubriendo el periodo de re-control o las condiciones de almacenamiento requeridas			
2. Copia de las especificaciones de la sustancia activa aprobadas.			

18 Sustitución de un excipiente por un excipiente comparable	Condiciones a cumplir	Documentación a aportar	Tipo de procedimiento
	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	IB
Condiciones			
1.	El excipiente debe poseer las mismas características funcionales .		
2.	El perfil de disolución del nuevo producto, determinado en un mínimo de dos lotes a escala piloto, debe ser comparable al anterior (no deben observarse diferencias significativas de comparabilidad de acuerdo con el anexo II de la nota explicativa sobre biodisponibilidad y bioequivalencia (<i>Note for Guidance on The Investigation of Bioavailability and Bioequivalence.</i>) (los principios recogidos en dicha nota explicativa sobre medicamentos de uso humano también deben tenerse en cuenta, si procede, para los medicamentos veterinarios). Cuando no sea posible realizar pruebas de disolución de un medicamento a base de plantas, el tiempo de disgregación del nuevo producto debe ser comparable al del anterior.		
3.	Los excipientes nuevos no deben incluir la utilización de materiales de origen humano o animal que requieran una evaluación de datos de seguridad viral. En el caso de excipientes de medicamentos veterinarios usados para especies animales sensibles a la EET, la autoridad competente debe haber realizado una evaluación de riesgos.		
4.	No debe tratarse de un medicamento que contenga una sustancia activa de origen biológico.		
5.	Deben haber empezado a realizarse estudios de estabilidad con arreglo a las directrices pertinentes utilizando, como mínimo, dos lotes piloto o industriales, y el solicitante debe disponer, como mínimo, de tres meses de datos de estabilidad satisfactorios. Se deberá garantizar la finalización de tales estudios. Los resultados se facilitarán, de inmediato, a las autoridades competentes si no se cumplen las especificaciones o puedan no cumplirse al final del plazo de validez (con las acciones propuestas)		
Documentación			
1.	Sustituir las páginas de la Parte IIA, IIB, IIC2, IIF1 (antigua IIE1) y IIG2 (antigua IIF2) o equivalentes en formato CTD.		
2.	Los cambios o la elección de excipientes, etc. debe justificarse mediante un adecuado desarrollo farmacéutico (incluyendo aspectos de estabilidad y conservación antimicrobiana, si procede)		
3.	Perfil de disolución comparativo de al menos dos lotes a escala piloto del producto terminado con la composición antigua y la nueva para formas sólidas de administración. Para medicamentos a base de plantas medicinales, pueden aceptarse resultados comparativos de disgregación		
4.	Justificación para la no presentación de un nuevo estudio de bioequivalencia de acuerdo con la <i>Note for Guidance on The Investigation of Bioavailability and Bioequivalence.</i>		
5.	Si procede, se presentará un Certificado de Conformidad de la Farmacopea Europea para cualquier nuevo componente de origen animal sensible a la EET o un documento con información acerca de cualquier material incluido en la <i>Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products</i> , incluyendo aquellos utilizados para la fabricación de la sustancia activa. La siguiente información debe ser incluida para cada uno de estos materiales: nombre del fabricante, especies y tejidos de los que procede el material, país de origen de los animales, su utilización y aceptación previa. Para el Procedimiento centralizado esta información debe incluir una tabla A actualizada para EET (y B, si procede) Para medicamentos veterinarios se requiere una evaluación del riesgo adicional en productos para uso in especies con riesgo de EET.		
6.	Resultados que demuestren que el nuevo excipiente no interfiere en el método de ensayo de las especificaciones del producto terminado, si procede.		
7.	Deben aportarse el número de lote de los lotes utilizados en los estudios de estabilidad.		
8.	Para medicamentos veterinarios destinados a animales productores de alimentos: prueba de que los excipientes se encuentran incluidos en el Anexo II del Reglamento del Consejo EEC N° 2377/90 o, si no, justificación de que el excipiente no posee actividad farmacológica a la dosis a la que se administra en el animal.		

19 Modificación de las especificaciones de un excipiente	Condiciones a cumplir	Documentación a aportar	Tipo de procedimiento
a) Límites más estrictos de la especificación	1, 2, 3	1, 2	IA
	2, 3	1, 2	IB
b) Adición de un nuevo parámetro de ensayo a la especificación	2, 4, 5	1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
Condiciones			
1.	La modificación no debe ser consecuencia de los compromisos resultantes de evaluaciones previas (p.ej. un compromiso adquirido durante el procedimiento de solicitud de la autorización de comercialización o durante la solicitud de una modificación de tipo II).		
2.	La modificación no debe ser resultado de acontecimientos imprevistos acaecidos durante la fabricación.		
3.	Cualquier modificación debe realizarse dentro de los límites autorizados en vigor.		
4.	Cualquier nuevo método de ensayo no debe ser una técnica novedosa no normalizada o una técnica normalizada utilizada de forma novedosa.		
5.	No debe tratarse de una modificación de coadyuvantes para vacunas o de excipientes biológicos.		
Documentación			
1.	Revisión de las secciones relevantes de la Parte IIC o sus equivalentes en formato CTD.		
2.	Tabla comparativa de las especificaciones actuales y las propuestas.		
3.	Descripción de cualquier método analítico y resumen de los resultados de la validación.		
4.	Resultados del análisis de dos lotes de producción incluyendo todos los ensayos de la nueva especificación.		
5.	En su caso, perfil de disolución comparativo del producto terminado en al menos un lote piloto con el excipiente que cumpla con la especificación actual y la propuesta. Para medicamento a base de plantas medicinales, pueden ser aceptable resultados comparativos de disgregación.		
6.	Si procede, justificación para la no presentación de un nuevo estudio de bioequivalencia de acuerdo con el <i>Note for Guidance on The Investigation of Bioavailability and Bioequivalence</i> .		

20	Modificación del procedimiento de ensayo de un excipiente	Condiciones a cumplir	Documentación a aportar	Tipo de procedimiento
a)	Modificación de importancia menor del procedimiento de ensayo autorizado	1, 2, 3, 5	1	IA
b)	Modificación de importancia menor del procedimiento de ensayo autorizado de un excipiente de origen biológico	1, 2, 3	1, 2	IB
c)	Otras modificaciones a un procedimiento de ensayo, incluyendo la sustitución de un procedimiento de ensayo autorizado por uno nuevo	2, 3, 4, 5	1, 2	IB
Condiciones				
1.	No debe variar el método de análisis (p.ej. se admite la modificación de la longitud de la columna o de la temperatura, pero no del tipo de columna o del método). No deben detectarse nuevas impurezas.			
2.	Se deben haber realizado estudios de (re)validación apropiados con arreglo a las directrices pertinentes.			
3.	Los resultados de la validación del método deben demostrar que el nuevo procedimiento de ensayo es, como mínimo, equivalente al anterior.			
4.	Cualquier nuevo método de ensayo no debe ser una técnica novedosa no normalizada o una técnica normalizada utilizada de forma novedosa.			
5.	No debe tratarse de un excipiente biológico.			
Documentación				
1.	Revisión de las secciones relevantes de la Parte IIC o sus equivalentes en formato CTD incluyendo descripción de la metodología analítica, resumen de los resultados de la validación, especificaciones revisadas para impurezas (si procede); revisión de las secciones relevantes de la Parte IIG (antigua Parte IIF) o sus equivalentes en formato CTD, si procede.			
2.	Resultados comparativos de la validación que demuestren que el actual método de ensayo y el propuesto son equivalentes.			

21	Presentación de un certificado de conformidad de la Farmacopea Europea (nuevo o actualizado) para un excipiente.	Condiciones a cumplir	Documentación a aportar	Tipo de procedimiento
a)	De un fabricante actualmente autorizado	1, 2, 3	1, 2, 3	IA
b)	De un nuevo fabricante (sustitución o adición)			
1)	Sustancia estéril	1, 2, 3	1, 2, 3	IB
2)	Otras sustancias	1, 2, 3	1, 2, 3	IA
c)	Sustancia de un medicamento veterinario para su utilización, en especies animales susceptibles de desarrollar EET	1, 2, 3	1, 2, 3	IB
Condiciones				
1.	No deben variar las especificaciones de producto terminado a la liberación ni al final del plazo de validez.			
2.	No deben variar las especificaciones adicionales (a la Farmacopea Europea) sobre requisitos específicos del producto (p.ej. distribución del tamaño de las partículas, forma polimórfica), si procede.			
3.	El proceso de fabricación del excipiente no debe incluir la utilización de materiales de origen humano o animal que requieran una evaluación de seguridad viral.			
Documentación				
1.	Copia actualizada del certificado de conformidad de la Farmacopea Europea			
2.	Sustituir la páginas modificadas de la Parte IIC o sus equivalentes en formato CTD.			
3.	Si procede, un documento con información acerca de cualquier material incluido en el alcance de la <i>Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products</i> , incluyendo aquellos materiales utilizados para la fabricación del excipiente. La siguiente información debe ser incluida para cada uno de estos materiales: nombre del fabricante, especies y tejidos			

de los que procede el material, país de origen de los animales y su utilización..
 Para el Procedimiento centralizado esta información debe ser incluida en una tabla A actualizada para EET (y B, si procede)
 Para medicamentos veterinarios se requiere una evaluación adicional del riesgo en productos para uso en especies susceptibles de desarrollar EET.

22	Presentación de un certificado de conformidad de la Farmacopea Europea relativo al riesgo de EET (nuevo o actualizado) para un excipiente.	Condiciones a cumplir	Documentación a aportar	Tipo de procedimiento
a)	De un fabricante actualmente autorizado o de un nuevo fabricante (sustitución o adición)	Ninguna	1, 2, 3	IA
b)	Excipiente de un medicamento veterinario para su uso, en especies animales susceptibles de desarrollar EET	Ninguna	1, 2, 3	IB
Condiciones: Ninguna				
Documentación				
1	1. Copia del certificado de conformidad EET de la Farmacopea Europea, actualizado.			
1	2. Sustituir las páginas modificadas de la Parte IIC o sus equivalentes en formato CTD.			
1	3. Un documento con información acerca de cualquier material incluido en el alcance de la <i>Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products</i> , incluyendo aquellos materiales utilizados para la fabricación del excipiente. La siguiente información debe ser incluida para cada uno de estos materiales: nombre del fabricante, especies y tejidos de los que procede el material, país de origen de los animales y su utilización.. Para el Procedimiento centralizado esta información debe ser incluida en una tabla A actualizada para EET (y B, si procede) Para medicamentos veterinarios se requiere una evaluación adicional del riesgo en productos para uso en especies susceptibles de desarrollar EET.			

23	Modificación del origen de un excipiente o reactivo susceptible de riesgo de EET por un material vegetal o sintético	Condiciones a cumplir	Documentación a aportar	Tipo de procedimiento
a)	Excipiente o reactivo utilizado en la fabricación de una sustancia activa de origen biológico o en la fabricación de un producto terminado que contenga una sustancia activa de origen biológico	1	1, 2	IB
b)	Otros casos	1	1	IA
Condiciones				
1	1. No deben variar las especificaciones del excipiente ni del producto terminado a la liberación ni al final del plazo de validez.			
Documentación				
1	1. Declaración del fabricante del material que es de origen puramente vegetal o sintético.			
1	2. Estudio de equivalencia de los materiales y su impacto en la producción del material final.			

24	Modificación en la síntesis o recuperación de un excipiente no descrito en la Farmacopea (cuando esté descrito en el expediente)	Condiciones a cumplir	Documentación a aportar	Tipo de procedimiento
		1, 2	1, 2, 3, 4	IB
Condiciones				
¹	1. Las especificaciones no deben resultar afectadas negativamente ni debe haber cambios cualitativos ni cuantitativos en el perfil de impurezas ni en las propiedades físico-químicas.			
¹	2. El excipiente no debe ser una sustancia de origen biológico.			
Documentación				
¹	1. Revisión de las secciones relevantes de la Parte IIC o sus equivalentes en formato CTD.			
¹	2. Resultados comparativos (en formato de tabulado) del análisis de al menos dos lotes (mínimo escala piloto) del excipiente fabricado de acuerdo con el proceso antiguo y el nuevo.			
¹	3. Si procede, datos comparativos del perfil de disolución del producto terminado de al menos dos lotes (mínimo escala piloto). Para medicamentos a base de plantas medicinales, pueden aceptarse resultados comparativos de disgregación.			
¹	4. Copia de las especificaciones del excipiente aprobadas y las nuevas (si procede).			

25	Modificación para adaptarse a la Farmacopea Europea o a la farmacopea nacional de un Estado Miembro	Condiciones a cumplir	Documentación a aportar	Tipo de procedimiento
	a) Modificación de la(s) especificación(es) de una sustancia anteriormente no descrita en la Farmacopea Europea para adaptarse a la Farmacopea Europea o a la farmacopea nacional de un Estado miembro			
	1. Sustancia activa	1, 2	1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
	2. Excipiente	1, 2	1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
	b) Modificación para adaptarse a una actualización de la monografía correspondiente de la Farmacopea Europea o de la farmacopea nacional de un Estado miembro			
	1. Sustancia activa	1, 2	1, 2	IA
	2. Excipiente	1, 2	1, 2	IA
Condiciones				
¹	1. La modificación debe realizarse exclusivamente para ajustarse a la farmacopea.			
¹	2. No deben variar las especificaciones adicionales (a las de la farmacopea) respecto a los requisitos específicos del producto (p.ej. tamaño de las partículas, forma polimórfica), si procede.			
Documentación				
¹	1. Revisión de las secciones relevantes de la Parte IIC o sus equivalentes en formato CTD.			
¹	2. Tabla comparativa de las especificaciones actuales y las propuestas.			
¹	3. Resultados del análisis de dos lotes de producción incluyendo todos los ensayos de la nueva especificación.			
¹	4. Datos que demuestren la conformidad de la monografía para el control de la sustancia, ej. una comparación de las impurezas potenciales con la nota de transparencia de la monografía.			
¹	5. Si procede, resultados comparativos (en formato tabulado) de dos lotes de producción de producto terminado que contengan la sustancia de acuerdo a la especificación actual y la propuesta, y, además, cuando sea apropiado, resultados comparativos del perfil de disolución del producto terminado de al menos un lote de tamaño piloto. Para medicamentos a base de plantas medicinales, pueden aceptarse resultados comparativos de disgregación.			
¹	6. Para medicamentos biológicos, demostración de que se mantiene la consistencia de la calidad y del proceso de producción.			

26	Modificación de las especificaciones del acondicionamiento primario del producto terminado	Condiciones a cumplir	Documentación a aportar	Tipo de procedimiento
a)	Límites más estrictos de la especificación	1, 2, 3	1, 2	IA
		2, 3	1, 2	IB
b)	Adición de un nuevo parámetro de ensayo	2, 4	1, 2, 3, 4	IB
Condiciones				
¹	1. La modificación no debe ser consecuencia de los compromisos, resultantes de evaluaciones previas, de revisar los límites de especificación (p.ej. un compromiso adquirido durante el procedimiento de solicitud de la autorización de comercialización o durante la solicitud de una modificación de tipo II).			
¹	2. La modificación no debe ser resultado de acontecimientos imprevistos acaecidos durante la fabricación.			
¹	3. Cualquier modificación debe realizarse dentro de los límites autorizados.			
¹	4. Cualquier nuevo método de ensayo no debe ser una técnica novedosa no normalizada o una técnica normalizada utilizada de forma novedosa.			
Documentación				
¹	1. Revisión de las secciones relevantes de la Parte IIC o sus equivalentes en formato CTD.			
¹	2. Tabla comparativa de las especificaciones actuales y las propuestas.			
¹	3. Descripción de cualquier método analítico y resumen de los resultados de la validación.			
¹	4. Resultados de análisis de dos lotes de incluyendo todos los ensayos de la nueva especificación.			

27	Modificación del procedimiento de ensayo del acondicionamiento primario del producto terminado	Condiciones a cumplir	Documentación a aportar	Tipo de procedimiento
a)	Modificación de importancia menor de un procedimiento de ensayo autorizado	1, 2, 3	1	IA
b)	Otras modificaciones a un procedimiento de ensayo, incluyendo la sustitución o la adición de un procedimiento de ensayo.	2, 3, 4	1, 2	IB
Condiciones				
¹	1. No debe variar el método de análisis (p.ej. se admite la modificación de la longitud de la columna o de la temperatura, pero no del tipo de columna o del método).			
¹	2. Deben haberse realizado estudios de (re)validación apropiados con arreglo a las directrices pertinentes.			
¹	3. Los resultados de la validación del método deben demostrar que el nuevo procedimiento de ensayo es, como mínimo, equivalente al anterior.			
¹	4. Cualquier nuevo método de método de ensayo no debe tratarse de una técnica novedosa no normalizada o una técnica normalizada utilizada de forma novedosa.			
Documentación				
¹	1. Revisión de las secciones relevantes de la Parte IIC o sus equivalentes en formato CTD, que incluya una descripción de la metodología analítica y un resumen de los resultados de la validación			
¹	2. Resultados comparativos de la validación que demuestren que el método de ensayo actual y el propuesto son equivalentes.			

28	Modificación de cualquier parte del material de acondicionamiento (primario) que no esté en contacto con la formulación del producto terminado (p.ej. cambio del color de la tapa protectora del tapón, del código de colores de los anillos de las ampollas o utilización de un plástico diferente en la protección de las agujas)	Condiciones a cumplir	Documentación a aportar	Tipo de procedimiento
		1	1	IA
Condiciones				
	1. No debe tratarse de la modificación de un componente fundamental del material de acondicionamiento que afecte a la administración, utilización, seguridad o estabilidad del producto terminado.			
Documentación				
	1. Revisión de las secciones relevantes de la Parte IIC o sus equivalentes en formato CTD.			

29	Modificación de la composición cualitativa o cuantitativa del material de acondicionamiento primario	Condiciones a cumplir	Documentación a aportar	Tipo de procedimiento
a)	Formas farmacéuticas semisólidas o líquidas	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4	IB
b)	Todas las demás formas farmacéuticas	1, 2, 3, 4	1, 4	IA
		1, 3, 4	1, 2, 3, 4	IB
Condiciones				
	1. No debe ser un producto biológico o estéril.			
	2. La modificación debe afectar únicamente al mismo tipo de envase y material (p.ej. de blister a blister).			
	3. Las propiedades relevantes del material de acondicionamiento propuesto deben ser al menos equivalentes a las del autorizado.			
	4. Deben haber empezado a realizarse estudios de estabilidad con arreglo a las directrices pertinentes utilizando, como mínimo, dos lotes piloto o industriales, y el solicitante debe disponer, como mínimo, de tres meses de datos de estabilidad satisfactorios. Se deberá garantizar la finalización de tales estudios. Los resultados se facilitarán, de inmediato, a las autoridades competentes si no se cumplen las especificaciones o puedan no cumplirse al final del plazo de validez (con las acciones propuestas).			
Documentación				
	1. Revisión de las secciones relevantes de la Parte IIA, IIC y IIG (antigua Parte IIF) o sus equivalentes en formato CTD.			
	2. Datos apropiados sobre el nuevo material de acondicionamiento (datos comparativos sobre permeabilidad, ej. para O ₂ , CO ₂ , humedad).			
	3. Debe aportarse pruebas de que no existe interacción entre el material de acondicionamiento al contenido (ej. Ausencia de migración de componentes del material propuesto al contenido ni adsorción de componentes del producto por el envase)			
	4. Deben indicarse el número de lote de los lotes utilizados en los estudios de estabilidad.			
	5. Datos comparativos de las especificaciones autorizadas y de las propuestas., si procede			

30	Modificación (sustitución, adición o supresión) de un proveedor de componentes del acondicionamiento o de los dispositivos de administración (si se mencionan en el expediente), excluidos los espaciadores para inhaladores dosificadores	Condiciones a cumplir	Documentación a aportar	Tipo de procedimiento
	a) Supresión de un proveedor	1	1	IA
	b) Sustitución o adición de un proveedor	1, 2, 3, 4	1, 2	IB
Condiciones				
	1.	No debe suprimirse el componente del acondicionamiento o del dispositivo de administración.		
	2.	No debe variar la composición cualitativa y cuantitativa de los componentes del acondicionamiento /dispositivo de administración.		
	3.	Las especificaciones y el método de control de calidad deben ser, como mínimo, equivalentes.		
	4.	No deben variar el método ni las condiciones de esterilización (si procede).		
Documentación				
	1.	Revisión de las secciones relevantes de la Parte IIC o sus equivalentes en formato CTD (incluyendo especificaciones comparativas, si procede)		
	2.	Para dispositivos en medicamentos de uso humano prueba de marcado CE.		
	3.	Datos comparativos de las especificaciones autorizadas y de las propuestas, si procede		
31	Modificación de los controles en proceso o límites aplicados durante la fabricación del producto	Condiciones a cumplir	Documentación a aportar	Tipo de procedimiento
	a) Límites más estrictos de los controles en proceso	1, 2, 3	1, 2	IA
		2, 3	1, 2	IB
	b) Adición de nuevos ensayos y límites.	2, 4	1, 2, 3, 4	IB
Condiciones				
	1.	La modificación no debe ser consecuencia de los compromisos resultantes de evaluaciones previas (p.ej. un compromiso adquirido durante el procedimiento de solicitud de la autorización de comercialización o durante la solicitud de una modificación de tipo II).		
	2.	La modificación no debe ser resultado de acontecimientos imprevistos acaecidos durante la fabricación o de problemas de estabilidad.		
	3.	Cualquier modificación debe realizarse dentro de los límites autorizados en vigor.		
	4.	Cualquier nuevo método de ensayo no debe tratarse de una técnica novedosa no normalizada o de una técnica normalizada utilizada de forma novedosa.		
Documentación				
	1.	Revisión de las secciones relevantes de la Parte II B o sus equivalentes en formato CTD, y II E (antigua Parte IID) o sus equivalentes en formato CTD si procede.		
	2.	Tabla comparativa de las especificaciones actuales y las propuestas.		
	3.	Descripción de cualquier nuevo método analítico y resultados de validación.		
	4.	Resultados de análisis de dos lotes de producción del producto terminado (tres para medicamentos biológicos) incluyendo todos los ensayos de la nueva especificación.		

32 Modificación del tamaño de lote del producto terminado	Condiciones a cumplir	Documentación a aportar	Tipo de procedimiento
a) Aumento hasta diez veces el tamaño original del lote aprobado cuando se concedió la autorización de comercialización	1, 2, 3, 4, 5	1, 4	IA
b) Reducción de escala hasta diez veces	1, 2, 3, 4, 5, 6,	1, 4	IA
c) Otras situaciones	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5	IB
Condiciones			
1. La modificación no debe afectar la reproducibilidad y/o consistencia del producto.			
2. La modificación afecta únicamente a formas farmacéuticas orales de liberación inmediata y a formas líquidas no estériles.			
3. Los únicos cambios realizados en el método de fabricación y/o en los controles en proceso deben ser los necesarios para el cambio en el tamaño del lote, por ejemplo el uso de equipos de tamaño diferente.			
4. Debe existir un esquema de validación o debe haberse validado satisfactoriamente la fabricación con arreglo al protocolo actual con al menos tres lotes del nuevo tamaño propuesto y conforme a las directrices pertinentes.			
5. No debe tratarse de un medicamento que contenga una sustancia activa de origen biológico.			
6. La modificación no debe ser resultado de acontecimientos imprevistos acaecidos durante la fabricación o de problemas de estabilidad.			
7. Deben haber empezado a realizarse estudios de estabilidad con arreglo a las directrices pertinentes utilizando, como mínimo, un lote piloto o industrial, y el solicitante debe disponer, como mínimo, de tres meses de datos de estabilidad satisfactorios. Se deberá garantizar la finalización de tales estudios. Los resultados se facilitarán, de inmediato, a las autoridades competentes si no se cumplen las especificaciones o puedan no cumplirse al final del plazo de validez autorizado (con las acciones propuestas)			
Documentación			
1. Revisión de las secciones relevantes de la Parte IIB o sus equivalentes en formato CTD.			
2. Resultado de análisis (en formato tabulado comparativo) de un mínimo de un lote de producción del tamaño de lote autorizado y el propuesto. El titular de la autorización de comercialización debe tener disponibles resultados de los dos lotes siguientes de producción, si se solicitan, y presentarlos en caso de estar fuera de especificaciones (junto con acciones propuestas).			
3. Copia de las especificaciones autorizadas a la liberación y al final del plazo de validez.			
4. Debe indicarse el número de lote de los lotes (≥ 3) utilizados en el estudio de validación o presentar el protocolo de validación.			
5. Deben indicarse el número de lote de los lotes utilizados en los estudios de estabilidad.			

33 Modificación de importancia menor en la fabricación del producto terminado	Condiciones a cumplir	Documentación a aportar	Tipo de procedimiento
	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	IB
Condiciones			
1.	El principio básicos de la fabricación debe ser los mismos.		
2.	El nuevo proceso debe dar lugar a un producto idéntico desde el punto de vista de la calidad, la seguridad y la eficacia.		
3.	El medicamento no debe contener una sustancia activa de origen biológico.		
4.	Si se trata de una modificación del proceso de esterilización, la modificación debe ser únicamente a un ciclo estándar de farmacopea.		
5.	Deben haber empezado a realizarse estudios de estabilidad con arreglo a las directrices pertinentes utilizando, como mínimo, un lote piloto o industrial, y el solicitante debe disponer, como mínimo, de tres meses de datos de estabilidad satisfactorios. Se deberá garantizar la finalización de tales estudios. Los resultados se facilitarán, de inmediato, a las autoridades competentes si no se cumplen las especificaciones o puedan no cumplirse al final del plazo de validez autorizado (con las acciones propuestas).		
Documentación			
1.	Revisión de las secciones relevantes de la Parte IIB o sus equivalentes en formato CTD.		
2.	Para productos semisólidos y líquidos en los que la sustancia activa no se presenta en forma disuelta: la validación de la modificación debe incluir la imagen microscópica de las partículas para verificar cambios visibles en la morfología, resultados comparativos de la distribución del tamaño de partícula mediante un método adecuado.		
3.	Para formas sólidas: resultados del perfil de disolución de un lote representativo de producción y resultados comparativos de los tres últimos lotes del proceso anterior; los resultados de los dos siguientes lotes de producción deben estar disponibles, si se solicitan, o presentarse en caso de estar fuera de especificaciones (junto con acciones propuestas). Para medicamentos a base de plantas medicinales, pueden aceptarse resultados comparativos de disgregación.		
4.	Justificación para la no presentación de un nuevo estudio de bioequivalencia de acuerdo con la <i>Note for Guidance on The Investigation of Bioequivalence and Bioavailability</i> .		
5.	Deben aportarse resultados de la validación en caso de modificaciones en el proceso de esterilización.		
6.	Copia de las especificaciones autorizadas a la liberación y al final del plazo de validez.		
7.	Resultado de análisis (en formato tabulado comparativo) de al menos un lote de producción fabricado mediante el proceso actual y el propuesto. El titular de la autorización de comercialización debe tener disponibles resultados de los siguientes dos lotes de producción, si se solicitan, y presentarlos en caso de estar fuera de especificaciones (junto con acciones propuestas)		
8.	Deben indicarse el número de lote de los lotes utilizados en los estudios de estabilidad .		

34	Modificación del sistema de coloración o de aromatización utilizado actualmente en el producto terminado	Condiciones a cumplir	Documentación a aportar	Tipo de procedimiento
a)	Reducción o supresión de uno o más componentes del			
	1. Sistema de coloración	1, 2, 3, 4, 7	1, 2, 3	IA
	2. Sistema de aromatización	1, 2, 3, 4, 7	1, 2, 3	IA
b)	Aumento, adición o sustitución de uno o más componentes del			
	1. Sistema de coloración	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5	IB
	2. Sistema de aromatización	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5	IB

Condiciones

1. No deben variar las características funcionales de la forma farmacéutica, p.ej. el tiempo de disgregación, el perfil de disolución -
2. Cualquier ajuste menor en la formulación para mantener el peso total deberá hacerse mediante un excipiente que sea mayoritario en la formulación del producto terminado.
3. La especificación del producto terminado sólo debe haberse actualizado en lo relativo a al aspecto/aroma/sabor y, si procede, la supresión o adición de un ensayo de identificación.
4. Deben haber empezado a realizarse estudios de estabilidad (acelerado y a tiempo real) con arreglo a las directrices pertinentes utilizando, como mínimo, dos lotes piloto o industriales, y el solicitante debe disponer, como mínimo, de tres meses de datos de estabilidad satisfactorios. Se deberá garantizar la finalización de tales estudios. Los resultados se facilitarán, de inmediato, a las autoridades competentes si no se cumplen las especificaciones o puedan no cumplirse al final del plazo de validez autorizado (con las acciones propuestas). Cuando sea relevante deben realizarse ensayos de fotoestabilidad.
5. Todos los componentes nuevos deben cumplir con las Directivas pertinentes (p.ej. la Directiva 78/25/CEE (OJ L 229, 15.8.1978, p. 63) modificada para los colorantes y la Directiva 88/388/CEE para los aromas).
6. Los componentes nuevos no deben incluir la utilización de materiales de origen humano o animal que requieran una evaluación de seguridad viral o de conformidad con la *Note For Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products* actualizada.
7. Se excluyen los medicamentos veterinarios biológicos de uso oral en los cuales el agente colorante o aromatizante es importante para su suministro a la especie de destino.

Documentación

1. Revisión de las secciones relevantes de la Parte IIA, IIB, IIC2, IIE1. (incluyendo el método de identificación de cualquier nuevo colorante, si procede) y IIG (antiguo Parte IIF) o sus equivalentes en formato CTD (en el caso de que las especificaciones al final del plazo de validez hayan sido actualizadas)
2. Deben indicarse el número de lote de los lotes utilizados en los estudios de estabilidad .
3. Muestras del nuevo producto, si procede (consultar la Guía para solicitantes: requisitos de muestras en los Estados Miembros)
4. Si procede, se presentará un Certificado de Conformidad de la Farmacopea Europea para cualquier nuevo componente de origen animal sensible a la EET o un documento con información acerca de cualquier material incluido en la *Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products*. La siguiente información debe ser incluida para cada uno de estos materiales: nombre del fabricante, especies y tejidos de los que procede el material, país de origen de los animales, su utilización y aceptación previa.
Para el Procedimiento centralizado esta información debe incluir una tabla A actualizada para EET (y B, si procede) Para medicamentos veterinarios se requiere una evaluación del riesgo adicional en productos para uso, en especies con riesgo de EET.
5. Resultados que demuestren que el nuevo excipiente no interfiere en el método de ensayo de las especificaciones del producto terminado, si procede.

35 Modificación del peso del recubrimiento de los comprimidos o de la cubierta de las cápsulas	Condiciones a cumplir	Documentación a aportar	Tipo de procedimiento
a) Formas farmacéuticas orales de liberación inmediata	1, 3, 4	1, 4	IA
b) Formas farmacéuticas gastroresistentes o de liberación modificada o prolongada	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4	IB
Condiciones			
1.	El perfil de disolución del nuevo producto, determinado en un mínimo de dos lotes piloto, debe ser comparable al del anterior. Cuando no sea posible realizar el ensayo de disolución de un medicamento a base de plantas, el tiempo de disgregación del nuevo producto debe ser comparable al del anterior.		
2.	El recubrimiento no debe ser un factor crítico para el mecanismo de liberación.		
3.	Las especificaciones del producto terminado sólo deben haberse actualizado, si procede, en lo relativo al peso y las dimensiones.		
4.	Deben haber empezado a realizarse estudios de estabilidad con arreglo a las directrices pertinentes utilizando, como mínimo, dos lotes piloto o industriales, y el solicitante debe disponer, como mínimo, de tres meses de datos de estabilidad satisfactorios. Se deberá garantizar la finalización de tales estudios. Los resultados se facilitarán, de inmediato, a las autoridades competentes si no se cumplen las especificaciones o puedan no cumplirse al final del plazo de validez autorizado (con las acciones propuestas).		
Documentación			
1.	Revisión de las secciones relevantes de la Parte IIA, IIB, IIF1 (antigua Parte IIE1) o sus equivalentes en formato CTD.		
2.	Resultados comparativos de los perfiles de disolución de al menos dos lotes piloto de la nueva formulación y dos lotes de producción de la actual formulación (no debe observarse diferencias significativas de comparabilidad de acuerdo con el anexo II de la <i>Note for Guidance on The Investigation of Bioequivalence and Bioavailability</i> , Los principios contenidos en esta Note for Guidance para medicamentos de uso humano deben ser también tenidos en cuenta para medicamentos veterinarios, si procede). Para medicamentos a base de plantas medicinales, resultados comparativos de disgregación pueden ser aceptables.		
3.	Justificación para la no presentación de un nuevo estudio de bioequivalencia de acuerdo con la <i>Note for Guidance on The Investigation of Bioequivalence and Bioavailability</i> .		
4.	Deben indicarse el número de lote de los lotes utilizados en los estudios de estabilidad.		

36 Modificación de la forma o las dimensiones del envase o del cierre	Condiciones a cumplir	Documentación a aportar	Tipo de procedimiento
a) Formas farmacéuticas estériles y medicamentos biológicos	1, 2, 3	1, 2, 3	IB
b) Otras formas farmacéuticas	1, 2, 3	1, 2, 3	IA
Condiciones			
¹ 1. No debe variar la composición cualitativa o cuantitativa del envase.			
¹ 2. No debe tratarse de la modificación de un componente fundamental del material de acondicionamiento que afecte a la administración, utilización, seguridad o estabilidad del producto terminado.			
¹ 3. En caso de variar el espacio libre («head space») o la proporción superficie/volumen, deben haber empezado a realizarse estudios de estabilidad con arreglo a las directrices pertinentes utilizando, como mínimo, dos lotes piloto o industriales (tres, en el caso de los medicamentos biológicos), y el solicitante debe disponer, como mínimo, de tres meses (seis, en el caso de los medicamentos biológicos) de datos de estabilidad satisfactorios. Se deberá garantizar la finalización de tales estudios. Los resultados se facilitarán, de inmediato, a las autoridades competentes si no se cumplen las especificaciones o puedan no cumplirse al final del plazo de validez autorizado (con las acciones propuestas)			
Documentación			
¹ 1. Revisión de las secciones relevantes de la Parte IIC o sus equivalentes en formato CTD. (incluyendo la descripción, los planos detallados y la composición del envase o del material del cierre).			
¹ 2. Deben indicarse el número de lote de los lotes utilizados en los estudios de estabilidad, si procede.			
¹ 3. Muestras del nuevo envase/cierre, si procede (consultar la Guía para solicitantes: requisitos de muestras para los Estados Miembros).			

37 Modificación de la especificación del producto terminado	Condiciones a cumplir	Documentación a aportar	Tipo de procedimiento
a) Límites más estrictos de la especificación	1, 2, 3	1, 2	IA
	2, 3	1, 2	IB
b) Adición de un nuevo parámetro de ensayo de la especificación	2, 4, 5	1, 2, 3, 4	IB
Condiciones			
¹ 1. La modificación no debe ser consecuencia de los compromisos, resultantes de evaluaciones previas, de revisar los límites de la especificación (p.ej. un compromiso adquirido durante el procedimiento de solicitud de la autorización de comercialización o el procedimiento de una modificación de tipo II).			
¹ 2. La modificación no debe ser resultado de acontecimientos no previstos acaecidos durante la fabricación.			
¹ 3. Cualquier modificación debe realizarse dentro de los límites autorizados en vigor.			
¹ 4. Cualquier nuevo método de ensayo no debe tratarse una técnica novedosa no normalizada o una técnica normalizada utilizada de una forma novedosa.			
¹ 5. El procedimiento de ensayo no debe aplicarse a una sustancia activa de origen biológico o a un excipiente de origen biológico en el medicamento.			
Documentación			
¹ 1. Revisión de las secciones relevantes de la Parte IIF (antigua Parte IIE) o sus equivalentes en formato CTD.			
¹ 2. Tabla comparativa de las especificaciones actuales y las propuestas.			
¹ 3. Descripción de cualquier método analítico nuevo y resultados de validación.			
¹ 4. Resultados analíticos de dos lotes de producción para todos los ensayos de la especificación.			

38	Modificación del procedimiento de ensayo del producto terminado	Condiciones a cumplir	Documentación a aportar	Tipo de procedimiento
a)	Modificación de importancia menor de un procedimiento de ensayo autorizado	1, 2, 3, 4, 5	1	IA
b)	Modificación de importancia menor de un procedimiento de ensayo autorizado de una sustancia activa de origen biológico o un excipiente de origen biológico	1, 2, 3, 4	1, 2	IB
c)	Otras modificaciones de un procedimiento de ensayo, incluidas la sustitución o la adición de un procedimiento de ensayo	2, 3, 4, 5	1, 2	IB

Condiciones

- ¹ 1. No debe variar el método de ensayo (p.ej. se admite la modificación de la longitud de la columna o de la temperatura, pero no del tipo de columna o del método).
- ¹ 2. Deben haberse realizado estudios de (re)validación apropiados con arreglo a las directrices pertinentes.
- ¹ 3. Los resultados de la validación del método deben demostrar que el nuevo procedimiento de ensayo es, como mínimo, equivalente al procedimiento anterior.
- ¹ 4. Cualquier nuevo método de ensayo no debe ser una técnica novedosa no normalizada o una técnica normalizada utilizada de una forma novedosa.
- ¹ 5. El procedimiento de ensayo no debe aplicarse a una sustancia activa de origen biológico o a un excipiente de origen biológico en el medicamento.

Documentación

- ¹ 1. Revisión de las secciones relevantes de la Parte IIF (antigua parte IIE) o sus equivalentes en formato CTD, que incluya una descripción de la metodología analítica, un resumen de los resultados de la validación y las especificaciones para impurezas revisada (si procede); Revisión de las secciones relevantes de la Parte IIG (antigua parte IIF) o sus equivalentes en formato CTD. (si procede).
- ¹ 2. Resultados comparativos de la validación que demuestren que el método actual y el propuesto son equivalentes.

39	Modificación o adición de marcas de impresión, relieve u otras (salvo ranuras / marcas de ruptura) de los comprimidos o de las marcas gráficas de las cápsulas, incluyendo la sustitución o adición de las tintas utilizadas para marcar el producto	Condiciones a cumplir	Documentación a aportar	Tipo de procedimiento
		1, 2	1, 2	IA

Condiciones

- ¹ 1. No deben variar las especificaciones del producto terminado a la liberación, ni al final del plazo de validez (excepto el aspecto)
- ¹ 2. Todas las tintas nuevas deben ser conformes a la legislación farmacéutica pertinente.

Documentación

- ¹ 1. Revisión de las secciones relevantes de la Parte IIA, IIC (en caso de nueva tinta), IID y IIF (antigua Parte IIE) o sus equivalentes en formato CTD (incluyendo el dibujo detallado o la descripción escrita del nuevo aspecto).
- ¹ 2. Muestras del producto terminado, si procede (consultar la Guía para solicitantes: requisitos de muestras en los Estados Miembros).

40 Modificación de las dimensiones de los comprimidos, cápsulas, supositorios u óvulos vaginales sin cambiar su composición cualitativa o cuantitativa ni su masa media	Condiciones a cumplir	Documentación a aportar	Tipo de procedimiento
a) Formas farmacéuticas gastrorresistentes, de liberación modificada o prolongada y comprimidos ranurados	1, 2	1, 2, 3, 4, 5	IB
b) El resto de comprimidos, cápsulas, supositorios y óvulos vaginales	1, 2	1, 4	IA
Condiciones			
¹ 1. El perfil de disolución del producto reformulado debe ser comparable al anterior. Cuando no sea posible realizar el ensayo de disolución de un medicamento a base de plantas, el tiempo de disgregación del nuevo producto debe ser comparable al del anterior.			
¹ 2. No deben variar las especificaciones del producto terminado a la liberación, ni al final del plazo de validez (excepto las dimensiones).			
Documentación			
¹ 1. Revisión de las secciones relevantes de la Parte IIB y IIF1 (antigua Parte IIE1) o sus equivalentes en formato CTD, (incluyendo un esquema detallado de la situación actual y la propuesta).			
¹ 2. Resultados comparativos de los perfiles de disolución de al menos un lote a escala piloto con las dimensiones actuales y las propuestas (no deben observarse diferencias significativas de comparabilidad de acuerdo con el anexo II de la <i>Note for Guidance on The Investigation of Bioequivalence and Bioavailability</i> . Los principios contenidos en esta Note for Guidance para medicamentos de uso humano deben ser también tenidos en cuenta para medicamentos veterinarios, si procede). Para medicamentos a base de plantas medicinales resultados comparativos de disgregación pueden ser aceptables.			
¹ 3. Justificación para la no presentación de un nuevo estudio de bioequivalencia de acuerdo con la <i>Note for Guidance on The Investigation of Bioequivalence and Bioavailability</i> .			
¹ 4. Muestras del producto terminado, si procede (consultar la Guía para solicitantes: requisitos de muestras en los Estados Miembros).			
¹ 5. Si procede, resultados del ensayo de ruptura de los comprimidos y compromiso de presentar resultados del ensayo de ruptura al final del plazo de validez			

41 Modificación del tamaño de las presentaciones del producto terminado	Condiciones a cumplir	Documentación a aportar	Tipo de procedimiento
a) Modificación del número de unidades (p.ej. comprimidos, ampollas, etc.) del envase			
1. Modificación dentro del rango del tamaño de la presentación autorizada	1, 2	1, 3	IA
2. Modificación fuera del rango del tamaño de la presentación autorizada	1, 2	1, 2, 3	IB
b) Modificación del peso/volumen de llenado de los productos multidosis no parenterales	1, 2	1, 2, 3	IB
Condiciones			
1. El nuevo tamaño de la presentación debe ser adecuada a la posología y a la duración del tratamiento autorizados en el resumen de las características del producto (ficha técnica).			
2. El material del acondicionamiento primario debe seguir siendo el mismo.			
Documentación			
1. Revisión de las secciones relevantes de la Parte IIA, IIC y IIF (antigua Parte IIE) o sus equivalentes en formato CTD.			
2. Justificación del nuevo tamaño de la presentación, que demuestre ser adecuado para la posología y la duración del tratamiento según lo autorizado en la Ficha Técnica.			
3. Declaración de que se realizarán estudios de estabilidad con arreglo a las directrices pertinentes, para aquellos productos cuyos parámetros de estabilidad pudieran verse afectados. Deberán presentarse resultados sólo en caso de estar fuera de especificaciones (con las acciones propuestas).			

42 Modificación de:	Condiciones a cumplir	Documentación a aportar	Tipo de procedimiento
a) El plazo de validez del producto terminado			
1. En el envase comercial	1, 2, 3	1, 2	IB
2. Después de la primera apertura	1, 2	1, 2	IB
3. Después de la dilución o reconstitución	1, 2	1, 2	IB
b) Las condiciones de conservación del producto terminado o del producto diluido/reconstituido	1, 2, 4	1, 2	IB
Condiciones			
1. Los estudios de estabilidad deben haberse realizado conforme al protocolo autorizado en vigor. Los estudios deben demostrar que siguen cumpliéndose las especificaciones autorizadas al final del plazo de validez.			
2. La modificación no debe ser resultado de acontecimientos imprevistos acaecidos durante la fabricación o de problemas de estabilidad.			
3. El plazo de validez no debe superar los cinco años.			
4. No debe ser un medicamento biológico.			
Documentación			
1. La revisión de las secciones relevantes de la Parte IIG, (antigua Parte IIF) o sus equivalentes en formato CTD. Deben contener resultados de estabilidad a tiempo real; realizados de acuerdo con las directrices de estabilidad en al menos dos lotes de producción del producto terminado en el envase comercial y/o tras la primera apertura o reconstitución, si procede; se incluirán resultados de ensayos microbiológicos, si procede.			
2. Copia de las especificaciones autorizadas para el final del plazo de validez, y si procede, especificaciones después de la dilución/reconstitución o después de la primera apertura.			

43	Adición, sustitución o supresión de un dispositivo de medida o administración que no sea parte integrante del acondicionamiento primario (excluidos los espaciadores para inhaladores dosificadores)	Condiciones a cumplir	Documentación a aportar	Tipo de procedimiento
	a) Medicamentos de uso humano			
	1. Adición o sustitución	1, 2	1, 2, 4	IA
	2. Supresión	3		IB
	b) Medicamentos veterinarios	1, 2	1, 3, 4	IB
Condiciones				
	1. El dispositivo de medida propuesto debe suministrar exactamente la dosis requerida del producto conforme a la posología aprobada y los resultados de los estudios realizados deben estar disponibles.			
	2. El nuevo dispositivo debe ser compatible con el medicamento.			
	3. Debe ser posible suministrar el medicamento con exactitud.			
Documentación				
	1. Revisión de las secciones relevantes de la Parte IIA y IIC o sus equivalentes en formato CTD. (incluyendo descripción, dibujo detallado, composición del material del dispositivo y proveedor, si procede).			
	2. Prueba de marcado CE.			
	3. Referencia al marcado CE para el dispositivo, si procede, o datos que demuestren la exactitud, la precisión y la compatibilidad del dispositivo, si no se dispone del marcado CE.			
	4. Muestras del nuevo dispositivo si procede (consultar la Guía para solicitantes: requisitos de muestras en los Estados Miembros).			

44	Modificación de la especificación de un dispositivo de medida o administración de medicamentos veterinarios	Condiciones a cumplir	Documentación a aportar	Tipo de procedimiento
	a) Límites más estrictos de la especificación	1, 2, 3	1, 2	IA
		2, 3	1, 2	IB
	b) Adición de un nuevo parámetro de ensayo de la especificación	2, 4	1, 2, 3, 4	IB
Condiciones				
	1. La modificación no debe ser consecuencia de un compromiso, resultante de evaluaciones previas, de revisar los límites de la especificación (p.ej. un compromiso asumido durante el procedimiento de solicitud de la autorización de comercialización o un procedimiento de una modificación de tipo II).			
	2. La modificación no debe ser resultado de acontecimientos imprevistos acaecidos durante la fabricación.			
	3. Cualquier modificación debe realizarse dentro de los límites autorizados en vigor.			
	4. Cualquier nuevo método de ensayo no debe tratarse una técnica novedosa no normalizada o una técnica normalizada utilizada de una forma novedosa..			
Documentación				
	1. Revisión de las secciones relevantes de la Parte IIC o sus equivalentes en formato CTD.			
	2. Tabla comparativa de las especificaciones actuales y las propuestas.			
	3. Descripción del nuevo método de ensayo y resumen de los resultados de la validación.			
	4. Resultados analíticos de dos lotes de producción incluyendo todos los ensayos de la nueva especificación.			

45	Modificación del procedimiento de ensayo de un dispositivo de medida o administración de medicamentos veterinarios	Condiciones a cumplir	Documentación a aportar	Tipo de procedimiento
a)	Modificación de importancia menor de un procedimiento de ensayo autorizado	1, 2, 3	1	IA
b)	Otras modificaciones de un procedimiento de ensayo, incluida la sustitución de un procedimiento de ensayo autorizado por un nuevo procedimiento de ensayo	2, 3, 4	1, 2	IB

Condiciones

1. Debe haberse demostrado que el procedimiento de ensayo, nuevo o modificado, es como mínimo equivalente al procedimiento de ensayo anterior.
2. Deben haberse realizado estudios de (re)validación apropiados con arreglo a las directrices pertinentes.
3. Los resultados de la validación del método deben demostrar que el nuevo procedimiento de ensayo, es como mínimo equivalente al procedimiento de ensayo anterior.
4. Cualquier nuevo método de ensayo no debe ser una técnica novedosa no normalizada o una técnica normalizada utilizada de una forma novedosa...

Documentación

1. Revisión de las secciones relevantes de la Parte IIC o sus equivalentes en formato CTD que incluya la descripción del nuevo método de ensayo y el resumen de los resultados de la validación.
2. Resultados comparativos de la validación que demuestren que el método actual y el propuesto son equivalentes.

46	Modificación resumen de características del producto (ficha técnica) de un producto esencialmente similar, como consecuencia de una Decisión de la Comisión tras un procedimiento de arbitraje del medicamento original, según los artículos 30 de la Directiva 2001/83/CE ó 34 de la Directiva 2001/82/CE	Condiciones a cumplir	Documentación a aportar	Tipo de procedimiento
		1, 2	1	IB

Condiciones

1. Las secciones correspondientes del resumen de características del producto (ficha técnica) propuestas, deben ser idénticas a las del anexo de la Decisión de la Comisión relativa al procedimiento de arbitraje para el producto original.
2. La solicitud debe presentarse dentro de los 90 días siguientes a la publicación de la Decisión de la Comisión.

Documentación

1. Copia de la Ficha Técnica adjunta a la Decisión de la Comisión sobre el procedimiento de arbitraje..

47	Eliminación de: (sólo para procedimiento centralizado)	Condiciones a cumplir	Documentación a aportar	Tipo de procedimiento
a)	Una forma farmacéutica	1	1,2	IA
b)	Una concentración	1	1,2	IA
c)	Un tamaño de envase	1	1,2	IA

Condiciones

1. La presentación que permanece debe ser adecuada a la posología y a la duración del tratamiento según se describen en la Ficha Técnica.

Documentación

1. Razón de la eliminación de una forma farmacéutica, concentración y/o tamaño del envase y declaración que no existen problemas de seguridad con el medicamento.
2. Declaración de que la(s) presentación(es) restantes son adecuadas para la posología y la duración del tratamiento según se describen en la Ficha Técnica.

MODIFICACIONES TIPO II

101 MODIFICACIONES Tipo II referidas a la Documentación de Seguridad preclínica

102 MODIFICACIONES Tipo II referidas a la Documentación de Seguridad clínica

200 MODIFICACIONES Tipo II referidas a la Documentación de Indicaciones

300 MODIFICACIONES Tipo II referidas a las Restricciones de Seguridad Urgente

400 MODIFICACIONES Tipo II referidas a la Documentación de Calidad

500 Otras MODIFICACIONES Tipo II

600 MODIFICACIONES Tipo II referidas a la Variación anual para las vacunas contra la Gripe

702 calificación como EFG

703 inclusión como EQ

704 calificación como EFP

800 cambios de titularidad

801 Cambio de titular (transferencia) sin cambio de fabricante

802 Cambio de titular(transferencia). Fabricante y titular son la misma entidad

803 Cambio de titular (transferencia) con cambio de fabricante

804 laboratorio comercializador

ANEXO 3

MODIFICACIONES DE UNA AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION QUE COMPORTAN UNA NUEVA SOLICITUD DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION (UNA SOLITUD DE EXTENSIÓN)

A- cambios introducidos en el sustancia activa o principios activos

- 1- Sustitución del principio o principios activos por una sal, un éster, un complejo o un derivado diferentes (con la misma fracción terapéutica), siempre que conserve el mismo perfil de seguridad y eficacia.
- 2- Sustitución por un isómero diferente, una mezcla de isómeros, de una mezcla por un isómero aislado (por ejemplo un racémico por un enantiómero aislado), siempre que conserve el mismo perfil de seguridad y eficacia.
- 3- Sustitución de una sustancia biológica o un producto de biotecnología por otro de estructura molecular ligeramente distinta. Modificación del vector empleado para producir el material/antígeno, incluido un nuevo banco de células maestras de una fuente diferente, siempre que conserve el mismo perfil de seguridad y eficacia.
- 4- Un nuevo ligando o mecanismos de acoplamiento para radiofármacos
- 5- Un cambio en el disolvente de extracción o de la proporción de sustancia vegetal de un preparado medicinal a base de plantas, siempre que conserve el mismo perfil de seguridad y eficacia.

B- Cambios introducidos en la dosis, la forma farmacéutica y la vía de administración

- 1- Cambio de la biodisponibilidad
- 2- Cambio en la farmacocinética, por ejemplo en la tasa de liberación
- 3- Cambio o adición de una nueva dosis/potencia.
- 4- Cambio o adición de una nueva forma farmacéutica
- 5- Cambio o adición de una nueva vía de administración. (En caso de administración por vía parenteral, es necesario distinguir entre intraarterial, intravenosa, intramuscular, subcutánea y otras vías).

REAL DECRETO 1345/2007, DE 11 DE OCTUBRE, POR EL QUE SE REGULA EL PROCEDIMIENTO DE AUTORIZACIÓN, REGISTRO Y CONDICIONES DE DISPENSACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS DE USO HUMANO FABRICADOS INDUSTRIALMENTE

(BOE núm. 267, de 7 noviembre [RCL 2007, 2011])

© Editorial Aranzadi S.A.

La normativa actual en materia de medicamentos, ha contribuido a que en el mercado se encuentren medicamentos con probadas garantías de calidad, seguridad y eficacia. No obstante, a la luz de la experiencia adquirida, la Unión Europea ha considerado necesario adoptar nuevas medidas para favorecer el funcionamiento del mercado interior, sin olvidar en ningún momento la consecución de un elevado nivel de protección de la salud humana, para lo cual se avanza en la incorporación de criterios y procedimientos armonizados para la evaluación y autorización de medicamentos y se profundiza en medidas orientadas a la evaluación continuada de la seguridad de los mismos.

La Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de Medicamentos y Productos Sanitarios recoge estos criterios y procedimientos, siendo el instrumento por el que se transponen en gran parte las últimas disposiciones comunitarias sobre los medicamentos.

Este Real Decreto completa la transposición de la Directiva 2004/27/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo, por la que se modifica la Directiva 2001/83/CE, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano, que armoniza y recopila en un solo texto la normativa comunitaria sobre medicamentos de uso humano, y la Directiva 2004/24/CE, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo, por la que se modifica, en lo que se refiere a los medicamentos tradicionales a base de plantas, la Directiva 2001/83/CE.

La transposición de la Directiva 2004/27/CE implica la modificación, entre otras Normas, del Real Decreto 767/1993, de 21 de mayo, por el que se regula la evaluación, autorización, registro y condiciones de dispensación de especialidades farmacéuticas de uso humano y otros medicamentos fabricados industrialmente, y otras disposiciones en materia de medicamentos especiales. Por ello, y dado que la modificación afecta a una gran cantidad de preceptos, se hace necesaria la elaboración de una nueva disposición que integre las normas originarias y sus posteriores modificaciones.

Los aspectos fundamentales de la Directiva 2004/27/CE objeto de transposición en este Real Decreto, se refieren a la necesidad de mejorar el funcionamiento de los procedimientos de autorización de medicamentos, por lo que se ha revisado el procedimiento de autorización nacional y especialmente el de reconocimiento mutuo, con el fin de reforzar la posibilidad de cooperación entre Estados miembros y, asimismo, con el mismo fin, se incorpora un nuevo procedimiento de autorización comunitario denominado descentralizado y se establecen garantías de confidencialidad en la evaluación y transparencia y publicidad de las decisiones.

La necesidad de garantizar un adecuado seguimiento de los efectos terapéuticos y del perfil de seguridad de cada nuevo medicamento, hace que la autorización de comercialización deba renovarse cinco años después de concedida. Una vez ratificada esa autorización, el período de validez debe ser, normalmente, ilimitado sin perjuicio de la evaluación continuada de los riesgos a través de sistemas adecuados de farmacovigilancia y de estudios de utilización de medicamentos en condiciones reales de uso.

Por otra parte, el marco legislativo europeo prevé la posibilidad de que un medicamento autorizado no sea comercializado, estableciendo que toda autorización que no haga efectiva la comercialización del medicamento durante tres años consecutivos pierda la validez. No obstante, deben establecerse excepciones a esta Norma cuando estén justificadas por razones de salud pública o interés general.

Con el fin evitar una duplicidad de normas, se decide aplicar a las modificaciones de las autorizaciones de comercialización nacionales los mismos criterios de tipificación de los procedimientos comunitarios y se adopta el Reglamento (CE) 1084/2003 de la Comisión, de 3 de junio de 2003, relativo al examen de las modificaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización de medicamentos para uso humano y medicamentos veterinarios concedidas por la autoridad competente de un Estado miembro, así como sus sucesivas actualizaciones.

Otro aspecto fundamental del medicamento es su identificación e información que ha de constar en el etiquetado y en el prospecto del mismo, como garantía de su correcto empleo, promoviendo la seguridad y la eficacia en su utilización. La Directiva 2004/27/CE, en cuanto a etiquetado y prospecto persigue definir normas comunes en la materia, dejando un amplio margen a las legislaciones nacionales, sobre todo en lo relacionado con las garantías de autenticidad y correcta identificación, para garantizar un elevado nivel de protección de los consumidores y permitir el uso correcto de los medicamentos a partir de una información completa y comprensible.

La transposición de esta Directiva implica la modificación del Real Decreto 2236/1993, de 17 de diciembre, por el que se regula el etiquetado y prospecto de los medicamentos de uso humano, afectando a una gran cantidad de preceptos, por lo que se ha considerado oportuno y siguiendo el criterio comunitario de unificar la legislación en un texto, recoger esta materia con el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano.

Con el mismo criterio de unificación, se recogen en este Real Decreto los medicamentos especiales que contaban con su propia legislación y que quedan ahora integrados en esta misma Norma. Así, se derogan, los Reales Decretos 479/1993, de 2 de abril, por el que se regulan los medicamentos radiofármacos de uso humano, 478/1993, de 2 de abril, por el que se regulan los medicamentos derivados de la sangre y plasma humano, 288/1991, de 8 de marzo, por el que se regulan los medicamentos inmunológicos de uso humano, 2208/1994, de 16 de noviembre, que regula los medicamentos homeopáticos de uso humano de fabricación industrial y el 1800/2003, de 26 de diciembre, que regula los gases medicinales, este último fue sometido al procedimiento de información en materia de normas y reglamentaciones técnicas, previsto en el Directiva 98/34/CE y cuyo contenido se ha incluido en esta disposición.

La Directiva 2004/24/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004, modifica, en lo que se refiere a los medicamentos tradicionales a base de plantas, la Directiva 2001/83/CE, armonizando las legislaciones de los Estados miembros en lo relativo a los medicamentos tradicionales a base de plantas y asegura las necesarias garantías de calidad, seguridad y eficacia de estos medicamentos, evitando las diferencias existentes que podrían repercutir sobre la protección de la salud pública.

La principal novedad consiste en establecer un procedimiento de registro simplificado para los medicamentos tradicionales a base de plantas. La peculiaridad de este procedimiento se halla en que para obtener un registro como medicamento tradicional a base de plantas, se tendrá en cuenta el amplio uso tradicional, por lo que las pruebas clínicas y preclínicas que se suelen exigir con carácter general para la inscripción de un medicamento de uso humano, no serán necesarias aunque las autoridades competentes podrían solicitar información adicional para evaluar la seguridad, si se considerara necesario. Para la efectiva aplicación de este procedimiento se establece un período transitorio hasta el 30 de abril de 2011, en línea con las exigencias comunitarias. Esta adecuación a la nueva regulación supone una derogación de la legislación vigente hasta el momento, sin que por ello quede afectado negativamente el sector, puesto que las plantas tradicionalmente consideradas como medicinales cualquiera que sea su forma de presentación siempre que no tengan la consideración de medicamentos y se ofrezcan sin referencia a propiedades terapéuticas, diagnósticas o preventivas, podrán venderse libremente, quedando sometidas, en caso de reunir los criterios exigidos, a la legislación alimentaria.

Por otra parte, la Orden SCO/3461/2003, de 26 de noviembre, mediante la cual se modificó el anexo II del Real Decreto 767/1993, incorporando al ordenamiento jurídico español la Directiva 2003/63/CE de la Comisión, de 25 de junio de 2003 se deroga y su contenido se incorpora como anexo I de este Real Decreto. La Directiva 2003/63/CE tiene una gran importancia por establecer requisitos normalizados para el expediente de autorización de comercialización de los medicamentos en todos los Estados miembros. Esto se consiguió con la implementación del documento técnico común (DTC). Actualmente este documento armonizado constituye la base fundamental para la consiguiente implantación de instrumentos telemáticos para la tramitación automatizada de solicitudes. La utilización de herramientas informáticas de gestión es a su vez un elemento esencial para el objetivo de dar acceso público a las decisiones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, así como a la información de medicamentos rigurosa y objetiva que acompaña a cada autorización.

Con el presente Real Decreto queda derogada la legislación nacional sobre el procedimiento de autorización de comercialización de los medicamentos, que transponía diversas directivas comunitarias que fueron derogadas y codificadas por la Directiva 2001/83/CE.

Como anexo II se recogen los datos que deben de figurar en la ficha técnica del medicamento.

En el anexo III se incluye la información que debe incluirse en el etiquetado de los medicamentos.

En el anexo IV se establecen los símbolos, siglas y leyendas que deben aparecer en el etiquetado de los medicamentos.

El anexo V recoge los datos que debe contener como mínimo el prospecto y que se elabora de acuerdo con la ficha técnica del medicamento.

El presente Real Decreto se adopta en desarrollo de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios, y tiene carácter de legislación de productos farmacéuticos a los efectos previstos en el artículo 149.1.16^a de la Constitución; garantizando, en lo que concierne al tratamiento de los datos personales el respecto a la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, y su normativa de desarrollo.

Finalmente, en el proceso de elaboración de esta Norma se ha consultado, entre otros, a las Comunidades Autónomas y a los sectores afectados.

En su virtud, a propuesta del Ministro de Sanidad y Consumo, con la aprobación previa de la Ministra de Administraciones Públicas, de acuerdo con el Consejo de Estado y previa deliberación del Consejo de Ministros en su reunión del día 11 de octubre de 2007, dispongo:

CAPÍTULO I

Disposiciones generales

Artículo 1. Objeto.

Este Real Decreto tiene por objeto regular los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente y en particular:

- a) Los requisitos de la solicitud para la autorización de comercialización.
- b) Los procedimientos de autorización, suspensión y revocación de la autorización, así como de las modificaciones de las condiciones de autorización.
- c) La ficha técnica, el etiquetado y prospecto.
- d) Las condiciones particulares para determinadas clases de medicamentos.
- e) Las obligaciones del titular.
- f) Los procedimientos comunitarios.
- g) La inscripción en el registro de medicamentos, incluidos los medicamentos especiales regulados en el capítulo IV.

Artículo 2. Definiciones.

A los efectos de la presente disposición se entenderá por:

1. Medicamento: toda sustancia o combinación de sustancias que se presente como poseedora de propiedades para el tratamiento o prevención de enfermedades en seres humanos, o que pueda usarse, o administrarse a seres humanos con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, o de establecer un diagnóstico médico.
2. Principio activo: toda materia, cualquiera que sea su origen -humano, animal, vegetal, químico o de otro tipo- a la que se atribuye una actividad apropiada para constituir un medicamento.
3. Excipiente: aquella materia que, incluida en las formas galénicas, se añade a los principios activos o a sus asociaciones para servirles de vehículo, posibilitar su preparación y estabilidad, modificar sus propiedades organolépticas o determinar las propiedades físico-químicas del medicamento y su biodisponibilidad.
4. Materia prima: toda sustancia -activa o inactiva- empleada en la fabricación de un medicamento, ya permanezca inalterada, se modifique o desaparezca en el transcurso del proceso.
5. Forma galénica o forma farmacéutica: la disposición a que se adaptan los principios activos y excipientes para constituir un medicamento. Se define por la combinación de la forma en la que el producto farmacéutico es presentado por el fabricante y la forma en la que es administrada.
6. Presentación: cada una de las combinaciones en las que el medicamento está dispuesto para su utilización incluyendo composición, forma farmacéutica, dosis, y formato.
7. Formato: número de unidades contenidas en el envase y/o el contenido del mismo.
8. Nombre del medicamento: identifica al medicamento y consta de la denominación del medicamento, dosis y forma farmacéutica y cuando proceda, la mención de los destinatarios: lactantes, niños o adultos.
9. Denominación común: la Denominación Oficial Española (DOE) atribuida a cada principio activo por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, en su defecto, la Denominación Común Internacional (DCI) recomendada por la Organización Mundial de la Salud o, en su defecto, la denominación común usual.
10. Dosis del medicamento: el contenido de principio activo, expresado en cantidad por unidad de toma, por unidad de volumen o de peso en función de la presentación.
11. Ficha Técnica o resumen de las características del producto: documento autorizado por la Agencia, donde se reflejan las condiciones de uso autorizadas para el medicamento y recoge la información científica esencial para los profesionales sanitarios.

12. Acondicionamiento primario: el envase o cualquier otra forma de acondicionamiento que se encuentre en contacto directo con el medicamento.
13. Embalaje exterior: el embalaje en que se encuentre el acondicionamiento primario.
14. Etiquetado: las informaciones que constan en el embalaje exterior y en el acondicionamiento primario.
15. Prospecto: la información escrita dirigida al paciente o usuario, que acompaña al medicamento.
16. Medicamentos especiales: son aquellos medicamentos que requieren un tratamiento especial a efectos de demostrar su calidad, seguridad y eficacia.
17. Extensión de línea: la segunda y sucesivas solicitudes de autorización e inscripción en el registro de otras formas farmacéuticas, vías de administración y/o dosis de un medicamento ya autorizado, así como aquellas modificaciones que requieran la presentación de una nueva solicitud de autorización, de acuerdo con la norma europea que regula las modificaciones de autorización de medicamentos otorgadas por la autoridad competente de un Estado miembro.
18. Medicamento hemoderivado: medicamentos a base de constituyentes sanguíneos preparados industrialmente por establecimientos públicos o privados; dichos medicamentos comprenden, en particular, albúmina, factores de coagulación e inmunoglobulinas de origen humano.
19. Medicamento inmunológico: es todo medicamento consistente en vacunas, toxinas, sueros y alérgenos:
- a) Las vacunas, toxinas o sueros, que comprenden en particular:
- 1º Los agentes utilizados para provocar una inmunidad activa como la vacuna anticolérica, el BCG, la vacuna antipoliomelítica, la vacuna antivariólica.
- 2º Los agentes utilizados para diagnosticar el estado de inmunidad, en particular la tuberculina y la tuberculina PPD, las toxinas utilizadas en los test de Schick y de Dick, la brucelina.
- 3º Los agentes utilizados para provocar una inmunidad pasiva, como la antitoxina diftérica, la globulina antivariólica, la globulina antilinfocítica.
- b) Los productos alérgicos comprendiendo cualquier medicamento destinado a detectar o provocar una alteración adquirida y específica en la respuesta inmunológica a un agente alergizante.
20. Vacunas individualizadas: son las preparadas con agentes inmunizantes, a concentración y dilución específica en base a la correspondiente prescripción facultativa para un paciente determinado.

21. Alérgeno: todo producto destinado a identificar o provocar una modificación específica y adquirida de la respuesta inmunológica a un agente alergizante.
22. Radiofármaco: cualquier producto que, cuando esté preparado para su uso con finalidad terapéutica o diagnóstica, contenga uno o más radionucleidos (isótopos radiactivos).
23. Generador: cualquier sistema que incorpore un radionucleido (radionucleido padre) que en su desintegración origine otro radionucleido (radionucleido hijo) que se utilizará como parte integrante de un radiofármaco.
24. Equipo reactivo: cualquier preparado industrial que deba combinarse con el radionucleido para obtener el radiofármaco final.
25. Precursor: todo radionucleido producido industrialmente para el marcado radioactivo de otras sustancias antes de su administración.
26. Preparación extemporánea de un radiofármaco: es la preparación en el momento de su uso de un radiofármaco listo para su uso a partir del marcaje radioisotópico de un equipo o de muestras autólogas del propio paciente (células, proteínas), con un radionucleido precursor o un radionucleido producido por un generador de radionucleido. Esta preparación sólo podrá realizarse bajo petición mediante prescripción médica y si se cumplen las normas de correcta preparación extemporánea de radiofármacos que se publicarán posteriormente.
27. Medicamentos a base de plantas: el medicamento que contenga exclusivamente como principios activos, sustancias vegetales, preparados vegetales o combinaciones de éstos.
28. Medicamento tradicional a base de plantas: el medicamento a base de plantas que cumpla las condiciones establecidas en el artículo 51.
29. Sustancias vegetales: las plantas, principalmente enteras, fragmentadas o cortadas, las partes de plantas, algas, hongos y líquenes no tratados, normalmente en forma seca pero también frescos. Determinados exudados que no han sido sometidos a un tratamiento específico se consideran también sustancias vegetales. Las sustancias vegetales se definen precisamente por la parte de la planta utilizada y la denominación botánica de acuerdo con el sistema binomial que incluye género, especie, variedad y autor.
30. Preparados vegetales: los que se obtienen sometiendo las sustancias vegetales a tratamientos como extracción, destilación, prensado, fraccionamiento, purificación, concentración o fermentación. Se incluyen las sustancias vegetales trituradas o pulverizadas, las tinturas, los extractos, los aceites esenciales, los zumos exprimidos y los exudados tratados.
31. Medicamento homeopático: el obtenido a partir de sustancias denominadas cepas homeopáticas, con arreglo a un procedimiento de fabricación homeopático descrito en la Farmacopea Europea, o en la Real Farmacopea Española o, en su defecto, en una

farmacopea utilizada de forma oficial en un país de la Unión Europea. Un medicamento homeopático podrá contener varios principios activos.

32. Gases medicinales: es el gas o mezcla de gases destinado a entrar en contacto directo con el organismo humano y que, actuando principalmente por medios farmacológicos, inmunológicos o metabólicos, se presente dotado de propiedades para prevenir, diagnosticar, tratar, aliviar o curar enfermedades o dolencias. Se consideran gases medicinales los utilizados en terapia de inhalación, anestesia, diagnóstico «in vivo» o para conservar y transportar órganos, tejidos y células destinados al trasplante, siempre que estén en contacto con ellos.

Se entenderá por gases medicinales licuados, el oxígeno líquido, nitrógeno líquido y protóxido de nitrógeno líquido, así como cualquier otro que con similares características y utilización, puedan fabricarse en el futuro.

33. Titular de la autorización de comercialización: es la persona física o jurídica responsable de la comercialización del medicamento para el que ha obtenido la preceptiva autorización de comercialización. A tal efecto se creará un registro de titulares de autorizaciones de comercialización.

34. Representante del titular de la autorización de comercialización: la persona física o jurídica, normalmente conocida como representante local, designada por el titular de la autorización de comercialización para representarle en España.

35. Medicamento genérico: el medicamento que tenga la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica, y cuya bioequivalencia con el medicamento de referencia haya sido demostrada por estudios adecuados de biodisponibilidad.

Artículo 3. Ámbito de aplicación y exclusiones.

1. Este Real Decreto es de aplicación a los medicamentos de uso humano y a los medicamentos especiales de uso humano, fabricados industrialmente o en cuya fabricación intervenga un proceso industrial en lo referente a los procedimientos y requisitos para la presentación de solicitudes de autorización, la evaluación de las mismas, requisitos para la autorización de comercialización, ficha técnica, etiquetado y prospecto incluyendo condiciones de prescripción y dispensación, así como la inclusión de los medicamentos autorizados en el correspondiente registro oficial.

2. Quedan excluidos del ámbito de aplicación del presente Real Decreto:

a) Los medicamentos de terapia avanzada recogidos en el artículo 47 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, elaborados íntegramente y utilizados, sin ánimo de lucro, en centros vinculados al Sistema Nacional de Salud, y que dicha preparación se realice en centros autorizados para tal fin por el Ministerio de Sanidad y Consumo y sean medicamentos en fase de investigación clínica o sean medicamentos que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios considere que satisfacen las garantías de calidad, seguridad, eficacia, identificación e información.

b) La sangre completa, el plasma y las células sanguíneas de origen humano.

3. La presente disposición no es de aplicación en lo referido a las solicitudes, evaluación y autorización, para los medicamentos contemplados en el anexo I del Reglamento (CE) 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y supervisión de medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos. No obstante, sí les será de aplicación lo previsto en el artículo 21.3 y los anexos III y IV.

Artículo 4. Carácter de la autorización de comercialización.

1. Ningún medicamento fabricado industrialmente podrá ser puesto en el mercado sin la previa autorización de comercialización otorgada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios o por la Comisión Europea, e inscripción en el registro de medicamentos, de acuerdo con los procedimientos establecidos para cada caso.

Toda modificación, transmisión, suspensión y revocación de la autorización de comercialización de un medicamento deberá ser notificada, o solicitada y autorizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, según proceda, debiendo constar en todos los casos en el registro de medicamentos autorizados que, a estos efectos, tendrá, del mismo modo que la inscripción, carácter constitutivo, salvo en el caso de los medicamentos autorizados por la Comisión Europea.

2. Cuando un medicamento haya obtenido una autorización de comercialización inicial, toda dosificación, forma farmacéutica, vía de administración y presentación adicionales, así como cualesquiera modificaciones y ampliaciones que se introduzcan habrán también de ser notificadas, o solicitadas y autorizadas. Todas estas autorizaciones de comercialización se considerarán pertenecientes a la misma autorización global de comercialización, en particular, a los efectos de la aplicación de los períodos de exclusividad de datos, así como para las modificaciones posteriores de la autorización que afecten a todo un conjunto de medicamentos de un mismo titular conteniendo el mismo principio activo.

Modificado por art. 1.1 de Real Decreto núm. 1091/2010, de 3 septiembre .

CAPÍTULO II **Autorización de medicamentos**

SECCIÓN 1ª. SOLICITUDES

Artículo 5. Requisitos del solicitante de una autorización de comercialización.

El solicitante de la autorización de comercialización de un medicamento ha de estar establecido en la Unión Europea. El solicitante podrá designar un representante legal

con el que se entenderán las actuaciones derivadas de la tramitación de la solicitud de autorización del medicamento o de sus posteriores modificaciones. Asimismo, el solicitante podrá indicar en la solicitud el titular de la autorización de comercialización propuesto para España.

Artículo 6. Solicitud de autorización de comercialización de medicamentos fabricados industrialmente.

1. Las solicitudes de autorización de comercialización de medicamentos se presentarán en cualquiera de los lugares previstos en el artículo 38.4 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común, dirigidas a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Asimismo y conforme a lo previsto en el artículo 38.9 de la mencionada Ley, las solicitudes podrán presentarse por medios telemáticos.

2. El modelo de solicitud habrá de ajustarse al que en cada momento establezca la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, de acuerdo a los modelos normalizados aprobados por la Comisión Europea.

3. La documentación se presentará, al menos, en castellano. No obstante lo anterior, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá establecer que una o varias partes de la documentación científico-técnica puedan presentarse en otro idioma.

4. Las solicitudes de autorización de medicamentos habrán de ir acompañadas del documento acreditativo del pago de la tasa.

5. La solicitud, cuyo modelo podrá ser obtenido a través de la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, deberá comprender al menos los datos y documentos que a continuación se relacionan. El expediente se presentará en formato normalizado de acuerdo con lo establecido en el Anexo I de este Real Decreto:

a) Nombre o razón social y domicilio o sede social del solicitante y, en su caso, del fabricante, DNI/NIE o CIF;

b) nombre del medicamento;

c) composición cualitativa y cuantitativa de todos los componentes del medicamento, incluyendo la de su denominación común internacional (DCI) recomendada por la Organización Mundial de la Salud, y su equivalencia con la denominación oficial española (DOE), cuando la tenga, o la mención de la denominación química pertinente en ausencia de las anteriores. En el caso de sustancias y preparados vegetales se declararán de acuerdo con lo establecido para los mismos;

d) evaluación del riesgo que el medicamento podría representar para el medio ambiente. Este impacto se deberá estudiar y se deberán prever, caso por caso, las disposiciones particulares destinadas a limitarlo;

- e) descripción del modo de fabricación;
 - f) indicaciones terapéuticas, contraindicaciones y reacciones adversas;
 - g) posología, forma farmacéutica, forma y vía de administración y período o plazo de validez previsto;
 - h) indicaciones sobre las medidas de precaución y de seguridad que han de adoptarse al almacenar el medicamento, al administrarlo a los pacientes y al eliminar los productos residuales, junto con la indicación de cualquier riesgo potencial que el medicamento pudiera presentar para el medio ambiente;
 - i) descripción de los métodos de control utilizados por el fabricante;
 - j) resultado de las pruebas:
 - 1º Farmacéuticas (físicoquímicas, biológicas o microbiológicas).
 - 2º Preclínicas (toxicológicas y farmacológicas).
 - 3º Clínicas.
- Los documentos e información relativos a los resultados de las pruebas farmacéuticas, preclínicas y clínicas deberán ir acompañados de resúmenes detallados e informes de expertos, que formarán parte de la correspondiente solicitud y quedarán integrados en el expediente de autorización. Estos informes han de ser elaborados y firmados por personas que posean las cualificaciones técnicas y profesionales necesarias, avaladas en un currículum que se acompañará al informe;
- k) una descripción detallada de los sistemas de farmacovigilancia y, cuando corresponda, del plan de gestión de riesgos que el solicitante vaya a crear;
 - l) una declaración del solicitante según la cual los ensayos clínicos llevados a cabo fuera de la Unión Europea cumplen los principios éticos y normas de buena práctica clínica previstos en el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos;
 - m) ficha técnica o resumen de las características del producto de acuerdo con el anexo II, una maqueta del diseño y contenido del embalaje exterior y del acondicionamiento primario, así como el prospecto de acuerdo con la normativa al respecto, a efectos de garantizar la adecuada comprensión por los ciudadanos;
 - n) documento acreditativo de que el fabricante está autorizado en su país para fabricar medicamentos;
 - ñ) en su caso, una copia de la autorización de comercialización obtenida para el medicamento en otro Estado miembro o en un tercer país junto con la ficha técnica y el prospecto aprobados o propuestos en su caso, junto con la lista de los Estados miembros en los que se esté estudiando una solicitud de autorización. Así como cualquier denegación de una solicitud de autorización, tanto en la Unión Europea como en un país

tercero, y los motivos de tal decisión. Sin perjuicio de lo que se establece en el artículo 62.3 de este Reglamento, debe procederse a la actualización de esta información siempre que lleguen a conocimiento del solicitante o titular de la autorización hechos que afecten o alteren la información aportada u obrante en la solicitud;

o) documento acreditativo de que el solicitante dispone de una persona cualificada responsable de la farmacovigilancia, así como de la infraestructura necesaria en España para informar sobre toda reacción adversa que se sospeche o que se produzca en España, o en un tercer país.

Artículo 7. Requisitos específicos de la autorización de medicamentos genéricos.

1. Respecto a los medicamentos genéricos definidos en el artículo 2.35, las diferentes sales, ésteres, éteres, isómeros, mezclas de isómeros, complejos o derivados de un principio activo se considerarán un mismo principio activo, a menos que tengan propiedades considerablemente diferentes en cuanto a seguridad y/o eficacia, en cuyo caso el solicitante deberá facilitar datos suplementarios para demostrar la seguridad y/o eficacia de la diversidad de sales, ésteres o derivados de un principio activo autorizado. Las diferentes formas farmacéuticas orales de liberación inmediata se considerarán una misma forma farmacéutica. El solicitante podrá estar exento de presentar los estudios de biodisponibilidad si puede demostrar que el medicamento genérico satisface los criterios pertinentes definidos en las correspondientes directrices detalladas.

2. Sin perjuicio del derecho relativo a la protección de la propiedad industrial y comercial, el solicitante no tendrá obligación de facilitar los resultados de los ensayos preclínicos y clínicos si puede demostrar que el medicamento es genérico de un medicamento de referencia que está o ha sido autorizado con arreglo a la presente disposición, desde hace ocho años como mínimo por un Estado miembro o en la Unión Europea por procedimiento centralizado. A estos efectos, se entiende por medicamento de referencia aquel autorizado en base a un expediente completo.

3. Los medicamentos genéricos de un medicamento de referencia, autorizado con arreglo a la presente disposición, no se comercializarán hasta transcurridos diez años desde la fecha de la autorización inicial del medicamento de referencia.

Este período de diez años se ampliará hasta un máximo de once años si, durante los primeros ocho años del período de diez años, el titular de la autorización de comercialización del medicamento de referencia obtiene una autorización para una o varias indicaciones terapéuticas nuevas y, durante la evaluación científica previa a su autorización, se establece que dichas indicaciones aportarán un beneficio clínico significativo en comparación con las terapias existentes.

4. Cuando el medicamento de referencia no esté autorizado en España el solicitante deberá indicar en la solicitud el nombre del Estado miembro en que esté o haya sido autorizado y la fecha de autorización. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, solicitará a la autoridad competente del otro Estado miembro una confirmación, en el plazo de un mes, de que el medicamento de referencia está o ha sido

autorizado, junto con la composición completa del medicamento de referencia y, en caso necesario, cualquier otra documentación que considere pertinente.

5. Los medicamentos genéricos deberán designarse con la denominación oficial española del principio activo y, en su defecto, con la denominación común usual o científica de dicha sustancia, acompañada, en su caso, del nombre o marca del titular o fabricante; asimismo, podrán denominarse con una marca siempre que no pueda confundirse con una denominación oficial española o una denominación común internacional ni inducir a error sobre las propiedades terapéuticas o la naturaleza del medicamento.

Los medicamentos genéricos se identificarán por llevar a continuación de su nombre las siglas EFG.

Artículo 8. Requisitos específicos de la autorización de medicamentos con solicitud combinada con datos suplementarios.

Cuando el medicamento no se ajuste a los requisitos de medicamento genérico del apartado 1 del artículo anterior, cuando la bioequivalencia no pueda ser demostrada por medio de estudios de biodisponibilidad o cuando haya diferencias en los principios activos, las indicaciones terapéuticas, la dosificación, la forma farmacéutica o la vía de administración con respecto a las del medicamento de referencia, deberán facilitarse los resultados de los ensayos preclínicos y/o clínicos adecuados suplementarios.

Artículo 9. Requisitos específicos de la autorización de medicamentos biológicos similares a otro de referencia.

1. Las solicitudes de autorización deberán incluir los resultados de los ensayos preclínicos y clínicos adecuados cuando un medicamento biológico que sea similar a un producto biológico de referencia no cumpla las condiciones de la definición de medicamentos genéricos, debido a diferencias relacionadas con las materias primas o diferencias en el proceso de fabricación del medicamento biológico y del medicamento biológico de referencia.

2. La documentación deberá ajustarse a los criterios establecidos en el documento técnico común (DTC) acordado en la Unión Europea y recogido en el Anexo I así como a lo dispuesto en las directrices detalladas específicas para cada materia.

Artículo 10. Requisitos específicos de la autorización de medicamentos basados en principios activos suficientemente comprobados.

1. El solicitante no tendrá obligación de facilitar los resultados de ensayos preclínicos y clínicos propios si puede demostrar que el principio activo del medicamento ha tenido un uso médico bien establecido al menos durante diez años dentro de la Unión Europea

y presenta una eficacia reconocida, así como un nivel aceptable de seguridad en virtud de las condiciones previstas en el anexo I.

2. En este caso, los resultados de los ensayos se sustituirán por una documentación bibliográfico-científica que aporte evidencia científica adecuada.

3. Lo establecido en este artículo no será de aplicación a productos que deban cumplir las condiciones señaladas en los artículos 7, 8 y 9.

Artículo 11. Solicitudes de nuevas asociaciones de principios activos autorizados.

Las solicitudes de medicamentos que contengan asociación de principios activos presentes en la composición de medicamentos autorizados, pero que no hayan sido combinadas todavía con fines terapéuticos, deberán aportar los resultados de los ensayos preclínicos y/o clínicos relativos a la nueva asociación, sin necesidad de facilitar la documentación relativa a cada principio activo individual.

Artículo 12. Solicitudes de autorización de medicamentos con consentimiento expreso del titular de una autorización previa o de un expediente en trámite de registro.

1. Tras la concesión de una autorización de comercialización, el titular de la misma podrá consentir que otro solicitante haga uso de la documentación farmacéutica, preclínica y clínica que obre en el expediente de su medicamento, para el estudio de una solicitud posterior de un medicamento que tenga la misma composición cualitativa y cuantitativa en sustancias activas y la misma forma farmacéutica. Esta situación deberá certificarse por ambas partes en la documentación que acompañe a la solicitud, significando la exactitud de ambos expedientes en todos los aspectos farmacéuticos, preclínicos y clínicos, excepto en los aspectos de identificación y diseño del etiquetado del medicamento.

2. El solicitante de un expediente en trámite podrá así mismo, consentir a otro solicitante la presentación de otra solicitud basada en idéntica documentación farmacéutica, preclínica y clínica, acompañando en el segundo expediente certificación por ambas partes de esta autorización y de la exactitud de ambas documentaciones en todos los aspectos farmacéuticos, preclínicos y clínicos, excepto en los aspectos de identificación y diseño del etiquetado del medicamento.

Artículo 13. Período de exclusividad para nuevas indicaciones de principios activos suficientemente conocidos.

Cuando se autorice una nueva indicación para un principio activo suficientemente conocido, se concederá un período de un año de exclusividad de datos, no acumulativo a otros períodos de protección de datos, siempre y cuando se hayan llevado a cabo estudios clínicos y/o preclínicos significativos en relación con la nueva indicación.

SECCIÓN 2ª. PROCEDIMIENTO DE AUTORIZACIÓN

Artículo 14. Objetivos del procedimiento de autorización.

1. El procedimiento de autorización tiene por objeto comprobar que el medicamento:
 - a) Alcanza los requisitos de calidad establecidos.
 - b) Es seguro, no produciendo en condiciones normales de utilización efectos tóxicos o indeseables desproporcionados al beneficio que procura.
 - c) Es eficaz en las indicaciones terapéuticas aprobadas.
 - d) Está correctamente identificado y va acompañado de la información precisa para su utilización.
2. La evaluación de los efectos terapéuticos positivos del medicamento se apreciarán en relación con cualquier riesgo relacionado con la calidad, la seguridad y la eficacia del medicamento para la salud del paciente o la salud pública, entendido como relación beneficio-riesgo.
3. Lo establecido en este artículo será asimismo de aplicación a las modificaciones que se produzcan en la autorización y seguirá siendo aplicable, en tanto el producto esté en el mercado, de acuerdo a las nuevas evidencias que con respecto a su seguridad y efectividad se vayan obteniendo.
4. En cualquier momento la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, podrá comprobar que se cumplen los requisitos del apartado 1 anterior.

Artículo 15. Garantías de confidencialidad.

La documentación de la solicitud de autorización y los informes de experto tendrán carácter confidencial.

Artículo 16. Admisión a trámite y validación de la solicitud.

1. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, en el plazo de diez días naturales desde la presentación de la solicitud, verificará que ésta reúne los requisitos previstos, y notificará al solicitante su admisión a trámite con indicación del procedimiento aplicable y la identificación del expediente, así como del plazo para la notificación de la resolución.
2. En el caso de que la solicitud no reúna los requisitos establecidos, se requerirá al solicitante que subsane las deficiencias en el plazo máximo de diez días naturales, con

indicación de que si así no lo hiciera se archivará su solicitud, previa resolución que se dictará en los términos establecidos en el artículo 42 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre.

3. El plazo máximo para la notificación de la resolución del procedimiento de autorización de medicamentos será de 210 días naturales, que comenzarán a computarse a partir del día siguiente a la fecha de presentación de una solicitud válida.

4. En caso de que el medicamento objeto de la solicitud haya sido previamente autorizado en otro Estado miembro, el mismo titular no podrá presentar solicitud ante la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, ni será admitida a trámite, salvo si la solicitud se presenta de acuerdo con el procedimiento de reconocimiento mutuo establecido en el artículo 72, o si se trata de una extensión de línea de un medicamento autorizado en España a través del procedimiento nacional.

5. En caso de que el medicamento objeto de la solicitud esté siendo evaluado en otro Estado miembro deberá ser comunicado por el solicitante a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. La Agencia informará al interesado que deberá tramitar su solicitud por procedimiento de reconocimiento mutuo o bien por procedimiento descentralizado, de acuerdo con lo establecido en los artículos 72 y 73, archivando su solicitud si procede.

Artículo 17. Evaluación de la documentación farmacéutica, preclínica y clínica y emisión del correspondiente informe.

1. Admitida a trámite la solicitud, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios realizará la evaluación del expediente y emitirá informe de evaluación. A tal efecto, podrá requerir documentación complementaria o aclaraciones al solicitante sobre cualquier extremo objeto de la solicitud, estableciendo un plazo de tres meses, que excepcionalmente podrá ampliarse a seis, para la presentación de dicha documentación. Cuando la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios haga uso de esta facultad, el plazo previsto en el apartado tercero del artículo anterior quedará suspendido hasta que se proporcionen los datos complementarios requeridos.

2. El informe de evaluación será motivado y contemplará los aspectos farmacéuticos, preclínicos y clínicos del medicamento.

3. En el proceso de evaluación, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá someter el medicamento, sus materias primas, productos intermedios y otros componentes a examen de sus Laboratorios Oficiales de Control; asimismo, podrá solicitar la colaboración de otro laboratorio nacional acreditado a tal efecto por la propia Agencia, a un laboratorio oficial de control comunitario o de un tercer país.

Artículo 18. Dictamen del Comité de Evaluación de Medicamentos de Uso Humano.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá solicitar al Comité de Evaluación de Medicamentos de Uso Humano su dictamen sobre las solicitudes de nuevas autorizaciones de medicamentos, y solicitudes de modificaciones mayores de autorizaciones de comercialización de acuerdo con lo establecido en artículo 63, para lo cual remitirá a dicho Comité el informe de evaluación y en su caso, propuesta de la ficha técnica y el prospecto.

En todo caso, los dictámenes del Comité de Evaluación de Medicamentos de Uso Humano no tendrán carácter vinculante.

Artículo 19. Causas y procedimiento de denegación.

1. La solicitud de autorización de un medicamento podrá ser denegada por las siguientes razones, cuando:

- a) La relación beneficio-riesgo no sea favorable;
- b) no se justifique suficientemente la eficacia terapéutica;
- c) el medicamento no tenga la composición cualitativa y cuantitativa declarada o carezca de la calidad adecuada;
- d) los datos e informaciones contenidos en la documentación de la solicitud de autorización sean erróneos o incumplan la normativa de aplicación en la materia.

2. En caso de que el resultado de la evaluación sea desfavorable por alguna de las causas previstas en el apartado anterior, o existan diferencias sustanciales de la información del medicamento con respecto a la propuesta realizada por el solicitante, la Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios lo pondrá de manifiesto al interesado a fin de que, en un plazo de quince días, pueda efectuar las alegaciones y presentar la documentación que considere oportuna.

3. Efectuadas alegaciones por parte del solicitante, la Agencia modificará el informe de evaluación y si procede, de acuerdo con el artículo anterior, será remitido al Comité de Evaluación de Medicamentos de Uso Humano, a fin de la emisión del oportuno dictamen.

Artículo 20. Resolución.

1. Finalizada la instrucción del procedimiento se dictará resolución motivada que se notificará al interesado con expresión de los recursos que procedan de acuerdo con lo previsto en la normativa vigente.

2. Cuando los resultados de la evaluación sean favorables, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios emitirá resolución autorizando la

comercialización, sin perjuicio de las obligaciones derivadas de las normas sobre financiación pública.

3. La resolución de autorización de un medicamento contendrá las condiciones de autorización y formarán parte de la misma los datos administrativos, la ficha técnica, el etiquetado y el prospecto.

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

- a) Nombre del medicamento.
- b) Número de registro.
- c) Grupo terapéutico.
- d) Forma farmacéutica.
- e) Vía de administración.
- f) Presentaciones autorizadas con sus respectivos Códigos Nacionales.
- g) Condiciones de conservación y caducidad.
- h) Condiciones de prescripción y dispensación.
- i) Nombre y dirección del titular de la autorización.
- j) Nombre y dirección del representante del titular de la autorización de comercialización, en su caso.
- k) Nombre y dirección del fabricante, tanto del principio activo como del medicamento en caso de que difieran.
- l) Composición cualitativa y cuantitativa completa.

Artículo 21. Inscripción en el registro de medicamentos.

1. La autorización del medicamento se inscribirá de oficio en el Registro de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

2. Cada número de registro se referirá a una composición, una forma farmacéutica, una dosis por unidad de administración incluyendo todas las presentaciones para la venta. Cada una de las presentaciones será identificada por su correspondiente Código Nacional.

En el caso de un medicamento que deba administrarse con un dispositivo aplicador exclusivo que permita ser utilizado repetidas veces, podrá admitirse en el mismo

registro una presentación con un dispositivo aplicador y otra sin él, asignando un Código Nacional a cada una de las presentaciones.

También podrán admitirse bajo el mismo número de registro otros supuestos cuando así lo determine la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

3. En el caso de los medicamentos relacionados en el Anexo del Reglamento (CE) 726/2004, la puesta en el mercado deberá ser comunicada a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios a efectos de su inclusión en el registro de medicamentos autorizados.

Artículo 22. Transparencia y publicidad.

1. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios asegurará el acceso público a sus decisiones sobre la autorización o denegación de comercialización de un medicamento, sus modificaciones, suspensiones y revocaciones, cuando todas ellas sean firmes en vía administrativa, así como la ficha técnica, de conformidad con lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

2. Será, asimismo, de acceso público el informe de evaluación motivado, previa supresión de cualquier información comercial de carácter confidencial, de acuerdo con las directrices que se adopten por la Comisión Europea.

Artículo 23. Responsabilidad del titular y del fabricante.

1. El titular de la autorización de comercialización de cada medicamento será el responsable del cumplimiento de las obligaciones derivadas de la autorización y deberá contar con los medios materiales y personales necesarios para cumplir las obligaciones derivadas de la misma.

2. La autorización de un medicamento se concederá sin perjuicio de la responsabilidad civil o penal del fabricante o fabricantes y así mismo, del fabricante o fabricantes implicados en el proceso de fabricación del producto o de su materia prima, y en su caso del titular de la autorización de comercialización.

Artículo 24. Condiciones de prescripción y dispensación de los medicamentos.

1. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios clasificará el medicamento como:

- a) Medicamento sujeto a prescripción médica.
- b) Medicamento no sujeto a prescripción médica.

Dentro de los medicamentos, cuya dispensación requiera prescripción médica, existirán las siguientes subcategorías:

1º Medicamentos sujetos a prescripción médica de dispensación renovable o no renovable.

2º Medicamentos sujetos a prescripción médica especial.

3º Medicamentos de prescripción médica restringida, de utilización reservada a determinados medios especializados.

2. Los medicamentos se someterán a prescripción médica especial cuando:

a) Contengan, en dosis no exentas, una sustancia clasificada como estupefaciente o psicótropo de acuerdo a los convenios internacionales sobre la materia.

b) Puedan ser objeto, en caso de utilización anormal, de riesgo considerable de abuso medicamentoso, puedan provocar toxicodependencia o ser desviados para usos ilegales.

c) Contengan alguna sustancia que, por su novedad o propiedades, se considere necesaria su inclusión en este grupo como medida de precaución.

3. Los medicamentos se someterán a prescripción médica restringida cuando:

a) A causa de sus características farmacológicas o por su novedad, o por motivos de salud pública, se reserven para tratamientos que sólo puedan utilizarse o seguirse en medio hospitalario o centros asistenciales autorizados (Medicamentos de Uso Hospitalario).

b) Se utilicen en el tratamiento de enfermedades que deban ser diagnosticadas en medio hospitalario, o en establecimientos que dispongan de medios de diagnóstico adecuados o por determinados médicos especialistas, aunque la administración y seguimiento pueda realizarse fuera del hospital (Medicamentos de Diagnóstico Hospitalario de prescripción por determinados médicos especialistas).

c) Estén destinados a pacientes ambulatorios, pero cuya utilización pueda producir reacciones adversas muy graves, lo que requerirá, en su caso, prescripción por determinados médicos especialistas y una vigilancia especial durante el tratamiento (Medicamentos de Especial Control Médico).

4. No obstante lo dispuesto en los apartados anteriores, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, podrá establecer excepciones a los mismos teniendo en cuenta lo siguiente:

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

b) otras condiciones de utilización que garantice el uso adecuado del medicamento.

5. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá modificar de oficio la clasificación otorgada a un medicamento, de acuerdo con los criterios expuestos en este artículo, cuando de la reevaluación del expediente se desprendan nuevos datos que lo justifiquen.

6. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá calificar como medicamentos no sujetos a prescripción médica a aquellos que vayan destinados a procesos o condiciones que no necesiten un diagnóstico preciso y cuyos datos de evaluación toxicológica, clínica o de su utilización y vía de administración no exijan prescripción médica.

7. Cuando, con base en ensayos clínicos o estudios preclínicos significativos, la autorización de medicamento sujeto a prescripción médica se haya modificado por la de medicamento no sujeto a prescripción médica o viceversa, se concederá un período de un año de exclusividad de datos para los mismos desde la autorización de la modificación.

8. El Ministerio de Sanidad y Consumo establecerá las condiciones y requisitos específicos para la aplicación de cada una de estas categorías de prescripción y dispensación.

Artículo 25. Medicamentos objeto de publicidad destinada al público.

Podrán ser objeto de publicidad destinada al público los medicamentos que cumplan todos los requisitos que se relacionan a continuación:

- a) Que no se financien con fondos públicos.
- b) Que por su composición y objetivo estén concebidos y destinados para ser utilizados sin la intervención de un médico que realice el diagnóstico, la prescripción o el seguimiento del tratamiento.
- c) Que no contengan en su composición sustancias psicotrópicas ni estupefacientes.

Modificado por art. 5.1 de Real Decreto núm. 109/2010, de 5 febrero .

Artículo 26. Autorizaciones sometidas a condiciones especiales.

1. En circunstancias excepcionales, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá autorizar un medicamento basado en una solicitud cuyos datos preclínicos o clínicos estén incompletos, cuando el solicitante pueda justificar por razones objetivas y verificables que no puede suministrar datos completos sobre la eficacia y seguridad en las condiciones normales de uso del producto, por alguna de las razones siguientes:

a) Los casos para los que está indicado el medicamento se presentan tan raramente que el solicitante no puede razonablemente estar obligado a proporcionar las evidencias detalladas;

b) el estado actual de desarrollo de la ciencia no permite proporcionar información completa;

c) los principios de deontología médica comúnmente admitidos prohíben recoger esta información.

2. En estas circunstancias, la autorización concedida por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios será revisable anualmente y supeditada a la obligación por parte del solicitante de cumplir las siguientes condiciones según proceda:

a) Realizar, dentro del plazo establecido por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, un programa de estudios determinado cuyos resultados constituirán la base de una nueva evaluación de la relación beneficio/riesgo.

b) Calificar el medicamento como sujeto a prescripción médica y, en caso necesario, autorizar únicamente su administración si se efectúa bajo estricto control médico, a ser posible en un centro hospitalario.

c) Incluir la información disponible en la ficha técnica explicando las limitaciones de los datos, así como en el prospecto y en cualquier otra información médica, destacando que, en relación con determinados aspectos, no existen aún datos concluyentes sobre el medicamento en cuestión.

Artículo 27. Plazo de validez y renovación de la autorización.

1. La autorización de un medicamento tendrá una validez de cinco años. Ésta podrá renovarse transcurrido dicho plazo previa reevaluación de la relación beneficio/riesgo. Una vez renovada la autorización, tendrá carácter indefinido, salvo que razones de farmacovigilancia justifiquen su sometimiento a un nuevo procedimiento de renovación.

2. El procedimiento de renovación se iniciará a solicitud del titular de la autorización del medicamento. La solicitud se presentará ante la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, al menos seis meses antes de que expire su validez.

3. La solicitud de renovación se presentará en cualquiera de los lugares previstos en el artículo 38.4 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, y de acuerdo con el formato de solicitud publicado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

4. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios notificará la resolución antes de la expiración de la validez de la autorización. En caso de que la resolución sea negativa se seguirá lo dispuesto en el artículo 68.

5. La autorización quedará extinguida si no se presenta solicitud de renovación de la autorización, en el plazo establecido, salvo que la Agencia Española de Medicamentos y

Productos Sanitarios mediante resolución acuerde mantener la vigencia de la autorización.

Artículo 28. Comercialización efectiva.

1. El titular de la autorización comunicará de forma expresa a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios la fecha de comercialización efectiva de cada medicamento. Dicha comunicación se realizará por cada una de las autorizaciones de comercialización, como mínimo quince días antes de efectuarse esa comercialización.
2. El titular de la autorización efectuará anualmente una declaración de intención de comercialización del medicamento de forma expresa. Esta comunicación se efectuará ante la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios durante el mes de octubre del año anterior, acompañando justificación del pago de la correspondiente tasa. En el caso de no presentar esta declaración, se entenderá que se solicita la suspensión de la autorización de comercialización de acuerdo con el artículo 69.1, iniciándose el correspondiente procedimiento.
3. Cada autorización de comercialización de un medicamento perderá su validez si, en un plazo de tres años, el titular no procede a la comercialización efectiva del mismo. El período de los tres años empezará a contarse a partir del día siguiente de la fecha de la notificación de la resolución de autorización emitida por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
4. La autorización de comercialización de un medicamento perderá también su validez, si una vez autorizado y comercializado deja de encontrarse de forma efectiva en el mercado durante tres años consecutivos.
5. Cuando un titular de una autorización de comercialización manifieste a la Agencia su intención de no continuar la comercialización de un medicamento, la Agencia podrá hacer pública esta situación, instando a otros laboratorios que puedan estar interesados a solicitar una autorización de comercialización de ese medicamento, con base en los artículos 7, 8, 10 y 12, según proceda.
6. No obstante, cuando concurren razones de salud o de interés sanitario, como en el supuesto de originarse laguna terapéutica, ya sea en el mercado en general o en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios mantendrá la validez de la autorización y exigirá la comercialización efectiva del medicamento.
7. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios procederá a anotar las anteriores circunstancias en el Registro de Medicamentos.

CAPÍTULO III
Etiquetado y prospecto

SECCIÓN 1ª. DISPOSICIONES GENERALES DEL ETIQUETADO Y PROSPECTO

Artículo 29. Objetivos del etiquetado y prospecto: Garantías de identificación e información para el uso racional del medicamento.

1. El etiquetado y el prospecto del medicamento habrán de ser conformes a la información de su ficha técnica.
2. El etiquetado y el prospecto garantizarán la inequívoca identificación del medicamento, proporcionando la información necesaria para su correcta administración y uso por los pacientes o usuarios y, en su caso, por los profesionales sanitarios.
3. El etiquetado y el prospecto, en su diseño y contenido, facilitarán la adecuada comprensión y conocimiento del medicamento por el ciudadano. El prospecto deberá ser legible, claro, asegurando su comprensión por el paciente y reduciendo al mínimo los términos de naturaleza técnica.

Artículo 30. Autorización de la información contenida en el etiquetado y prospecto.

1. Los textos y demás características del etiquetado y del prospecto forman parte de la solicitud de autorización del medicamento y cuando proceda su modificación, ésta se realizará de acuerdo con el procedimiento establecido para cada tipo de modificación.
2. Los textos se presentarán, al menos, en castellano. Además, también se podrán redactar en otros idiomas, siempre que en todos ellos figure la misma información. En estos casos, con la solicitud se acompañará la documentación acreditativa de la fidelidad de la traducción.
3. En el caso de los medicamentos huérfanos, las informaciones previstas en el etiquetado podrán redactarse, previa solicitud debidamente motivada, en una lengua oficial de la Unión Europea, en aquellos casos que determine la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
4. Asimismo, cuando el destino del medicamento no sea la entrega directa al paciente, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá dispensar de la obligación de hacer figurar determinadas informaciones en el etiquetado y el prospecto, así como de redactar el prospecto en castellano.
5. Sin perjuicio de lo anterior, en los casos de los apartados 3 y 4, el titular de la autorización de comercialización pondrá a disposición de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios la información del etiquetado y/o del prospecto en castellano, de manera que pueda hacerse disponible a los ciudadanos y profesionales interesados.

Modificado por art. 1.2 de Real Decreto núm. 1091/2010, de 3 septiembre .

SECCIÓN 2ª. GARANTÍAS DE IDENTIFICACIÓN DEL MEDICAMENTO: ETIQUETADO

Artículo 31. Requisitos generales.

1. El etiquetado del medicamento deberá incluir la información detallada en el anexo III.
2. Los datos que han de mencionarse obligatoriamente en el etiquetado de los medicamentos estarán expresados en caracteres fácilmente legibles, claramente comprensibles e indelebles. Estos datos no inducirán a error sobre la naturaleza del producto ni sobre las propiedades terapéuticas del mismo.

Artículo 32. Garantías de autenticidad y trazabilidad del etiquetado.

El embalaje exterior o en su defecto el acondicionamiento primario incorporará los elementos que permitan la autenticación del producto, así como la información necesaria para determinar la trazabilidad del medicamento desde su fabricación hasta su dispensación al ciudadano, incluyendo para ello la identificación que se establezca reglamentariamente.

Artículo 33. Incorporación de símbolos y motivos gráficos.

1. Será obligatorio incluir en el etiquetado los símbolos recogidos en el anexo IV.
2. Se podrá autorizar la inclusión de otros motivos gráficos que, siendo conformes a la ficha técnica, y no teniendo carácter publicitario, sean adecuados para facilitar la interpretación por los pacientes y usuarios de determinadas menciones del anexo III.

Artículo 34. Obligación de declarar determinados excipientes.

En el etiquetado, en la declaración de la composición del medicamento, se incluirán los excipientes de declaración obligatoria cuyo conocimiento resulte necesario para una correcta administración y uso del medicamento.

Los excipientes de declaración obligatoria se irán actualizando conforme a los avances científicos y técnicos y de acuerdo con lo que se establezca en la Unión Europea.

Artículo 35. Garantía de correcta identificación: nombre del medicamento.

1. El nombre con el que se comercialice el medicamento definido en el artículo 2.8, habrá de reunir los requisitos establecidos legalmente y en ningún caso podrá inducir a error sobre las propiedades terapéuticas o la naturaleza del medicamento.

La denominación podrá ser un nombre de fantasía que no pueda confundirse con la denominación común, definida en el artículo 2.9 o bien la denominación común o científica del principio activo, acompañada de una marca comercial o del nombre del titular o fabricante de la autorización de comercialización.

2. Se evitarán aquellas denominaciones que puedan inducir a error en la prescripción o dispensación a causa de denominaciones ya existentes en el mercado farmacéutico, del empleo de otras denominaciones anteriores o de los hábitos de prescripción.

3. En general, y de acuerdo con lo establecido en los dos apartados anteriores, no serán admisibles las denominaciones de medicamentos cuando:

a) Su prescripción o dispensación pueda dar lugar a confusión fonética u ortográfica con el de otro medicamento o con productos sanitarios, cosméticos o alimentarios.

b) Haya sido utilizada en un medicamento cuya autorización haya sido revocada y no hubieran transcurrido cinco años desde su revocación, excepto que tengan la misma composición en principios activos.

c) Tenga parecido ortográfico con una Denominación Oficial Española, con una Denominación Común Internacional recomendada o propuesta por la Organización Mundial de la Salud, o con una denominación común usual o científica.

d) Se trate de medicamentos objeto de publicidad dirigida al público, cuya denominación no podrá ser igual o inducir a confusión con la de otro medicamento sujeto a prescripción médica o financiado con fondos públicos.

Ap. 3 d) modificado por art. 5.2 de Real Decreto núm. 109/2010, de 5 febrero .

SECCIÓN 3ª. GARANTÍAS DE INFORMACIÓN DEL MEDICAMENTO: PROSPECTO

Artículo 36. Requisitos generales del prospecto.

1. El prospecto es la información escrita que acompaña al medicamento, dirigida al paciente o al usuario. En él se identifica al titular de la autorización y en su caso, el nombre del representante del titular de la autorización de comercialización y al responsable de la fabricación del medicamento, se declara su composición y se dan instrucciones para su administración, empleo y conservación, así como sus efectos adversos, interacciones, contraindicaciones y demás datos que se determinan en el anexo V, con el fin de proponer su más correcto uso y la observancia del tratamiento prescrito, así como las medidas a adoptar en caso de intoxicación.

2. El prospecto deberá estar redactado y concebido en términos claros y comprensibles para permitir que los pacientes y usuarios actúen de forma adecuada, cuando sea necesario con ayuda de los profesionales sanitarios.
3. El prospecto deberá reflejar los resultados de las consultas con los grupos de pacientes o de usuarios para garantizar su legibilidad, claridad y facilidad de comprensión para favorecer el uso correcto del medicamento.
4. Como norma general, el prospecto sólo contendrá la información concerniente al medicamento al que se refiera. No obstante, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá autorizar, en determinadas circunstancias, que se incluya información relativa a distintas dosis y formas farmacéuticas disponibles de un mismo medicamento.
5. Es obligatoria la inserción del prospecto en todos los medicamentos, salvo si toda la información exigida se incluye en el embalaje exterior o, en su defecto, en el acondicionamiento primario.
6. El titular de la autorización de comercialización garantizará que, previa solicitud de las organizaciones de pacientes, el prospecto esté disponible en formatos apropiados para las personas invidentes o con visión parcial.

Artículo 37. Omisión de indicaciones terapéuticas.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá decidir que ciertas indicaciones terapéuticas no figuren en el prospecto o en la ficha técnica, en particular cuando el solicitante de un medicamento genérico comunique que estas indicaciones estuvieran cubiertas por el derecho de patentes o de protección de datos en el momento en que el medicamento genérico se autorice.

Artículo 38. Motivos gráficos.

Se podrá autorizar la inclusión en el prospecto de dibujos, y otros motivos gráficos, que complementen la información escrita del prospecto así como otras informaciones, siempre que, siendo conformes con la ficha técnica, se justifiquen por razones de educación sanitaria o favorezcan una mayor comprensión para el consumidor o usuario al que se dirijan, y no respondan a criterios de promoción o publicidad del medicamento.

SECCIÓN 4ª. DISPOSICIONES PARTICULARES PARA DETERMINADOS FORMATOS DE MEDICAMENTOS

Artículo 39. Material de acondicionamiento de los envases clínicos.

1. En el embalaje exterior habrán de figurar los datos establecidos en la parte primera del anexo III, con las siguientes excepciones:

- a) Supresión del cupón precinto del Sistema Nacional de Salud.
- b) Supresión del recuadro o espacio en blanco que permita indicar la posología recetada, duración del tratamiento y frecuencia de tomas.
- c) Inclusión de forma destacada de la leyenda: «Envase clínico, prohibida su venta al detalle».

2. En el acondicionamiento primario constarán los datos reflejados en la parte segunda del anexo III.

3. El número de prospectos que se incluyan en el embalaje serán los suficientes, dependiendo del número de unidades del envase clínico, para garantizar la información de los posibles pacientes o usuarios, y contendrán la información que se establece en el anexo V.

Artículo 40. Material de acondicionamiento de las muestras gratuitas.

El material de acondicionamiento de las muestras gratuitas, cualquiera que sea éste, habrá de reunir las mismas características y condiciones que las autorizadas para los envases de venta al público, con las siguientes excepciones:

- a) Se suprimirá o anulará el cupón precinto del Sistema Nacional de Salud.
- b) En el embalaje exterior se indicará de manera indeleble y bien visible la leyenda: «Muestra gratuita, prohibida su venta».

CAPÍTULO IV

Disposiciones particulares para determinadas clases de medicamentos

SECCIÓN 1ª. MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS

Artículo 41. Autorización previa de lotes de fabricación de medicamentos hemoderivados.

1. Por motivos de salud pública, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, de acuerdo con el artículo 45.3 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, someterá a autorización previa cada lote de fabricación del producto terminado y condicionará la comercialización a su conformidad.

2. Se exceptúan de lo anterior los derivados del plasma que intervengan como excipiente o como reactivo en la producción de otro medicamento o producto sanitario,

los productos en fase de ensayos clínicos y los medicamentos señalados en el apartado 2 del artículo 24 de la Ley 29/2006, de 26 de julio.

3. La autorización previa del lote de fabricación, implicará la revisión de los protocolos de producción y control que acompañarán a la solicitud y, en su caso, la realización de los ensayos analíticos que se consideren oportunos.

4. Cuando se acredite documentalmente ante la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios que el lote ha sido certificado por la autoridad competente de otro Estado miembro, se otorgará la mencionada autorización sin realizar nuevos análisis.

5. Cuando no se precise realizar análisis, se entenderá autorizado el lote de fabricación si en el plazo de cinco días hábiles desde la recepción de la solicitud de autorización en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ésta no requiere al solicitante que subsane o mejore la solicitud. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios determinará el medio telemático para efectuar dicha solicitud.

6. En caso que la solicitud implique la realización de análisis del lote por no contar con la certificación señalada anteriormente, dicha solicitud se resolverá en el plazo máximo de 60 días desde su presentación.

Artículo 42. Comercio exterior de los medicamentos hemoderivados.

1. La entrada y salida de medicamentos hemoderivados, de sus materias primas y de sus intermedios, del territorio español está sometido a autorización previa por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

2. En el supuesto de salida de medicamentos hemoderivados, se requerirá informe previo favorable de la Dirección General de Salud Pública, del Ministerio de Sanidad y Consumo.

SECCIÓN 2ª. VACUNAS Y ALÉRGENOS

Artículo 43. Autorización previa de lotes de fabricación de vacunas y alérgenos.

1. Por motivos de salud pública, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, de acuerdo con el artículo 45.3 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, someterá a autorización previa cada lote de fabricación de producto terminado y condicionará la comercialización a su conformidad, de las siguientes vacunas:

a) Las vacunas víricas.

b) Las vacunas frente al tétanos, difteria y tosferina tanto monovalentes como polivalentes.

c) La vacuna antitífica atenuada.

2. La referida autorización previa implicará la revisión de los protocolos de producción y control y, en su caso, la realización de los ensayos analíticos que se consideren oportunos.

3. Cuando se acredite documentalmente ante la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios que el lote ha sido certificado por la autoridad competente de otro Estado miembro de la Unión europea, se otorgará la mencionada autorización sin realizar nuevos análisis. Transcurrido el plazo del apartado 4 del presente artículo sin pronunciamiento negativo, y teniendo en cuenta la especial necesidad de estos productos estratégicos, se entenderá conforme el lote para su comercialización.

4. En el plazo máximo de 60 días naturales desde la recepción de la solicitud se resolverá el expediente.

5. En el caso de la vacuna de la gripe los plazos contemplados en los apartados 3 y 4 serán de 30 días naturales.

Artículo 44. Vacunas individualizadas.

Para las vacunas de uso individual se podrán establecer limitaciones del alcance de lo indicado en el Anexo I de acuerdo con las características de estos productos.

Artículo 45. Recomendaciones de uso.

En aquellas vacunas que se autoricen por procedimientos centralizado, descentralizado y reconocimiento mutuo, y conste en su ficha técnica que se utilizarán de acuerdo con las recomendaciones oficiales, dichas recomendaciones oficiales de uso deberán acompañarse a la ficha técnica durante las acciones de promoción de la vacuna.

SECCIÓN 3ª. MEDICAMENTOS RADIOFÁRMACOS

Artículo 46. Autorización de medicamentos radiofármacos.

Los generadores de radionucleidos, equipos, radionucleidos precursores y radiofármacos fabricados industrialmente tienen la consideración de medicamentos y están sometidos a autorización y registro por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Artículo 47. Exenciones.

1. No será exigida la autorización para los casos siguientes:

a) La preparación extemporánea de un medicamento radiofármaco, entendida como preparación de un radiofármaco en el momento de su uso, en una unidad de radiofarmacia autorizada, bajo la supervisión y control de un facultativo especialista en radiofarmacia, para su aplicación en un centro o institución legalmente facultados para ello, si se realiza exclusivamente a partir de generadores de radionucleidos, radionucleidos precursores y equipos debidamente autorizados y con arreglo a las instrucciones del fabricante.

b) La preparación en el momento de su uso de muestras autólogas donde participen radionucleidos, así como la extracción de dosis individuales de radiofármacos listos para su uso, en una unidad de radiofarmacia autorizada, bajo la supervisión y control de un facultativo especialista en radiofarmacia, para su aplicación en un centro o institución legalmente facultados para ello, si se realiza exclusivamente a partir de generadores de radionucleidos, radionucleidos precursores, radiofármacos fabricados industrialmente y equipos debidamente autorizados y con arreglo a las instrucciones del fabricante.

c) Los radiofármacos utilizados para tomografía por emisión de positrones (radiofármacos PET) preparados en una unidad de radiofarmacia autorizada bajo la supervisión y control de un facultativo especialista en radiofarmacia, siempre que cumplan los siguientes requisitos:

1º Elaborados íntegramente y utilizados, sin ánimo de lucro, en centros vinculados al Sistema Nacional de Salud.

2º Sean sustancias en fase de investigación clínica o sean medicamentos que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios considera que satisfacen las garantías de calidad, seguridad, eficacia, identificación e información, y que se elaboren en instalaciones adecuadas.

Artículo 48. Requisitos específicos de la autorización de medicamentos radiofármacos.

1. Las solicitudes de autorización de medicamentos radiofármacos, además de cumplir el artículo 6, deberán incluir una explicación detallada completa de la dosimetría interna de la radiación. En caso de los generadores de radionucleidos además deberá incluirse una descripción general del sistema, junto con una descripción detallada de los componentes del mismo que puedan afectar a la composición o calidad del radionucleido hijo, así como las características cualitativas y cuantitativas del eluido o del sublimado. En caso de radiofármacos que precisen una preparación extemporánea, deben incluirse instrucciones detalladas suplementarias para la preparación extemporánea y el control de calidad de esta preparación y en su caso, tiempo máximo de almacenamiento durante el cual cualquier preparado intermedio, como un eluido, o el radiofármaco listo para su empleo cumplen las especificaciones previstas.

2. La documentación deberá ajustarse a los criterios establecidos en el documento técnico común (DTC) acordado en la Unión Europea y recogido en el anexo I así como a lo dispuesto en las directrices detalladas específicas para cada materia.

Artículo 49. Cumplimiento de la legislación sobre protección sanitaria.

Los preceptos de este Real Decreto se entenderán sin perjuicio de lo dispuesto por la legislación sobre protección sanitaria de la población y de los trabajadores expuestos, así como de las personas con ocasión de exposiciones médicas, contra los riesgos de las radiaciones ionizantes.

SECCIÓN 4ª. MEDICAMENTOS TRADICIONALES A BASE DE PLANTAS

Artículo 50. Registro de medicamentos tradicionales a base de plantas.

Sin perjuicio de lo establecido en el artículo 51.3 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, los medicamentos tradicionales a base de plantas no podrán comercializarse sin la previa inscripción en el registro de medicamentos tradicionales a base de plantas creado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Artículo 51. Criterios que deben de cumplir los medicamentos tradicionales a base de plantas para registrarse por el procedimiento simplificado.

1. Para obtener el registro simplificado de un medicamento tradicional a base de plantas se tendrán que cumplir las siguientes condiciones:

- a) Que los medicamentos tengan indicaciones apropiadas exclusivamente para medicamentos tradicionales a base de plantas, que por su composición y finalidad, estén destinados y concebidos para su utilización sin el control de un médico a efectos de diagnóstico, prescripción o seguimiento de un tratamiento.
- b) Que se administren siempre de acuerdo con una dosis o posología determinada.
- c) Que se trate de preparados para uso por vía oral, externo o por inhalación.
- d) Que haya transcurrido el período de uso tradicional, consistente en un período mínimo de treinta años, de los cuales al menos quince, se haya utilizado en la Unión Europea.
- e) Que la información sobre uso tradicional sea suficiente y en particular que el producto demuestre no ser nocivo en las condiciones de uso establecidas y la acción farmacológica o la eficacia del medicamento a base de plantas, se pueda deducir de la experiencia en la utilización tradicional.

2. Sin perjuicio de lo dispuesto en el artículo 2.28, un medicamento tradicional a base de plantas podrá contener vitaminas o minerales cuya seguridad esté bien documentada podrá ser registrado de acuerdo con el artículo 50. En estos casos, la acción de las

vitaminas y minerales ha de ser secundaria con respecto a las sustancias activas vegetales en lo referente a las indicaciones específicas autorizadas.

Artículo 52. Procedimiento de registro simplificado para medicamentos tradicionales a base de plantas.

1. La solicitud irá acompañada de los datos y documentos siguientes:

a) Los recogidos en las letras a) a la i), inclusive y la n) del artículo 6.5.

b) Los resultados de las pruebas farmacéuticas (fisicoquímicas, biológicas o microbiológicas).

c) La ficha técnica del producto, sin la información sobre las propiedades farmacológicas en su caso, una maqueta del envase y del etiquetado, así como el prospecto de acuerdo con la normativa al respecto, a efectos de garantizar la adecuada comprensión por los usuarios.

d) Documentación acreditativa de las autorizaciones o denegaciones obtenidas por el solicitante en otro Estado miembro o en un tercer país para el medicamento especificando, en su caso, los motivos correspondientes a la decisión.

e) En caso de asociación de sustancias vegetales, preparados vegetales o combinaciones de ambos, se incluirá información sobre el uso tradicional de la combinación, en particular que el producto demuestre no ser nocivo en las condiciones de uso y que la acción farmacológica o eficacia se deduzcan del uso y experiencia de larga tradición y si las sustancias activas individuales no fueran suficientemente conocidas, la información se referirá asimismo a éstas.

f) Referencias bibliográficas o los informes de experto en los que se demuestre que el medicamento en cuestión o un producto equivalente, tal como se cita en este apartado ha tenido un uso farmacológico durante un período mínimo de treinta años con anterioridad a la fecha de solicitud, de los que, al menos durante quince, se haya utilizado en la Unión Europea o que el medicamento haya obtenido un dictamen favorable del Comité de Medicamentos de Plantas de la Agencia Europea de Medicamentos que lo considere como medicamento tradicional a base de plantas.

El requisito de presentar pruebas del uso farmacológico durante un período de treinta años, se cumplirá incluso cuando la comercialización del producto no se haya basado en una autorización específica. Asimismo, se cumplirá si el número o la cantidad de ingredientes del medicamento se hubieran reducido durante ese período.

g) Documentación bibliográfica, acompañada de un informe de experto, sobre la seguridad del medicamento. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá solicitar información adicional para evaluar la seguridad del medicamento tradicional a base de plantas.

2. No será necesario presentar la documentación relacionada en los apartados d), f) y g) de este artículo, cuando las sustancias o preparados vegetales o sus combinaciones estén incluidos en la lista de sustancias y preparados vegetales y de combinaciones de éstos, para su uso en medicamentos tradicionales a base de plantas elaborada por el Comité de Medicamentos de Plantas de la Agencia Europea de Medicamentos.

Las monografías comunitarias elaboradas por el Comité de Medicamentos de Plantas de la Agencia Europea del Medicamento, serán de referencia en la preparación de la documentación acreditativa del uso tradicional.

3. Cuando la solicitud de registro de medicamentos tradicionales a base de plantas sea de un medicamento que haya estado en uso en la Unión Europea durante menos de 15 años, pero que pueda acogerse por otros motivos al registro simplificado, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios solicitará un dictamen sobre el uso tradicional del medicamento presentado en la solicitud al Comité de Medicamentos de Plantas de la Agencia Europea de Medicamentos.

Cuando exista una monografía comunitaria sobre las plantas que forman parte del medicamento propuesto, ésta será tenida en cuenta en la resolución de la solicitud de registro.

4. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, cuando evalúe la solicitud de registro de un medicamento a base de plantas tendrá en consideración los registros de medicamentos tradicionales a base de plantas concedidos en otros Estados miembros en base a la presente normativa.

5. En caso de que se solicite el registro de un medicamento tradicional a base de plantas, que haya sido registrado como tal en otro Estado miembro se aplicará el procedimiento de reconocimiento mutuo, siempre que se haya publicado una monografía comunitaria de la planta medicinal de uso tradicional, o el medicamento a base de plantas esté compuesto por sustancias, preparados o combinaciones de estos que figuren en la lista elaborada por el Comité de Medicamentos de Plantas de la Agencia Europea de Medicamentos y publicada por la Comisión Europea.

6. El plazo máximo para la notificación de la resolución del procedimiento será de seis meses desde el día siguiente a la fecha de la presentación de una solicitud válida. En caso contrario, se entenderá desestimada la solicitud, pudiéndose interponer los recursos administrativos y contencioso-administrativos que resulten procedentes.

Artículo 53. Causas de denegación.

1. Sin perjuicio de las causas de denegación establecidas en el artículo 19, se denegará la solicitud de registro simplificado de medicamentos tradicionales a base de plantas cuando no se cumpla lo establecido en los artículos 51 y 52, y cuando la información sobre el uso tradicional sea insuficiente, especialmente si los aspectos farmacológicos o la eficacia no se deducen de su utilización y experiencia de larga tradición o el producto sea nocivo en las condiciones normales de uso.

2. Si una solicitud de registro hace referencia a una sustancia o preparado vegetal o a una combinación de estos que figure en la lista publicada por la Comisión Europea, no podrá denegarse la solicitud de registro por las dos últimas causas recogidas en el apartado anterior.

3. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios notificará al solicitante, a la Comisión y a toda autoridad competente que lo requiera cualquier decisión que adopte relativa a la denegación de un registro para uso tradicional y las razones de esta última.

Artículo 54. Retirada del mercado.

Además de las causas establecidas en el artículo 68.1, cuando una sustancia, preparado vegetal o combinación de éstos deje de figurar en la lista elaborada por el Comité de medicamentos a base de plantas de la Agencia Europea de Medicamentos, se dejarán sin efecto las respectivas inscripciones anotando estas circunstancias en el registro de medicamentos tradicionales a base de plantas, a menos que en el plazo de tres meses presenten la documentación acreditativa referida en el artículo 52.1 y se procederá a la retirada del mercado de los medicamentos tradicionales de plantas que contengan alguno de estos componentes.

SECCIÓN 5ª. MEDICAMENTOS HOMEOPÁTICOS

Artículo 55. Clases de medicamentos homeopáticos.

Los medicamentos homeopáticos podrán ser:

- a) Con indicación terapéutica aprobada, cuyo procedimiento de autorización y registro, seguirá el establecido en el capítulo II, teniendo en cuenta su naturaleza homeopática.
- b) Sin indicaciones terapéuticas aprobadas, cuyo procedimiento de autorización y registro, será el simplificado especial de medicamentos homeopáticos, creado a tal efecto por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, siempre y cuando cumplan con los requisitos establecidos para ese procedimiento. En caso contrario, deberán seguir el procedimiento establecido en el capítulo II, teniendo en cuenta su naturaleza homeopática.

Artículo 56. Criterios que han de cumplir los medicamentos homeopáticos para registrarse por el procedimiento simplificado especial.

Para obtener el registro simplificado de un medicamento homeopático se tendrán que cumplir las siguientes condiciones:

- a) Que su vía de administración sea oral o externa.

b) Ausencia de indicación terapéutica particular en la etiqueta o en cualquier información relativa al medicamento.

c) Que su grado de dilución garantice la inocuidad del medicamento, en particular, el preparado no deberá contener más de una parte por 10.000 de tintura madre ni más de una centésima parte de la dosis mas baja que eventualmente se emplee en medicina alopática de aquellos principios activos cuya presencia en un medicamento alopático implique la obligatoriedad de presentar receta médica.

Artículo 57. Procedimiento de registro simplificado especial para los medicamentos homeopáticos.

1. La solicitud de registro, que podrá abarcar toda la serie de medicamentos obtenidos a partir de la misma cepa o cepas homeopáticas, irá acompañada de los datos y documentos siguientes:

a) Denominación científica de la cepa o cepas homeopáticas u otra denominación reconocida en la Real Farmacopea Española, en la Farmacopea Europea, o en su defecto, en una farmacopea utilizada de forma oficial en un país de la Unión Europea.

b) Vías de administración, formas farmacéuticas y grados de dilución que se pretenden registrar.

c) Memoria descriptiva de la obtención y control de la cepa o cepas homeopáticas.

d) Justificación de su uso homeopático, en base en una bibliografía adecuada.

e) Descripción del procedimiento de fabricación y control para cada forma farmacéutica, así como de los métodos de dilución y de dinamización utilizados.

f) Información sobre la estabilidad del medicamento.

g) Pruebas preclínicas o justificación de su ausencia.

h) Documentación bibliográfica, acompañada de un informe de experto, que demuestre la seguridad del medicamento.

2. En caso de que se solicite el registro simplificado de un medicamento homeopático que haya sido registrado como tal en otros Estados miembros se aplicará el procedimiento de reconocimiento mutuo, cuya solicitud deberá observar lo establecido en el artículo 16.4.

3. El plazo máximo para la notificación de la resolución del procedimiento será de 6 meses desde el día siguiente a la fecha de la presentación de una solicitud válida. En caso contrario, se entenderá desestimada la solicitud, pudiéndose interponer los recursos administrativos y contencioso-administrativos que resulten procedentes.

Artículo 58. Etiquetado de los medicamentos homeopáticos.

1. El etiquetado y, en su caso, el prospecto de los medicamentos homeopáticos con indicación terapéutica, se ajustarán a las disposiciones generales relativas al etiquetado y prospecto contemplados en el presente Real Decreto y a las disposiciones particulares que se adopten reglamentariamente.

2. El etiquetado y, en su caso, el prospecto de los medicamentos homeopáticos sin indicación terapéutica aprobada, deben incluir, obligatoriamente, los siguientes datos:

a) Denominación científica de la cepa o cepas seguida del grado y tipo de dilución empleando los símbolos de la farmacopea utilizada; si el medicamento homeopático se compone de varias cepas, la denominación científica de las mismas, con su grado de dilución en el etiquetado, podrá completarse por un nombre de fantasía.

b) Nombre y dirección del titular de la autorización sanitaria y, en su caso, del fabricante.

c) Forma y vía de administración.

d) Fecha de caducidad expresada claramente (mes y año). Además, los medicamentos con una estabilidad reducida después de su reconstitución, dilución o su apertura, indicarán el tiempo de validez de la preparación reconstituida, diluida o tras su apertura e incluirán un recuadro para su consignación por los usuarios.

e) Forma farmacéutica.

f) Contenido del envase de venta, en peso, volumen o unidades de administración.

g) Precauciones particulares de conservación, en su caso.

h) Advertencias especiales, cuando el medicamento las requiera.

i) Lote de fabricación.

j) Código Nacional del Medicamento.

k) La leyenda «Medicamento homeopático sin indicaciones terapéuticas aprobadas».

l) Una advertencia que aconseje al usuario que consulte a un médico si los síntomas persisten.

SECCIÓN 6ª. GASES MEDICINALES

Artículo 59. Autorización de comercialización de los gases medicinales.

Los gases medicinales se autorizan conforme a lo dispuesto en el presente Real Decreto, teniendo en cuenta las siguientes especificidades:

1. Deberán cumplir con las características técnicas de calidad exigidas en la Real Farmacopea Española, en la Farmacopea Europea o, en su defecto, en otras farmacopeas oficiales de los Estados miembros de la Unión Europea o de otro país, al que el Ministerio de Sanidad y Consumo reconozca unas exigencias de calidad equivalentes a las referidas farmacopeas.
2. Los gases medicinales que contengan el mismo componente con calidades ajustadas a farmacopeas diferentes, serán considerados productos distintos a efectos de su autorización de comercialización.
3. Cualquier otro gas medicinal que se pretenda utilizar con finalidad terapéutica antes de estar reconocido por alguna farmacopea de las previstas en el apartado 1 de este artículo será sometido, a efectos de la autorización de comercialización, a la evaluación de su calidad, seguridad y eficacia.

Artículo 60. Condiciones particulares.

Con carácter excepcional y para la atención de sus pacientes, los centros sanitarios podrán solicitar a un laboratorio farmacéutico debidamente autorizado, la fabricación de una composición distinta de las autorizadas cuando se cumplan las siguientes condiciones:

- a) Que obedezca a la prescripción escrita y motivada de un médico para un paciente concreto.
- b) Que se empleen en su elaboración gases medicinales cuyas especificaciones estén descritas en las farmacopeas previstas en el apartado 1 del artículo anterior y en concentraciones distintas de las autorizadas.
- c) Que la elaboración se efectúe con las mismas garantías de calidad que los productos autorizados.
- d) Que en el etiquetado del envase se consigne, como mínimo, la composición porcentual, la identificación del prescriptor y del centro asistencial en el que se utilizará, el código de identificación del paciente, la razón social del laboratorio fabricante, el director técnico del laboratorio fabricante, la fecha de caducidad y las condiciones de conservación, si proceden, y el número de protocolo de fabricación y control.

El laboratorio deberá notificar dicha circunstancia a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en el plazo máximo de quince días a partir de la recepción de la solicitud, y archivará la petición escrita del prescriptor junto con el protocolo de fabricación y el certificado de liberación del producto.

Artículo 61. Suministro, entrega o dispensación.

1. Durante el transporte de los gases medicinales licuados a los depósitos de almacenamiento de centros hospitalarios, otros centros asistenciales, o centros de investigación o experimentación, se acompañará un certificado firmado y fechado donde consten los datos del etiquetado, que estará a disposición de las autoridades sanitarias. El destinatario archivará un ejemplar de la certificación por envío.
2. El suministro de los gases medicinales licuados para uso humano, de conformidad con lo dispuesto en el apartado 2 del artículo 52 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, podrá realizarse conforme determinen las autoridades sanitarias competentes, observándose las necesarias medidas de seguridad y calidad en la aplicación de los gases medicinales por los centros sanitarios o asistenciales correspondientes.
3. La entrega directa a los pacientes en los casos de terapia a domicilio exigirá la presentación de la correspondiente orden médica debidamente cumplimentada por el facultativo prescriptor. Las condiciones específicas de dispensación se desarrollarán reglamentariamente.

CAPÍTULO V

Obligaciones del titular del medicamento

Artículo 62. Obligaciones del titular de la autorización.

El titular de la autorización de un medicamento está obligado a respetar las normas sobre farmacovigilancia y, durante la vigencia de la autorización de comercialización, a:

1. Observar las condiciones en las que se concedió la autorización de comercialización, además de las obligaciones generales que señala la legislación vigente, así como las de cualquier modificación de las condiciones de la autorización establecidas en el capítulo siguiente, incluidas las de los procedimientos de fabricación y de control.
2. Respetar la continuidad en el servicio. El titular de la autorización de comercialización tiene obligación de tener abastecido el mercado de los medicamentos autorizados.
3. Mantener permanente actualización el expediente. El titular de la autorización deberá presentar los informes periódicos de seguridad establecidos reglamentariamente, con el fin de mantener actualizado el expediente en materia de seguridad y en particular la información dirigida a los profesionales incluida en la ficha técnica del medicamento y la información del prospecto garantizando la adecuada comprensión del mismo.
4. Contribuir al adecuado conocimiento del medicamento y promover su uso racional. El titular de la autorización está obligado a poner a disposición pública, en particular de los profesionales sanitarios la información actualizada de la ficha técnica del medicamento con la información legalmente establecida, así como a hacer públicos los resultados de los ensayos clínicos, independientemente del resultado favorable o no de sus conclusiones.

5. Colaborar en los programas de control, garantizar la adecuación de los productos en el mercado e informar de cualquier posible retirada de lotes del mercado. El titular de la autorización de un medicamento deberá comunicar a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, a las comunidades autónomas y a las autoridades de todos los países donde se haya distribuido, con la rapidez adecuada a cada caso y exponiendo los motivos, toda acción emprendida para retirar un lote del mercado.

6. Participar en sistemas que garanticen la recogida de los residuos de medicamentos que se generen en los domicilios.

7. Cualquier otra obligación legal o reglamentariamente establecida.

Modificado por art. 1.3 de Real Decreto núm. 1091/2010, de 3 septiembre .

CAPÍTULO VI

Modificaciones de las condiciones de autorización de medicamentos

Artículo 63. Modificaciones de las condiciones de autorización del medicamento.

1. Las modificaciones de las condiciones de autorización serán en su caso notificadas, o solicitadas a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para su posterior resolución de acuerdo con el procedimiento establecido para cada una de ellas.

2. Son modificaciones de las condiciones de una autorización de comercialización los cambios en el contenido de los detalles y documentos contenidos en el artículo 6 de este real decreto. Se considerarán:

a) Modificaciones de importancia menor de tipo IA, aquellas que tengan solamente un impacto mínimo, o ninguno, en la calidad, seguridad o eficacia del medicamento en cuestión, y estén contempladas dentro del anexo II, apartado 1 del Reglamento (CE) n.º 1234/2008 de la Comisión, de 24 de noviembre de 2008, relativo al examen de las modificaciones de las autorizaciones de comercialización de medicamentos para uso humano y de medicamentos veterinarios.

b) Modificaciones de importancia mayor tipo II, aquellas que, sin ser una extensión de línea, puedan tener repercusiones en la calidad, seguridad o eficacia del medicamento en cuestión y estén contempladas dentro del anexo II, apartado 2 del Reglamento (CE) n.º 1234/2008 de la Comisión, de 24 de noviembre de 2008, así como las transmisiones de titularidad de las autorizaciones de comercialización.

c) Extensión de línea, extensión de una autorización de comercialización, o extensión, aquella modificación indicada en el anexo I, apartados 1 y 2 del Reglamento (CE) n.º 1234/2008 de la Comisión, de 24 de noviembre de 2008.

d) Modificaciones de importancia menor tipo IB, aquellas que no sean una modificación de importancia menor tipo IA, ni una modificación de importancia mayor tipo II, ni una extensión de línea.

3. No se admitirán modificaciones durante la tramitación de las solicitudes de autorización de comercialización, excepto las impuestas de oficio por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y/o por la Comisión Europea.

4. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, notificará a la Agencia Europea de Medicamentos las resoluciones de modificaciones de las autorizaciones que se consideren relevantes.

Modificado por art. 1.4 de Real Decreto núm. 1091/2010, de 3 septiembre .

Artículo 63 bis. Agrupación de modificaciones.

1. Cuando se notifiquen o soliciten varias modificaciones, para cada una de ellas se presentará una notificación o solicitud independiente.

2. No obstante a lo anterior, se podrán agrupar modificaciones en un solo formato de notificación o solicitud, siempre y cuando todas se presenten al mismo tiempo y por el mismo titular, de acuerdo con los siguientes criterios generales:

a) Modificaciones de importancia menor tipo IA de una o varias autorizaciones de comercialización.

b) Modificaciones de la misma autorización de comercialización, siempre y cuando la agrupación de las mismas se encuentre dentro de los casos recogidos en el anexo III del Reglamento (CE) n.º 1234/2008 de la Comisión, de 24 de noviembre de 2008.

c) Siempre que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios previamente haya aceptado la propuesta de presentar una agrupación de modificaciones que no esté contemplada en el anexo III del Reglamento (CE) n.º 1234/2008 de la Comisión, de 24 de noviembre de 2008.

Añadido por art. 1.5 de Real Decreto núm. 1091/2010, de 3 septiembre .

Artículo 64. Procedimiento de notificación para las modificaciones de importancia menor tipo IA y tipo IB.

1. El procedimiento para las modificaciones de importancia menor se registrará, por lo establecido en este real decreto y por las instrucciones sobre la materia que apruebe la Comisión Europea y/o la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

2. Para las modificaciones de importancia menor tipo IA el titular presentará, en cualquier momento dentro de los 12 meses siguientes a la aplicación de la modificación, una notificación a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios con la información enumerada en el anexo IV del Reglamento (CE) n.º 1234/2008 de la Comisión, de 24 de noviembre de 2008, y en las instrucciones que la Comisión Europea y/o la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios elaboren al respecto.

No obstante lo anterior, la notificación se presentará inmediatamente tras la aplicación de la modificación, en el caso de modificaciones de importancia menor que requieran notificación inmediata (tipo IAin) para la supervisión continua del medicamento en cuestión.

3. En un plazo de 30 días naturales tras la recepción de una notificación válida de una modificación tipo IA, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios comunicará al titular la aceptación o no de la modificación, realizando al mismo tiempo, de oficio, la actualización de las autorizaciones de comercialización, si procede. De no producirse dicha comunicación, podrá considerarse aceptada la modificación.

Las modificaciones tipo IA no necesitan la aprobación previa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para su aplicación.

Si una modificación tipo IA es rechazada, el titular deberá cesar inmediatamente en la aplicación de la misma, una vez recibida la comunicación motivada de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

4. Para las modificaciones de importancia menor tipo IB, el titular presentará una notificación a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios con la información enumerada en el anexo IV del Reglamento (CE) n.º 1234/2008 de la Comisión, de 24 de noviembre de 2008, y en las instrucciones que la Comisión Europea y/o la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios elaboren al respecto.

En un plazo de 30 días naturales tras la recepción de una notificación válida de una modificación tipo IB, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios comunicará al titular la aceptación o no de la modificación propuesta. De no producirse dicha comunicación, podrá considerarse que la modificación propuesta ha sido aceptada.

5. En caso de no ser aceptada la modificación tipo IB propuesta, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios comunicará al solicitante los motivos de la no aceptación y le otorgará un plazo de 30 días naturales para la subsanación de las deficiencias.

Recibidas las aclaraciones presentadas por el titular, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios dispondrá de un nuevo plazo de 30 días naturales para finalizar el procedimiento.

La no presentación de las aclaraciones o la presentación de las mismas fuera del plazo establecido para ello, dará lugar a la no aceptación de la modificación propuesta.

6. Cuando la modificación tipo IB no haya sido aceptada, se comunicarán al titular los motivos del rechazo.

7. Cuando la aceptación de la modificación tipo IB conlleve la modificación de la autorización de comercialización, ésta se realizará de oficio en un plazo no superior a 6 meses.

Artículo 65. Procedimiento para las modificaciones de importancia mayor tipo II.

1. El procedimiento para las modificaciones de importancia mayor tipo II se regirá, por lo establecido en este real decreto y por las instrucciones sobre la materia que apruebe la Comisión Europea y/o la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

2. El titular presentará a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios una solicitud de modificación con la información enumerada en el anexo IV del Reglamento (CE) n.º 1234/2008 de la Comisión, de 24 de noviembre de 2008, y en las instrucciones que la Comisión Europea y/o la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios elaboren al respecto.

3. Tras la recepción de una solicitud válida, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en un plazo de 60 días naturales elaborará un informe de evaluación y comunicará al titular el resultado de la evaluación.

4. En caso de que el resultado de la evaluación fuera desfavorable, y en todo caso, antes de la finalización del plazo establecido en el párrafo anterior, se podrá requerir al titular la presentación de aclaraciones, lo que dará lugar a la suspensión del procedimiento por un plazo máximo de 60 días naturales.

La no presentación de las aclaraciones o la presentación de las mismas fuera del plazo establecido para ello, dará lugar a la no aceptación de la modificación propuesta.

Recibidas las aclaraciones presentadas por el titular, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios dispondrá de un plazo de 60 días naturales para emitir una propuesta de resolución positiva o negativa que comunicará al titular.

5. En el caso de propuesta de resolución positiva que conlleve la modificación de la autorización de comercialización, se abrirá un período de 30 días naturales para que el titular remita los textos definitivos objeto de la modificación y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios acepte dichos textos. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios dispondrá de un plazo no superior a dos meses para emitir el documento de resolución.

La no presentación de los textos definitivos o su presentación fuera del plazo establecido, o, en su caso, la no aceptación de los textos presentados por el titular, dará lugar a la emisión de una resolución negativa motivada por la que se denegará la modificación de la autorización de comercialización solicitada.

6. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios notificará al titular la resolución definitiva, con indicación de los recursos que contra el mismo procedan.

Transcurrido el plazo máximo para la resolución del procedimiento sin haberse notificado la resolución, el solicitante podrá entender desestimada su solicitud.

7. El período de 60 días naturales para la elaboración del informe de evaluación se podrá ampliar hasta 90 días naturales para el caso de las modificaciones contempladas

en el anexo V, parte I del Reglamento (CE) n.º 1234/2008 de la Comisión, de 24 de noviembre de 2008. Asimismo, se podrá reducir a 30 días naturales en las modificaciones de carácter urgente o que resulten de las decisiones del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano.

Modificado por art. 1.7 de Real Decreto núm. 1091/2010, de 3 septiembre .

Artículo 66. Modificaciones especiales.

Tendrán la consideración de modificaciones especiales las siguientes:

1. Modificaciones urgentes por razones de seguridad.

Cuando se tenga conocimiento de una nueva información que indique un riesgo importante para la salud pública asociada al uso del medicamento o tenga un impacto relevante en la seguridad del mismo, se podrá realizar un cambio provisional de la información del medicamento que afectará especialmente a algunos de los siguientes datos de la ficha técnica: indicaciones, posología, contraindicaciones o advertencias, precauciones especiales de empleo y reacciones adversas. Para ello, se seguirán los procedimientos específicos establecidos en la normativa de farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.

2. Modificación anual para las vacunas de la gripe humana.

a) Las modificaciones generales que puedan afectar a las vacunas de la gripe humana, se registrarán por lo previsto en el artículo 65.

b) En el caso particular de la solicitud de adecuación de las cepas a las recomendaciones anuales establecidas por la Organización Mundial de la Salud, se seguirá el procedimiento establecido para las modificaciones de importancia mayor, con las especificidades documentales para la vacuna de la gripe, emitiéndose resolución en el plazo máximo de 45 días naturales.

3. Modificación de la autorización por razones de interés general.

a) La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios por razones de interés público, defensa de la salud o seguridad de las personas, podrá modificar las condiciones de dispensación y/o prescripción de un medicamento.

b) Este procedimiento se tramitará con audiencia al interesado y el plazo máximo para la notificación de la resolución será de 90 días naturales. Asimismo será preceptivo el dictamen del Comité de Evaluación de Medicamentos de Uso Humano.

c) En caso de que el procedimiento se base en motivos de seguridad del medicamento, el procedimiento se tramitará de acuerdo con lo establecido en la normativa específica sobre farmacovigilancia.

Modificado por art. 1.8 de Real Decreto núm. 1091/2010, de 3 septiembre .

Artículo 66 bis. Extensión de la autorización de comercialización.

La extensión de línea de la autorización de comercialización se evaluará siguiendo el procedimiento seguido por la autorización de comercialización inicial a la que hace referencia.

A la extensión de línea se le otorgará una nueva autorización de comercialización.

Añadido por art. 1.9 de Real Decreto núm. 1091/2010, de 3 septiembre .

Artículo 67. Cambio de titular del medicamento.

1. El cambio de titular de la autorización de comercialización del medicamento está sometido a autorización por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

2. Las modificaciones de la autorización del medicamento que sean consecuencia del cambio de titular, se regirán por el procedimiento establecido para las modificaciones.

CAPÍTULO VII

Procedimientos para la suspensión y revocación de la autorización

Artículo 68. Causas de suspensión y revocación.

1. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, podrá acordar la suspensión o revocación de la autorización de un medicamento cuando:

a) El medicamento no tenga la composición cuantitativa o cualitativa autorizada o cuando se incumplan las garantías de calidad o cuando no se ejecuten los controles de calidad exigidos.

b) Con base en los datos de seguridad, el medicamento tenga, en las condiciones habituales de uso, una relación beneficio/riesgo desfavorable.

c) El medicamento resulte no ser terapéuticamente eficaz.

d) Los datos e informaciones contenidos en la documentación de la solicitud de autorización sean erróneos o incumplan la normativa de aplicación en la materia.

e) Por cualquier otra causa, suponga un riesgo previsible para la salud o seguridad de las personas o animales.

f) En cualquier otro caso en el que la Agencia Europea de Medicamentos, así lo hubiera acordado.

Artículo 69. Procedimiento de suspensión y revocación de oficio.

1. La Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios podrá suspender o revocar la autorización de un medicamento, por las causas previstas en el artículo anterior. En el supuesto de la suspensión de la autorización de comercialización, ésta no interrumpirá el plazo previsto en los apartados 3 y 4 del artículo 28.
2. El procedimiento se incoará mediante acuerdo de iniciación y audiencia al interesado, trámite tras el que se dictará resolución que se notificará al interesado en el plazo máximo de seis meses, indicando los recursos procedentes. En el caso de que los motivos de la suspensión o revocación sean los señalados en los apartados b), d) o e) y conciernan a la seguridad del medicamento, se seguirán los procedimientos establecidos en la normativa de farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.
3. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios notificará a la Agencia Europea de Medicamentos las resoluciones de suspensión y revocación de las condiciones de la autorización que se consideren relevantes.

Artículo 70. Procedimiento de suspensión y revocación a instancia de parte.

1. Cuando el titular de una autorización de un medicamento pretenda suspender o cesar la comercialización del mismo, deberá notificar a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, al menos dos meses antes de la fecha en la que tenga previsto cesar en la comercialización del medicamento, motivando esa solicitud. En el supuesto de la suspensión de la autorización de comercialización, ésta no interrumpirá el plazo previsto en los apartados 3 y 4 del artículo 28.
2. No obstante lo anterior, cuando concurren razones de salud o de interés sanitario, como en el supuesto de originarse laguna terapéutica, ya sea en el mercado en general o en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios mantendrá la validez de la autorización y exigirá la comercialización efectiva del medicamento.

CAPÍTULO VIII

Procedimientos comunitarios

Artículo 71. Definiciones y requisitos generales de los procedimientos comunitarios.

1. Se entiende por reconocimiento mutuo, el procedimiento comunitario establecido para la concesión de una autorización de comercialización de un medicamento en más de un Estado miembro cuando el medicamento ya ha sido evaluado y autorizado en alguno de los Estados miembros.

2. Se entiende por descentralizado, el procedimiento comunitario establecido para la concesión de una autorización de comercialización de un medicamento en más de un Estado miembro cuando el medicamento no disponga de una autorización en ningún Estado miembro de la Unión Europea en el momento de la solicitud.

3. Ambos procedimientos exigen al solicitante presentar una solicitud basada en un expediente idéntico en todos los Estados miembros implicados en el procedimiento. El expediente incluirá la información y documentos referidos en los artículos 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 y anexo II.

Los documentos presentados incluirán una lista de los Estados miembros afectados por la solicitud.

Artículo 72. Procedimiento de reconocimiento mutuo.

1. Cuando el titular de un medicamento ya autorizado en España pretenda solicitar la autorización del mismo en otro u otros Estados miembros, España podrá actuar como Estado miembro de referencia en el procedimiento.

2. En el caso de que España actúe como Estado miembro de referencia, el titular de la autorización de comercialización solicitará a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios que elabore un informe de evaluación del medicamento o que actualice el informe de evaluación existente para ese medicamento.

3. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios elaborará o actualizará dicho informe en el plazo de 90 días a partir de la recepción de una solicitud válida.

4. El informe de evaluación, así como la ficha técnica del medicamento autorizado, el etiquetado y el prospecto, se enviarán a los Estados miembros afectados y al solicitante.

5. En un plazo de 90 días a partir de la recepción de los documentos a que se refiere el apartado anterior, los Estados miembros concernidos aprobarán los documentos remitidos por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, a la que informarán de su aceptación. La Agencia garantizará el acuerdo general y finalizará el procedimiento e informará de ello al solicitante. En el plazo de 30 días, todos los Estados miembros implicados deberán resolver de conformidad con el acuerdo general.

6. Cuando se presente ante la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios una solicitud de autorización de comercialización de un medicamento autorizado en otro Estado miembro, se le aplicará el procedimiento de reconocimiento mutuo, entendiéndose que España es Estado miembro concernido en el procedimiento. En este caso se aplicará el procedimiento descrito anteriormente, a partir de la documentación remitida por el Estado miembro que actúe como Estado miembro de referencia, de acuerdo con lo dispuesto en el apartado anterior.

Artículo 73. Procedimiento descentralizado.

1. Cuando se pretenda conseguir una autorización de comercialización de un medicamento en más de un Estado miembro, el solicitante deberá pedir a uno de ellos que actúe como Estado miembro de referencia.
2. Cuando España actúe como Estado miembro de referencia, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios preparará un proyecto de informe de evaluación, un proyecto de ficha técnica y un proyecto de etiquetado y prospecto, en un plazo de 120 días a partir de la recepción de una solicitud válida, y los enviará al resto de los Estados miembros afectados y al solicitante.
3. En un plazo de 90 días, a partir de la recepción de los documentos a que se refiere el apartado anterior, los Estados miembros concernidos aprobarán los documentos remitidos por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, informándola de su aceptación. La Agencia garantizará el acuerdo general y finalizará el procedimiento e informará de ello al solicitante. En el plazo de 30 días todos los Estados miembros implicados deberán resolver de conformidad con el acuerdo general.
4. Cuando en un procedimiento descentralizado sea otro Estado el que actúe como Estado miembro de referencia, estando España implicada como Estado concernido, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios aplicará el procedimiento descrito anteriormente, a partir de la documentación remitida por el Estado miembro de referencia, de acuerdo con lo dispuesto en el apartado anterior.

Artículo 74. Discrepancia en las decisiones y procedimiento de arbitraje.

1. Cuando en un procedimiento comunitario España, como estado miembro concernido, no pueda aprobar en el plazo de 90 días previsto en los artículos 72.5 y 73.3 el informe de evaluación, el resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto por considerar que existe un riesgo potencial grave para la salud pública, motivará su decisión de forma detallada y comunicará sus razones al Estado miembro de referencia así como a los demás Estados Miembros concernidos y al solicitante.
2. En el caso de que sea España estado miembro de referencia y reciba una comunicación de desacuerdo de otro Estado Miembro, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios comunicará el desacuerdo a los demás Estados miembros concernidos y al solicitante.

Asimismo, comunicará inmediatamente los motivos de desacuerdo al Grupo de Coordinación, para examinar las cuestiones relacionadas con la autorización de comercialización de medicamentos en dos o más Estados miembros.

3. Todos los Estados miembros implicados en el procedimiento procurarán ponerse de acuerdo en el marco del Grupo de coordinación, sobre las medidas que deban adoptarse. Ofrecerán al solicitante la posibilidad de emitir consideraciones oralmente o por escrito.

Si en el plazo de 60 días a partir de la comunicación al grupo de coordinación, los Estados miembros llegan a un acuerdo, el Estado miembro de referencia, en su caso la

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, garantizará el acuerdo general y finalizará el procedimiento e informará de ello al solicitante.

4. Si en el plazo establecido en el apartado anterior los Estados miembros no llegan a un acuerdo, el Estado miembro de referencia, en su caso la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, informará a la Agencia Europea de Medicamentos con el fin de iniciar el procedimiento de arbitraje, remitiendo una descripción pormenorizada de las cuestiones sobre las que los Estados miembros no han podido alcanzar un acuerdo y los motivos de su desacuerdo. Se enviará al solicitante una copia de esta información, el cual deberá remitir sin demora una copia del expediente a la Agencia Europea de Medicamentos.

5. No obstante lo anterior, en el caso de que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios haya aprobado el informe de evaluación, la ficha técnica, el etiquetado y el prospecto, podrá, a petición del solicitante, autorizar la comercialización del medicamento previa a la decisión de la Comisión Europea. En este caso la autorización se concederá a reserva del resultado del referido procedimiento de arbitraje.

Artículo 75. Armonización de las autorizaciones comunitarias.

1. Cuando un mismo medicamento haya sido objeto de diferentes solicitudes de autorización y los Estados miembros hayan adoptado decisiones discrepantes en relación con la autorización, suspensión o revocación, España, cualquier Estado miembro, la Comisión, el solicitante o titular de la autorización podrá dirigirse al Comité de Medicamentos de uso humano de la Agencia Europea de Medicamentos a fin de que se aplique el procedimiento de arbitraje.

2. A fin de fomentar la armonización de los medicamentos autorizados en la Unión Europea, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios remitirá anualmente al Grupo de coordinación una lista de los medicamentos para los cuales considere que deben elaborarse fichas técnicas armonizadas. Este Grupo de coordinación tendrá en cuenta las diferentes propuestas presentadas por todos los Estados miembros y remitirá una lista a la Comisión Europea para su armonización.

Artículo 76. Decisiones de interés comunitario.

1. En casos específicos en los que estén en juego los intereses de la Unión Europea, cualquier Estado miembro, en su caso la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, la Comisión, el solicitante o el titular de la autorización recurrirán al Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Unión Europea para que aplique el procedimiento de arbitraje antes de que se adopte una decisión sobre una solicitud de autorización, sobre una suspensión o revocación de una autorización o de cualquier otra modificación, especialmente para los casos relativos a nueva información de seguridad basada en la farmacovigilancia del medicamento. A dicha petición deberá acompañarse toda la información disponible.

De lo anterior, se informará al solicitante o al titular de la autorización cuando la Comisión o cualquier Estado miembro recurra al Comité de Medicamentos de uso Humano de la Agencia Europea de Medicamentos.

2. Cuando el recurso al Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea de Medicamentos se refiera a una serie de medicamentos o a una categoría terapéutica, la Agencia Europea de Medicamentos podrá limitar el procedimiento a una parte específica de la autorización.

3. Cuando la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios considere que la modificación de los términos de una autorización de comercialización concedida según lo dispuesto en el presente capítulo, o su suspensión o retirada, son necesarias para proteger la salud pública, someterá sin demora el asunto a la Agencia Europea de Medicamentos para que se adopte una decisión comunitaria.

4. En casos excepcionales, cuando sea indispensable una acción urgente para proteger la salud pública, y hasta que se tome una decisión definitiva, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá suspender la comercialización y la utilización en España del medicamento de que se trate. Esta medida será comunicada al día siguiente a la Comisión y a los demás Estados miembros.

Disposición Adicional primera. Aplicación a otros medicamentos fabricados industrialmente.

El presente Real Decreto se aplicará, en lo que no se establezca en su norma específica, a los medicamentos con sustancias psicoactivas con potencial adictivo.

Disposición Adicional segunda. Aplicación del Reglamento (CE) núm. 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de diciembre de 2006, sobre medicamentos para uso pediátrico.

Lo regulado en el presente Real Decreto será de aplicación a los medicamentos de uso pediátrico, sin perjuicio de lo establecido en el Reglamento (CE) núm. 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de diciembre de 2006, sobre medicamentos para uso pediátrico.

Disposición Transitoria primera. Aplicación de períodos de protección de datos.

De conformidad con la disposición transitoria primera de la Ley 29/2006, el período de exclusividad de datos establecido en el artículo 7.2 y 7.3 de este Real Decreto se aplicará solamente a los medicamentos de referencia que hayan presentado una solicitud de autorización después del 1 de noviembre de 2005. Los períodos de exclusividad de datos de los medicamentos de referencia para los que se ha presentado una solicitud de autorización antes del 1 de noviembre de 2005 serán los que regían con anterioridad a la

entrada en vigor de la Ley 29/2006, otorgándose las siglas EFG siempre que hayan transcurrido 10 años desde la autorización en España del medicamento de referencia o esté autorizado como medicamento genérico en otro país de la Unión Europea.

Disposición Transitoria segunda. Renovación de autorizaciones de medicamentos.

Los medicamentos autorizados a la entrada en vigor de la Ley 29/2006, de 26 de julio, deberán proceder a su renovación en la fecha que les corresponda. A partir de dicha renovación les será de aplicación lo dispuesto en la normativa vigente en relación con los informes periódicos de seguridad.

Disposición Transitoria tercera. Plazo de adecuación del etiquetado y prospecto.

1. Los titulares de una autorización de comercialización deberán solicitar las modificaciones correspondientes al etiquetado y prospecto, según las previsiones contenidas en el capítulo III, a la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.
2. Con carácter general la adecuación del etiquetado y prospecto de los medicamentos se deberá realizar con la solicitud de cualquier modificación de tipo II, excepto aquellas modificaciones que afecten exclusivamente a la calidad del medicamento y, en todo caso, con cualquier modificación que afecte al etiquetado y prospecto, así como con las modificaciones que se encuentren pendientes de aprobación.
3. En caso de no haberse realizado ninguna de las modificaciones contempladas en los apartados anteriores, se procederá a su solicitud junto con la solicitud de renovación. En todo caso, se deberá solicitar la modificación correspondiente para adecuar su etiquetado y prospecto siempre antes de haber transcurrido cinco años desde la entrada en vigor de la Ley 29/2006, de 26 de julio.

Disposición Transitoria cuarta. Aplicación del Capítulo III sobre etiquetado y prospecto a las solicitudes en trámite.

El Capítulo III del mismo será aplicable a las solicitudes de autorización de comercialización que estén en trámite, así como a las modificaciones de los medicamentos de uso humano elaborados industrialmente y a los medicamentos que se encuentren en situación de suspensión temporal. No obstante, lo dispuesto en el artículo 36.3 de este Reglamento, podrá ser cumplimentado como documentación adicional antes de la resolución de la solicitud o, como máximo, seis meses después de concedida la autorización, mediante la modificación correspondiente.

Disposición Transitoria quinta. Conservación de órganos para transplantes.

Las soluciones para la conservación de órganos recogidos en la disposición adicional séptima de la Ley 29/2006, de 26 de julio, que estuvieran comercializadas en España a la entrada en vigor de la misma, podrán continuar comercializándose hasta la resolución del expediente y a resultas del mismo, si dentro del año siguiente a la entrada en vigor del presente Real Decreto se presenta en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios la solicitud de autorización correspondiente.

Disposición Transitoria sexta. Medicamentos homeopáticos.

1. Los medicamentos homeopáticos acogidos a la disposición transitoria segunda del Real Decreto 2208/1994, de 16 de noviembre, por el que se regulan los medicamentos homeopáticos de uso humano de fabricación industrial, deberán adecuarse a las previsiones de este Real Decreto, conforme a lo previsto en los apartados siguientes.
2. Los titulares de medicamentos afectados por la disposición transitoria segunda del Real Decreto 2208/1994, de 16 de noviembre, deberán comunicar a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios su intención de adecuarse al presente Real Decreto.

La comunicación deberá producirse en el plazo de tres meses desde la entrada en vigor de la orden por la que el Ministerio de Sanidad y Consumo determinará los requisitos mínimos y procedimiento para la comunicación, debiéndose abonar la tasa prevista en el apartado 3.7 del artículo 111 de la Ley 29/2006, de 26 de julio.

Transcurrido dicho plazo, los medicamentos acogidos a la Disposición transitoria segunda del Real Decreto 2208/1994, de 16 de noviembre, para los que no se hubiera comunicado su intención de adecuarse, conforme a lo establecido en este apartado, no podrán ser comercializados, debiendo ser retirados del mercado.

3. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios fijará un calendario para que los titulares de los medicamentos homeopáticos que hubieran realizado la comunicación prevista en el apartado anterior presenten las solicitudes y documentación necesaria para adecuar su situación provisional y evaluar la relación beneficio/riesgo del producto. Dicha solicitud habrá de acompañarse del abono de la tasa del punto 3.5 ó 3.6 del artículo 111 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, según corresponda.
4. En todo caso, respecto de los medicamentos homeopáticos que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios considere de revisión prioritaria para garantizar la adecuada relación beneficio/riesgo, el procedimiento de adecuación previsto en esta disposición transitoria deberá finalizar en el plazo de un año a contar desde la entrada en vigor de la orden mencionada en el apartado 2.

Disposición Transitoria séptima. Medicamentos a base de plantas medicinales.

1. Los medicamentos tradicionales a base de plantas que actualmente se comercializan al amparo de la Orden Ministerial de 3 de octubre de 1973, por la que se establece el

registro especial para los preparados de especies vegetales medicinales, podrán adecuarse a las previsiones de este Real Decreto, antes del 30 de abril de 2011. Finalizado el período de adecuación, todas las autorizaciones concedidas o registros practicados conforme a la Orden de 1973 quedarán sin efecto, quedando prohibida la comercialización como medicamentos, sin perjuicio de que las plantas tradicionalmente consideradas como medicinales cualquiera que sea su forma de presentación siempre que no tengan la consideración de medicamento y se ofrezcan sin referencia a propiedades terapéuticas, diagnósticas o preventivas, puedan venderse libremente, en los términos del artículo 51.2 y 3 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios.

2. Las solicitudes de autorización o registro de medicamentos tradicionales a base de plantas a las que se refiere esta disposición, deberán ser presentadas en el plazo máximo de tres años a contar desde la entrada en vigor de este Real Decreto.

Disposición Derogatoria única. Derogación normativa.

Quedan derogadas cuantas disposiciones de igual o inferior rango se opongan a lo establecido en este Real Decreto y en particular:

- a) Real Decreto 767/1993, de 21 de mayo, sobre evaluación, autorización, registro y condiciones de dispensación de especialidades farmacéuticas de uso humano fabricadas industrialmente.
- b) Real Decreto 2236/1993, de 17 de diciembre, por el que se regula el etiquetado y el prospecto de los medicamentos de uso humano.
- c) Real Decreto 288/1991, de 8 de marzo, por el que se regulan los medicamentos inmunológicos de uso humano.
- d) Real Decreto 478/1993, de 2 de abril, por el que se regulan los medicamentos derivados de la sangre y plasma humano.
- e) Real Decreto 479/1993, de 2 de abril, por el que se regulan los medicamentos radiofármacos de uso humano.
- f) Real Decreto 2730/1981, de 19 de octubre, sobre características y registro de las especialidades farmacéuticas publicitarias.
- g) Real Decreto 2208/1994, de 16 de noviembre, que regula los medicamentos homeopáticos de uso humano de fabricación industrial.
- h) Real Decreto 1800/2003, de 26 de diciembre, que regula los gases medicinales, con excepción de lo relativo a los medicamentos de uso veterinario.
- i) Orden Ministerial de 3 de octubre de 1973, por la que se establece el registro especial para los preparados de especies vegetales medicinales.

j) Artículos 28 y 29 del Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

Disposición Final primera. Legislación sobre productos farmacéuticos.

Este Real Decreto se dicta al amparo del artículo 149.1.16 de la Constitución Española, que atribuye al Estado competencia exclusiva en materia de legislación sobre productos farmacéuticos.

Disposición Final segunda. Incorporación de derecho de la Unión Europea.

Mediante este Real Decreto se incorpora al derecho español la Directiva 2004/27/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, por la que se modifica la Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos de uso humano, y la Directiva 2004/24/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, por la que se modifica, en lo que se refiere a los medicamentos tradicionales a base de plantas, la Directiva 2001/83/CE.

Disposición Final tercera. Desarrollo normativo.

Se autoriza al Ministro de Sanidad y Consumo para dictar cuantas disposiciones sean necesarias para la aplicación y desarrollo de este Real Decreto, así como para actualizar sus anexos conforme al avance de los conocimientos científicos y técnicos de acuerdo con las orientaciones y directrices de la Unión Europea.

Disposición Final cuarta. Entrada en vigor.

El presente Real Decreto entrará en vigor el día siguiente al de su publicación en el «Boletín Oficial del Estado».

ANEXO I
NORMAS Y PROTOCOLOS ANALÍTICOS, FARMACOTOXICOLÓGICOS Y
CLÍNICOS RELATIVOS A LA REALIZACIÓN DE PRUEBAS DE
MEDICAMENTOS

Introducción y Principios Generales

1. Los datos y la documentación que han de acompañar a toda solicitud de autorización de comercialización con arreglo a la Sección 1ª del Capítulo II del presente Real Decreto deberán presentarse según los requisitos que se exponen en el presente anexo, siguiendo las orientaciones publicadas por la Comisión en las Normas sobre medicamentos de la Unión Europea, volumen 2 B, Nota explicativa para los solicitantes,

Medicamentos de uso humano, Presentación y contenido del expediente, Documento Técnico Común (DTC).

2. Los datos y documentos deben presentarse en cinco módulos: el módulo 1 recoge los datos administrativos específicos para la Comunidad Europea; en el módulo 2 se incluyen los resúmenes de la calidad, clínicos y no clínicos; el módulo 3 ofrece información química, farmacéutica y biológica; el módulo 4 recoge los informes no clínicos; y el módulo 5 contiene los informes de estudio clínico. En dicha presentación se aplica un formato común para todas las regiones de la Conferencia Internacional sobre Armonización (International Conference on Harmonization, ICH): la Unión Europea, Estados Unidos y Japón. Los cinco módulos mencionados han de presentarse estrictamente con arreglo al formato, contenido y sistema de numeración que se definen pormenorizadamente en el volumen 2 B de la mencionada Nota explicativa para los solicitantes.

3. La presentación del DTC de la Unión Europea es aplicable a todos los tipos de solicitud de autorización de comercialización para cualquier procedimiento que se aplique (centralizado, reconocimiento mutuo o nacional) y tanto si se basa en una solicitud completa o abreviada. También es aplicable a todos los tipos de productos, incluidas las Nuevas Entidades Químicas (NEQ), radiofármacos, derivados del plasma, vacunas, medicamentos a base de plantas, etcétera.

4. Al constituir el expediente de solicitud de autorización de comercialización, los solicitantes deberán tener asimismo en cuenta las directrices científicas sobre calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos de uso humano adoptadas por el Comité de medicamentos de uso humano farmacéuticas y publicadas por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), así como las demás directrices farmacéuticas comunitarias publicadas por la Comisión en los distintos volúmenes de las Normas sobre medicamentos de la Unión Europea.

5. Por lo que respecta a la parte de calidad (química, farmacéutica y biológica) del expediente, son aplicables la totalidad de las monografías, incluidos los capítulos y monografías generales de la Farmacopea europea y de la Real Farmacopea Española.

6. El proceso de fabricación deberá cumplir los requisitos del Real Decreto 1564/1992, de 18 de diciembre, por el que se desarrolla y regula el régimen de autorización de los laboratorios farmacéuticos e importadores de medicamentos y la garantía de calidad de su fabricación industrial y con los principios y directrices relativos a las prácticas correctas de fabricación, publicados por la Comisión en las Normas sobre medicamentos de la Unión Europea, volumen 4.

7. Deberá incluirse en la solicitud toda la información pertinente para la evaluación del medicamento correspondiente, tanto si resulta favorable como desfavorable al producto.

En concreto, deberán ofrecerse todos los datos pertinentes acerca de todas las pruebas o ensayos farmacotxicológicos o clínicos incompletos o abandonados relativos al medicamento y/o ensayos completos relacionados con indicaciones terapéuticas no cubiertas por la solicitud.

8. Todos los ensayos clínicos que se realicen en la Unión Europea deberán ajustarse a los requisitos que figuran en la Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de las buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano y en España al Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. Para poder ser tenidos en cuenta durante la evaluación de una solicitud, los ensayos clínicos realizados fuera de la Unión Europea relacionados con medicamentos destinados a ser utilizados en la misma deberán concebirse, realizarse y notificarse, por lo que respecta a las prácticas clínicas y principios éticos, con arreglo a principios equivalentes a los expuestos en Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero. Deberán llevarse a cabo con arreglo a los principios éticos que se recogen, por ejemplo, en la Declaración de Helsinki.

9. Los estudios no clínicos (farmacotoxicológicos) deberán realizarse de acuerdo con las disposiciones sobre prácticas correctas de laboratorio establecidas en el Real Decreto 822/1993, de 28 de mayo por el que se establecen los principios buenas prácticas de laboratorio y su aplicación en la realización de estudios no clínicos sobre sustancias y productos químicos, sobre inspección y verificación de buenas prácticas de laboratorio.

10. Las pruebas realizadas con animales han de llevarse a cabo de acuerdo con el Real Decreto 1201/2005, de 10 de octubre, sobre Protección de los Animales Utilizados para Experimentación y otros Fines Científicos.

11. Con el fin de hacer un seguimiento de la evaluación de beneficios/riesgos, deberá presentarse a la autoridad competente toda nueva información que no figure en la solicitud original y todos los datos sobre farmacovigilancia. Una vez concedida la autorización de comercialización, todas las modificaciones de los datos del expediente deberán someterse a las autoridades competentes con arreglo a los requisitos que figuran en los Reglamentos (CE) núm. 1084/2003 y (CE) núm. 1085/2003 de la Comisión, así como los requisitos expuestos en el volumen 9 de la publicación de la Comisión Normas sobre medicamentos de la Unión Europea.

El presente anexo se divide en cuatro partes:

En la parte I se expone el formato de la solicitud, el resumen de características del producto, el etiquetado, el prospecto y los requisitos de presentación de las solicitudes normalizadas (módulos 1 a 5).

En la parte II se exponen las excepciones que se aplicarán a las «solicitudes específicas», a saber: uso médico suficientemente comprobado, medicamentos esencialmente similares, medicamentos de combinación fija, medicamentos biológicos similares, circunstancias excepcionales y solicitudes mixtas (parte bibliográfica y parte de estudios propios).

En la parte III se abordan los «Requisitos particulares de las solicitudes de autorización de comercialización» de medicamentos biológicos (archivo principal sobre plasma; archivo principal sobre antígenos de vacuna), radiofármacos, medicamentos homeopáticos, medicamentos a base de plantas y medicamentos huérfanos.

La parte IV, que trata de los «medicamentos de terapia avanzada», aborda los requisitos específicos de los medicamentos de terapia génica (mediante un sistema autólogo o alogénico humano, o mediante sistema xenogénico) y medicamentos de terapia celular, tanto de origen humano como animal, y medicamentos para trasplantes xenogénicos.

PARTE I
**REQUISITOS DE LOS EXPEDIENTES NORMALIZADOS DE
AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
1. Módulo 1: Información administrativa

1.1. Índice.-Deberá presentarse un índice exhaustivo de los módulos 1 a 5 del expediente presentado para solicitar la autorización de comercialización.

1.2. Formulario de solicitud.-El medicamento para el que se presenta la solicitud deberá identificarse mediante su nombre y el nombre de la(s) sustancia(s) activa(s), junto con su forma farmacéutica, vía de administración, dosificación y presentación final, incluido el envase.

Deberá hacerse constar el nombre y dirección del solicitante, así como el nombre y la dirección de los fabricantes y los lugares donde se realizan las distintas fases de fabricación (incluido el fabricante del producto acabado y el fabricante o fabricantes de las sustancias activas) y, cuando proceda, el nombre y dirección del importador.

El solicitante deberá identificar el tipo de solicitud e indicar, en su caso, las muestras que facilita.

Deberán adjuntarse con los datos administrativos copias de la autorización de fabricación que se define en el artículo 18 del Real Decreto 1564/1992, junto con una lista de países en los que se ha concedido la autorización, copias de los resúmenes de características del producto aprobadas por los Estados miembros y la lista de países en los que se ha presentado la solicitud.

Tal como se señala en el formulario de solicitud, los solicitantes deberán facilitar, entre otros elementos, datos detallados sobre el medicamento objeto de la misma, el fundamento jurídico de la solicitud, el titular propuesto de la autorización de comercialización y el fabricante o fabricantes, información sobre la situación jurídica de los medicamentos huérfanos, dictámenes científicos y un programa de desarrollo pediátrico.

1.3. Ficha técnica, etiquetado y prospecto.

1.3.1. Ficha técnica.-El solicitante deberá proponer una ficha técnica o resumen de las características del producto, con arreglo al artículo 6.

1.3.2. Etiquetado y prospecto.-Deberá facilitarse el texto de etiquetado propuesto para el acondicionamiento primario y el embalaje exterior, así como para el prospecto. Todos ellos deberán ajustarse al Capítulo III y anexos III, IV y V.

1.3.3. Maquetas y muestras.-El solicitante deberá facilitar muestras y/o maquetas del acondicionamiento primario y del embalaje exterior, las etiquetas y los prospectos del medicamento correspondiente.

1.3.4. Fichas técnicas ya aprobadas.-Con los datos administrativos del formulario de solicitud se adjuntarán copias de todas las fichas técnicas del producto con arreglo al artículo 6 y una lista de países en los que se ha presentado solicitud.

1.4. Información acerca de los expertos.-Con arreglo al artículo 6.5.j), los expertos deberán facilitar informes detallados de sus comprobaciones sobre los documentos y los datos que constituyen el expediente de autorización de comercialización, en concreto los módulos 3, 4 y 5 (documentación química, farmacéutica y biológica, documentación no clínica y documentación clínica, respectivamente). Los expertos deberán abordar los puntos decisivos relacionados con la calidad del medicamento y de los estudios realizados en animales y seres humanos y notificar todos los datos pertinentes para la evaluación.

Estos requisitos deberán cumplirse facilitando un resumen global de la calidad, una visión general de la parte no clínica (datos extraídos de estudios realizados en animales) y una visión general de la parte clínica que se incluirá en el módulo 2 del expediente de solicitud de autorización de comercialización. En el módulo 1 se presentará una declaración firmada por los expertos, junto con una síntesis de sus datos académicos, su formación y su experiencia laboral. Los expertos deberán poseer la adecuada cualificación técnica o profesional. Deberá declararse la relación profesional entre el experto y el solicitante.

1.5. Requisitos especiales para los distintos tipos de solicitudes.-En la parte II del presente anexo se exponen los requisitos específicos para los distintos tipos de solicitudes.

1.6. Evaluación del riesgo para el medio ambiente.-Si procede, en las solicitudes de autorización de comercialización se incluirá una evaluación general de los posibles riesgos para el medio ambiente debido a la utilización y/o eliminación del medicamento y se formularán las propuestas de disposiciones relativas al etiquetado que procedan. Deberán abordarse los riesgos para el medio ambiente relacionados con la liberación de medicamentos que contengan o consistan en organismos modificados genéticamente (OMG) con arreglo a la Ley 9/2003, de 25 de abril, por la que se establece el régimen jurídico de la utilización confinada, liberación voluntaria y comercialización de organismos modificados genéticamente y al Real Decreto 178/2004, de 30 de enero por el que se aprueba el Reglamento para el desarrollo y ejecución de la Ley 9/2003.

La información relacionada con el riesgo para el medio ambiente deberá figurar como anexo del módulo 1.

La información se presentará con arreglo a lo dispuesto en las disposiciones anteriores, teniendo en cuenta todos los documentos de orientación publicados por la Comisión acerca de la aplicación de la mencionada Directiva.

La información constará de los elementos siguientes:

Una introducción;

una copia de todos los posibles consentimientos por escrito a la liberación intencional en el medio ambiente de OMG con fines de investigación y desarrollo con arreglo al título II de la Ley 9/2003, de 25 de abril;

la información que se exige en los anexos II a IV de la Directiva 2001/18/CE, incluidos los métodos de detección e identificación y el identificador único de los OMG, más toda información suplementaria sobre los OMG o el producto que resulte pertinente para la evaluación del riesgo para el medio ambiente;

un informe de evaluación del riesgo para el medio ambiente elaborado a partir de la información que se especifica en los anexos III y IV de la Directiva 2001/18/CE y con arreglo al anexo II de la Directiva 2001/18/CE;

una conclusión en la que se tenga en cuenta la información anterior y la evaluación del riesgo para el medio ambiente y se proponga una estrategia adecuada de gestión de riesgos que incluya, en lo que concierne a los OMG y el producto correspondiente, un plan de seguimiento de la fase de postcomercialización y la determinación de toda indicación especial que deba figurar en el resumen de características del producto, el etiquetado o el prospecto;

medidas adecuadas para informar a los ciudadanos.

Deberá incluirse la firma con fecha del autor, los datos académicos, de formación y experiencia laboral del autor y una declaración de la relación entre el autor y el solicitante.

2. Módulo 2: Resúmenes

El objeto del presente módulo es resumir los datos químicos, farmacéuticos y biológicos y los datos no clínicos y clínicos presentados en los módulos 3, 4 y 5 del expediente de autorización de comercialización, y proporcionar los informes y síntesis señalados descritos en el artículo 6.5.j).

Deberán tratarse y analizarse los puntos decisivos. Se ofrecerán resúmenes objetivos en los que se incluirán tablas. En los informes se remitirá a las tablas o a la información que contenga la documentación principal presentada en el módulo 3 (documentación química, farmacéutica y biológica), el módulo 4 (documentación no clínica) y el módulo 5 (documentación clínica).

La información que contenga el módulo 2 deberá presentarse con arreglo al formato, contenido y sistema de numeración que se definen en el volumen 2 de la Nota explicativa para los solicitantes. Las síntesis y resúmenes deberán ajustarse a los principios y requisitos básicos que se establecen a continuación:

2.1. Índice general.-En el módulo 2 deberá figurar un índice de la documentación científica presentada en los módulos 2 a 5.

2.2. Introducción.-Deberá indicarse la clase farmacológica, el modo de acción y la utilización clínica propuesta del medicamento para el que se solicita la autorización de comercialización.

2.3. Resumen global de la calidad.-Se presentará un resumen global de la calidad, en el que se examinará la información relacionada con los datos químicos, farmacéuticos y biológicos.

Deberá hacerse hincapié en los parámetros críticos y cuestiones fundamentales en relación con aspectos de calidad, así como en la justificación de los casos en los que no se sigan las directrices pertinentes. En este documento se expondrán las líneas generales de los datos detallados correspondientes que se presentan en el módulo 3.

2.4. Visión general de la parte no clínica.-Deberá presentarse una valoración integrada y crítica de la evaluación no clínica del medicamento en animales/in vitro. Deberá incluirse la discusión y justificación de la estrategia de ensayo y de la desviación respecto a las directrices pertinentes.

Excepto para los medicamentos biológicos, deberá incluirse una evaluación de las impurezas y productos de degradación, así como de sus potenciales efectos farmacológicos y toxicológicos. Deberán discutirse las repercusiones de cualquier posible diferencia en la quiralidad, la forma química y el perfil de impurezas entre el compuesto utilizado en los estudios no clínicos y el producto que se desea comercializar.

Para los medicamentos biológicos, se evaluará la comparabilidad del material utilizado en los estudios no clínicos, los estudios clínicos y el medicamento que se desea comercializar.

Deberá realizarse una evaluación específica de la seguridad de todo nuevo excipiente.

Se definirán las características del medicamento demostradas en los estudios no clínicos y se discutirá las repercusiones de las conclusiones en relación con la seguridad del medicamento para la utilización clínica prevista en el ser humano.

2.5. Visión general de la parte clínica.-La visión general de la parte clínica tiene por objeto ofrecer un análisis crítico de los datos clínicos incluidos en el resumen clínico y el módulo 5. Se expondrán el enfoque del desarrollo clínico del medicamento, incluyendo el diseño del estudio crítico, las decisiones relacionadas con los estudios y la realización de los mismos.

Se ofrecerá una breve visión general de las conclusiones clínicas, en la que se tratarán las limitaciones importantes y se evaluarán los riesgos y beneficios a partir de las conclusiones de los estudios clínicos. Deberá interpretarse de qué modo las conclusiones relativas a la eficacia y a la seguridad justifican la dosis propuesta y las indicaciones y una evaluación de cómo la ficha técnica del producto y otros optimizarán los beneficios y afrontarán los riesgos.

Se expondrán las cuestiones relativas a la eficacia o la seguridad que se planteen en el desarrollo, así como los problemas pendientes de resolución.

2.6. Resumen no clínico.-Los resultados de los estudios de farmacología, farmacocinética y toxicología realizados en animales/in vitro se presentarán como resúmenes objetivos escritos y tabulados, que se presentarán en el orden siguiente:

Introducción.

Resumen escrito de farmacología.

Resumen tabulado de farmacología.

Resumen escrito de farmacocinética.

Resumen tabulado de farmacocinética.

Resumen escrito de toxicología.

Resumen tabulado de toxicología.

2.7. Resumen clínico.-Se ofrecerá un resumen objetivo detallado de la información clínica relativa al medicamento que se incluye en el módulo 5. Comprenderá los resultados de todos los estudios biofarmacéuticos, de los estudios clínicos de farmacología y de los estudios clínicos sobre eficacia y seguridad. Deberá presentarse una sinopsis de cada estudio.

La información clínica resumida se presentará en el orden siguiente:

Resumen de los estudios biofarmacéuticos y los métodos analíticos relacionados.

Resumen de los estudios clínicos de farmacología.

Resumen sobre eficacia clínica.

Resumen sobre seguridad clínica.

Sinopsis de cada estudio.

3. Módulo 3: Información química, farmacéutica y biológica para medicamentos que contengan sustancias activas químicas y/o biológicas

3.1. Formato y presentación.-El esquema general del módulo 3 es el siguiente:

Índice.

Conjunto de datos:

Principio activo:

Información general:

Nomenclatura.

Estructura.

Propiedades generales.

Fabricación:

Fabricante(s).

Descripción del proceso de fabricación y de los controles en proceso.

Control de materiales.

Control de las etapas críticas y los productos intermedios.

Validación y/o evaluación del proceso.

Desarrollo del proceso de fabricación.

Caracterización:

Elucidación de la estructura y otras características.

Impurezas.

Control del principio activo:

Especificaciones.

Procedimientos analíticos.

Validación de los procedimientos analíticos.

Análisis de lotes.

Justificación de las especificaciones.

Estándares o materiales de referencia.

Sistema de cierre del envase.

Estabilidad:

Resumen y conclusiones sobre estabilidad.

Protocolo de estabilidad después de la autorización y compromiso de estabilidad.

Datos de estabilidad.

Producto terminado:

Descripción y composición del medicamento.

Desarrollo farmacéutico:

Componentes del medicamento:

Principio activo.

Excipientes.

Medicamento:

Desarrollo de la formulación.

Sobredosificación.

Propiedades físico-químicas y biológicas.

Desarrollo del proceso de fabricación.

Sistema de cierre del envase.

Atributos microbiológicos.

Compatibilidad.

Fabricación:

Fabricante(s).

Fórmula del lote.

Descripción del proceso de fabricación y de los sistemas de control del proceso.

Control de etapas críticas y de los productos intermedios.

Validación y/o evaluación del proceso.

Control de los excipientes:

Especificaciones.

Procedimientos analíticos.

Validación de los procedimientos analíticos.

Justificación de las especificaciones.

Excipientes de origen humano o animal.

Nuevos excipientes.

Control del producto terminado:

Especificación (-ones).

Procedimientos analíticos.

Validación de los procedimientos analíticos.

Análisis de lotes.

Caracterización de las impurezas.

Justificación de la especificación (-ones).

Estándares o materiales de referencia.

Sistema de cierre del envase.

Estabilidad:

Resumen y conclusiones sobre estabilidad.

Protocolo de estabilidad después de la autorización y compromiso de estabilidad.

Datos de estabilidad.

Anexos:

Instalaciones y equipo (únicamente medicamentos biológicos).

Evaluación de la seguridad respecto a los agentes extraños/externos.

Excipientes.

Información suplementaria para la Unión Europea:

Esquema de la validación del proceso para el producto terminado.

Producto sanitario.

Certificado(s) de idoneidad.

Medicamentos que contengan o utilicen en el proceso de fabricación materiales de origen animal y/o humano (procedimiento relativo a las encefalopatías espongiformes transmisibles, EET).

Referencias bibliográficas.

3.2. Contenido.-Principios básicos y requerimientos.

1. En los datos químicos, farmacéuticos y biológicos que se faciliten deberán incluir, en relación con el (los) principio(s) activo(s) y el producto terminado, toda la información pertinente acerca del desarrollo, el proceso de fabricación, la caracterización y propiedades, operaciones y requisitos de control de calidad estabilidad, así como una descripción de la composición y presentación del producto terminado.
2. Se presentarán dos conjuntos principales de datos, respectivamente relacionados con el (los) principio(s) activo(s) y con el producto terminado.
3. Este módulo deberá, además, proporcionar información detallada sobre los materiales de partida y materias primas utilizados durante las operaciones de fabricación del principio(s) activo(s), y los excipientes incorporados en la formulación del producto terminado.
4. Todos los procedimientos y métodos utilizados para la fabricación y control del principio activo y el producto terminado deberán describirse de manera suficientemente pormenorizada para que puedan reproducirse en los ensayos realizados a petición de la autoridad competente. Todos los ensayos estarán en consonancia con el estado actual del progreso científico y deberán estar validados. Se proporcionarán los resultados de los estudios de validación. En el caso de los procedimientos de ensayo incluidos en la Farmacopea Europea, esta descripción deberá sustituirse por la referencia correspondiente a la(s) monografía(s) y capítulo(s) general(es).
5. Las monografías de la Real Farmacopea Española y de la Farmacopea Europea deberán ser aplicables a todas las sustancias, preparados y formas farmacéuticas que figuren en ellas.

No obstante, cuando un material de la Farmacopea Europea o de la farmacopea de un Estado miembro haya sido preparado mediante un método susceptible de dejar impurezas no controladas en la monografía de la farmacopea, se deberán declarar dichas impurezas y sus límites máximos de tolerancia y deberá describirse un procedimiento de ensayo adecuado. En aquellos casos en que una especificación que figure en una monografía de la Farmacopea Europea o en la farmacopea de un Estado miembro pueda resultar insuficiente para garantizar la calidad de la sustancia, las autoridades competentes podrán solicitar al titular de la autorización de comercialización especificaciones más adecuadas. Las autoridades competentes deberán informar a las autoridades responsables de la farmacopea de que se trate. El titular de la autorización de comercialización proporcionará a las autoridades responsables de dicha farmacopea los detalles de la presunta insuficiencia y las especificaciones adicionales aplicadas.

En el caso de los procedimientos analíticos incluidos en la Farmacopea Europea, podrá sustituirse tal descripción en cada apartado pertinente por la referencia pormenorizada que proceda a la(s) monografía(s) y capítulo(s) general(es).

6. En caso de que los materiales de partida, materias primas, principio(s) activo(s) o excipiente(s) no estén descritos en la Farmacopea Europea ni en la farmacopea de un Estado miembro, podrá aceptarse el cumplimiento con la monografía de la farmacopea de un tercer país. En estos casos, el solicitante presentará una copia de la monografía,

acompañada por la validación de los procedimientos analíticos contenidos en la monografía y por una traducción, cuando proceda.

7. En caso de que el principio activo y/o material de partida, materia prima o los excipientes sean objeto de una monografía de la Farmacopea Europea, el solicitante podrá hacer referencia a un certificado de idoneidad, que, cuando haya sido expedido por la Dirección Europea para la Calidad del Medicamento (EDQM), se presentará en el apartado que corresponda del presente Módulo. Se considerará que dichos certificados de idoneidad de la monografía de la Farmacopea Europea sustituyen los datos pertinentes de los apartados correspondientes descritos en este módulo. El fabricante garantizará por escrito al solicitante que el proceso de fabricación no se ha modificado desde la concesión del certificado de idoneidad por parte de la Dirección Europea para la Calidad del Medicamento.

8. Para un principio activo bien definido, su fabricante o el solicitante podrán disponer que:

a) La descripción del proceso de fabricación,

b) el control de calidad durante la fabricación, y

c) la validación del proceso se faciliten en un documento separado (parte cerrada) dirigido directamente a las autoridades competentes por el fabricante del principio activo, en calidad de archivo maestro del principio activo.

En este caso, sin embargo, el fabricante deberá proporcionar al solicitante todos los datos que puedan resultar necesarios para que éste asuma la responsabilidad del medicamento. El fabricante deberá comprometerse por escrito frente al solicitante a garantizar la homogeneidad de los lotes y a no modificar el proceso de fabricación o las especificaciones sin haberle previamente informado.

Se deberán presentar a las autoridades competentes los documentos en apoyo de esta solicitud de modificación; dichos documentos también se proporcionarán al solicitante cuando se refieran a la parte abierta del archivo maestro.

9. Medidas específicas concernientes a la prevención de la transmisión de encefalopatías espongiformes animales (materiales procedentes de rumiantes): en cada fase del proceso de fabricación, el solicitante deberá demostrar el cumplimiento de los materiales utilizados con la Nota Explicativa sobre Minimización del Riesgo de Transmisión de los Agentes de la Encefalopatía Espongiforme Animal a través de Medicamentos y sus actualizaciones, publicada por la Comisión en el «Diario Oficial de la Unión Europea».

La demostración del cumplimiento con lo dispuesto en la mencionada Nota Explicativa, podrá realizarse presentando, preferiblemente, un certificado de idoneidad en relación con la monografía pertinente de la Farmacopea Europea expedido por la Dirección Europea para la Calidad del Medicamento, o bien los datos científicos que corroboren dicho cumplimiento.

10. En relación con los agentes extraños/externos, deberá facilitarse información que evalúe el riesgo con respecto a la contaminación potencial por dicho tipo de agentes,

bien sean virales o no virales, tal como se establece en las directrices correspondientes y en la monografía y el capítulo generales pertinentes de la Farmacopea Europea.

11. Se describirán con los detalles necesarios todos los aparatos y equipos especiales que puedan utilizarse en alguna fase del proceso de fabricación y las operaciones de control del producto terminado.

12. En los casos en que proceda y sea necesario, se presentará la marca CE requerida por la legislación comunitaria sobre productos sanitarios.

Deberá prestarse particular atención a los elementos seleccionados siguientes.

3.2.1. Principio o principios activos.

3.2.1.1. Información general e información sobre los materiales de partida y materias primas.

a) Se proporcionará información sobre la nomenclatura del principio activo incluyendo la denominación común internacional recomendada (DCI), la denominación de la Farmacopea Europea si procede y la(s) denominación (-ones) química(s).

Se proporcionará la fórmula estructural, incluyendo la estereoquímica relativa y absoluta, la fórmula molecular y la masa molecular relativa. En el caso de los medicamentos biotecnológicos, si procede, deberá comunicarse la secuencia de aminoácidos esquemática y la masa molecular relativa.

Se presentará una lista de propiedades físico-químicas y otras propiedades relevantes de la sustancia activa, incluyendo la actividad biológica en el caso de los medicamentos biológicos.

b) A efectos del presente anexo, se entenderá por materiales de partida todos los materiales a partir de los cuales se fabrica o de los que se extrae el principio activo.

En el caso de los medicamentos biológicos, se entenderá por materiales de partida toda sustancia de origen biológico, tales como los microorganismos, órganos y tejidos de origen vegetal o animal, las células o fluidos (incluyendo sangre y plasma) de origen humano o animal y los diseños celulares biotecnológicos (sustratos celulares, sean o no recombinantes, incluidas las células primarias).

Un medicamento biológico es un producto cuyo principio activo es biológico.

Una sustancia biológica es aquella que se produce o se extrae a partir de una fuente biológica y que necesita, para su caracterización y determinación de su calidad, una combinación de ensayos físico-químico y biológico junto con el proceso de producción y su control.

Se considerarán medicamentos biológicos: los medicamentos inmunológicos y los medicamentos derivados de la sangre o el plasma humanos; los medicamentos que pertenezcan al ámbito de aplicación del apartado 1 del anexo del Reglamento (CE) núm.

726/2004; los medicamentos de terapia avanzada, definidos en la parte IV del presente anexo.

Cualquier otra sustancia utilizada para la fabricación o extracción del (los) principio(s) activo(s), pero de las que no deriva directamente dicho principio activo, como los reactivos, los medios de cultivo, suero de ternera fetal, aditivos y soluciones tampón utilizadas para la cromatografía, etc., se consideran materias primas.

3.2.1.2. Proceso de fabricación del principio o principios activos.

a) La descripción del proceso de fabricación del principio activo representa el compromiso del solicitante respecto a la fabricación del principio activo. Para describir de manera adecuada el proceso de fabricación y los controles en proceso, se facilitará la información adecuada que se establece en las directrices publicadas por la Agencia Europea de Medicamentos.

b) Se presentará una relación de todos los materiales necesarios para fabricar el(los) principio(s) activo(s), identificando en qué parte del proceso se utiliza cada material. Se facilitará información sobre la calidad y el control de dichos materiales. También se presentará información que demuestre que los materiales cumplen los estándares apropiados para su utilización prevista.

Se presentará una relación de las materias primas y se documentarán también su calidad y sus procedimientos de control.

Se proporcionarán el nombre, la dirección y la responsabilidad de cada fabricante, incluyendo sus contratistas, y cada una de las sedes de producción o instalaciones propuestas dedicadas a la fabricación y control.

c) Para los medicamentos biológicos se aplicarán los siguientes requisitos adicionales.

Se describirá y documentará el origen y la historia de los materiales de partida.

Respecto a las medidas específicas de prevención de la transmisión de las encefalopatías espongiformes animales, el solicitante deberá demostrar que el principio activo cumple con lo dispuesto en la Nota Explicativa sobre Minimización del Riesgo de Transmisión de los Agentes de la Encefalopatía Espongiforme Animal a través de Medicamentos y sus actualizaciones, publicada por la Comisión en el «Diario Oficial de la Unión Europea».

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

Los materiales de siembra, los bancos de células, las mezclas de suero o plasma sin elaborar y demás materias de origen biológico, así como, siempre que sea posible, los materiales de los que se hayan obtenido, deberán someterse a ensayos para comprobar que están libres de agentes extraños/externos.

Cuando la presencia de agentes extraños/externos potencialmente patogénicos es inevitable, el material correspondiente deberá utilizarse si un tratamiento posterior garantiza su eliminación y/o inactivación, y esto deberá ser validado.

Siempre que sea posible, la producción de vacunas deberá basarse en un sistema de lotes de siembra y de bancos celulares establecidos. En el caso de vacunas bacterianas y virales, las características del agente infeccioso deberán demostrarse en los materiales de siembra. Además, para las vacunas vivas, la estabilidad de las características de atenuación deberán ser demostradas en el material de siembra, si esta prueba no es suficiente, las características de atenuación deberán también demostrarse en la etapa de producción.

Cuando se trate de medicamentos derivados de la sangre o del plasma humano, deberán describirse y documentarse, con arreglo a lo dispuesto en la parte III del presente anexo, el origen y los criterios de recogida, transporte y conservación de los materiales de partida.

Se describirán las instalaciones y el equipo de fabricación.

d) Deberán facilitarse, si procede, los ensayos y los criterios de aceptación realizados en cada una de las etapas críticas, información sobre la calidad y el control de los productos intermedios, así como sobre la validación del proceso y/o los estudios de evaluación.

e) Si la presencia de agentes extraños/externos potencialmente patógenos es inevitable, el material correspondiente deberá utilizarse únicamente si un tratamiento posterior garantiza su eliminación y/o inactivación, y esto deberá ser validado en el apartado en que se aborde la evaluación de la seguridad viral.

f) Se facilitará una descripción y discusión de los cambios significativos introducidos en el proceso de fabricación durante el desarrollo y/o el lugar de fabricación del principio activo.

3.2.1.3. Caracterización del principio o principios activos.-Deberán presentarse datos que pongan de manifiesto la estructura y otras características del principio(s) activo(s). Se facilitará la confirmación de la estructura del principio(s) activo(s) a partir de algún método físico-químico y/o inmuno-químico y/o biológico, así como información sobre las impurezas.

3.2.1.4. Control del principio(s) activo(s).-Se presentará información detallada sobre las especificaciones utilizadas para los controles de rutina del(los) principio(s) activo(s), la justificación de la elección de dichas especificaciones, métodos de análisis y su validación.

Se presentarán los resultados del control efectuado en lotes fabricados durante el desarrollo.

3.2.1.5. Estándares o materiales de referencia.-Se identificarán y describirán detalladamente los estándares y preparaciones de referencia. Cuando sea relevante, se utilizará material de referencia químico y biológico de la Farmacopea Europea.

3.2.1.6. Envase y sistema de cierre del principio activo.-Se presentará la descripción del envase y el sistema o sistemas de cierre y sus especificaciones.

3.2.1.7. Estabilidad del principio(s) activo(s).

a) Deberán resumirse los tipos de estudios realizados, los protocolos empleados y los resultados de los estudios.

b) Se presentarán con el formato adecuado los resultados detallados de los estudios de estabilidad, incluyendo información relativa a los procedimientos analíticos para obtener dichos datos, así como la validación de estos procedimientos.

c) Se facilitarán el protocolo de estabilidad tras la autorización y el compromiso de estabilidad.

3.2.2. Producto terminado.

3.2.2.1. Descripción y composición del producto terminado.-Deberá describirse el producto terminado y su composición. La información deberá incluir la descripción de la forma farmacéutica y su composición con todos los componentes del producto terminado, la cantidad de los mismos por unidad y la función:

Del principio(s) activo(s).

Componente(s) los excipientes, cualquiera que sea su naturaleza o la cantidad utilizada, incluyendo los colorantes, conservantes, adyuvantes, estabilizadores, espesantes, emulsionantes, correctores del sabor, aromatizantes, etcétera.

Los componentes de la cubierta externa de los medicamentos (cápsulas duras, cápsulas blandas, supositorios, comprimidos recubiertos, comprimidos recubiertos con cubierta pelicular, etc.) que vayan a ser ingeridos o administrados al paciente de otra forma.

Estos aspectos deberán completarse con cualquier otro dato relevante relacionado con el tipo de envase y, si procede, su sistema de cierre, junto con detalle de los dispositivos que serán utilizados para la administración del medicamento y que se suministrarán con él.

La «terminología usual», a utilizar en la descripción de los componentes del medicamento, deberá ser:

Cuando se trate de productos que figuren en la Farmacopea Europea o, en su defecto, en la farmacopea nacional de un Estado Miembro, la denominación principal recogida en el encabezamiento de la correspondiente monografía con referencia a la farmacopea de que se trate;

para los restantes productos, la denominación común internacional recomendada por la Organización Mundial de la Salud o, en su defecto, la denominación científica exacta; las sustancias que carezcan de denominación común internacional o de denominación científica exacta se describirán declarando a su origen y modo de obtención, completándose estos datos con cualquier otro detalle relevante, en caso necesario;

con respecto a los colorantes, la designación por el código «E» que se les atribuya en el Real Decreto 2001/1995, de 7 de diciembre, por el que se aprueba la lista positiva de aditivos colorantes autorizados para su uso en la elaboración de productos alimenticios, así como sus condiciones de utilización.

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

Los principios activos presentes en forma de compuestos o derivados se designarán cuantitativamente mediante su masa total y, en caso necesario o relevante, mediante la masa de las fracciones activas de la molécula.

En el caso de los medicamentos que contengan un principio activo cuya autorización se haya solicitado en cualquier Estado miembro por primera vez, la declaración cuantitativa de un principio activo que sea una sal o hidrato se expresará sistemáticamente en términos de masa de los fragmentos activos de la molécula. Todas las autorizaciones posteriores de medicamentos en los Estados miembros dispondrán de su composición cualitativa expresada de la misma manera para el mismo principio activo.

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

3.2.2.2. Desarrollo farmacéutico.-El presente capítulo se dedicará a la información sobre los estudios de desarrollo realizados para establecer que la forma farmacéutica, la formulación, el proceso de fabricación, el sistema de cierre del envase, los atributos microbiológicos y las instrucciones de uso son los adecuados para el uso previsto especificado en el expediente de solicitud de autorización de comercialización.

Los estudios descritos en el presente capítulo son distintos de las pruebas de controles de rutina que se realizan según las especificaciones. Se determinarán y describirán los parámetros críticos de la formulación y los atributos del proceso que puedan influir en la reproducibilidad del lote, la eficacia del medicamento y su calidad. Los datos de apoyo adicionales deberán remitir, cuando proceda, a los capítulos relevantes del Módulo 4 (Informes de estudios no clínicos) y del Módulo 5 (Informes de estudios clínicos) del expediente de solicitud de autorización de comercialización.

a) Deberá documentarse la compatibilidad del principio activo con los excipientes, así como las características físico-químicas clave del principio activo que puedan influir en la eficacia del producto terminado o en la compatibilidad de los distintos principios activos entre sí en el caso de los productos en los que se combinen.

- b) Se documentará la elección de los excipientes, especialmente en relación con sus funciones respectivas y su concentración.
- c) Se describirá el desarrollo del producto terminado, teniendo en consideración la vía de administración y la utilización propuestas.
- d) Deberá justificarse cualquier sobredosificación en la formulación(es).
- e) En lo que respecta a las propiedades físico-químicas y biológicas, deberán tratarse y documentarse todos los parámetros que conciernan al comportamiento del producto terminado.
- f) Se presentará la selección y optimización del proceso de fabricación, así como las diferencias entre el (los) proceso(s) de fabricación utilizados para producir lotes clínicos pivotaes y el proceso empleado para la fabricación del producto terminado propuesto.
- g) Se documentará la idoneidad del envase y el sistema de cierre empleado para el almacenamiento, el transporte y la utilización del producto terminado. Puede ser necesario considerar la posible interacción entre el medicamento y el envase.
- h) Los atributos microbiológicos de la forma farmacéutica en relación con productos no estériles y estériles deberán ajustarse a lo prescrito en la Farmacopea Europea y documentarse con arreglo a ello.
- i) Con el fin de ofrecer información útil y adecuada para el etiquetado, se documentará la compatibilidad del producto terminado con los diluyentes de reconstitución y los dispositivos de administración.

3.2.2.3. Proceso de fabricación del producto terminado.

- a) La descripción del método de fabricación que deberá acompañar a la solicitud de autorización se redactará de forma que ofrezca una idea clara del carácter de las operaciones efectuadas.

Con este fin, dicha descripción deberá incluir, como mínimo:

Referencia a las diferentes fases del proceso de fabricación, incluidos los sistemas de control del proceso y los criterios de aceptación correspondientes, de modo que se pueda evaluar si los procesos utilizados en la producción de la forma farmacéutica puedan producir un cambio adverso en los componentes;

en caso de fabricación en serie, información completa sobre las precauciones tomadas para asegurar la homogeneidad del producto terminado;

estudios experimentales de validación del procedimiento de fabricación cuando se emplee un método de fabricación no estándar o cuando sea crítico para el producto;

en el caso de medicamentos estériles, detalles de los procesos de esterilización y/o asépticos utilizados;

la fórmula detallada del lote.

Se presentará el nombre, la dirección y la responsabilidad de cada fabricante, incluidos sus contratistas, y cada una de las sedes de producción o instalaciones propuestas dedicadas a la fabricación y ensayo.

b) Se incluirán los datos relativos a los ensayos de control del producto que puedan realizarse en una fase intermedia del proceso de fabricación, con el fin de asegurar la consistencia de la producción.

Estos ensayos son esenciales para comprobar la conformidad del medicamento con la fórmula cuando, excepcionalmente, el solicitante proponga un método analítico para analizar el producto terminado que no incluya la determinación de todos los principios activos (o de todos los componentes del excipiente sujetos a los mismos requerimientos que las sustancias activas).

Lo anterior será igualmente aplicable cuando el control de calidad del producto terminado dependa de los controles en proceso, especialmente en el caso de que el medicamento se defina principalmente por su proceso de preparación.

c) Se presentará descripción, documentación y resultados de los estudios de validación para las etapas o ensayos críticos utilizados en el proceso de fabricación.

3.2.2.4. Control de los excipientes.

a) Se presentará una relación de todos los materiales necesarios para fabricar el (los) excipiente(s), identificando cuándo se emplea cada material en el proceso. Se facilitará información sobre la calidad y el control de dichos materiales. También se presentará información que demuestre que los materiales cumplen los estándares apropiados para su utilización prevista.

En todos los casos, los colorantes deberán reunir los requisitos que se establecen en el Real Decreto 2001/1995, de 7 de diciembre. Además, los colorantes deberán cumplir los criterios de pureza establecidos en el Real Decreto 2107/1996, de 20 de septiembre, por el que se establecen las normas de identidad y pureza de los colorantes utilizados en los productos alimenticios.

b) Deberán detallarse las especificaciones de cada excipiente, así como su justificación.

Se describirán y validarán debidamente los procedimientos analíticos.

c) Se prestará atención específica a los excipientes de origen humano o animal.

Respecto a las medidas específicas relativas a la prevención de la transmisión de encefalopatías espongiiformes animales, el solicitante deberá demostrar asimismo que el medicamento está fabricado con arreglo a la Nota Explicativa sobre Minimización del Riesgo de Transmisión de los Agentes de la Encefalopatía Espongiiforme Animal a través de Medicamentos y sus actualizaciones, publicada por la Comisión en el «Diario Oficial de la Unión Europea».

Para demostrar el cumplimiento de lo dispuesto en la mencionada Nota Explicativa, se podrá presentar, preferiblemente, un certificado de idoneidad con la monografía relativa a Encefalopatías Espongiformes Transmisibles de la Farmacopea Europea, o bien los datos científicos que corroboran dicho cumplimiento.

d) Nuevos excipientes.

Para los excipientes utilizados por primera vez en un medicamento o para una nueva vía de administración, se presentarán con arreglo al formato del principio activo previamente descrito todos los datos de fabricación, caracterización y controles, haciendo referencia cruzada a los datos de apoyo relativos a seguridad, tanto clínicos como no clínicos.

Se presentará un documento en el que figurará la información pormenorizada de carácter químico, farmacéutico y biológico. Dicha información deberá presentarse en el mismo orden que el capítulo dedicado al (los) principio(s) activo(s) del módulo 3.

La información relativa a nuevos excipientes podrá presentarse como documento independiente según el formato descrito en los párrafos anteriores. En caso de que el solicitante no sea el fabricante del nuevo excipiente, el mencionado documento independiente deberá ponerse a disposición del solicitante para su presentación a la autoridad competente.

En el módulo 4 del expediente se ofrecerá información suplementaria sobre los estudios de toxicidad con el excipiente novedoso.

En el módulo 5 se presentarán los estudios clínicos.

3.2.2.5. Control del producto terminado.-A efectos de control del producto terminado, se entenderá por lote de un medicamento una entidad que comprenda todas las unidades de una forma farmacéutica que provengan de una misma cantidad inicial de material y hayan sido sometidas a la misma serie de operaciones de fabricación y esterilización o, en el caso de un proceso de producción continuo, todas las unidades fabricadas en un lapso de tiempo determinado.

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

Se presentará información detallada sobre las especificaciones, la justificación (liberación y período de validez) de su elección, los métodos de análisis y su validación.

3.2.2.6. Estándares o materiales de referencia.-Se determinarán y describirán detalladamente los estándares y materiales de referencia utilizados para poner a prueba el producto terminado, en caso de que no se hayan presentado anteriormente en el apartado relativo al principio activo.

3.2.2.7. Envase y cierre del producto terminado.-Se entregará la descripción del envase y el sistema o sistemas de cierre, incluyendo la identidad de cada material de acondicionamiento primario y sus especificaciones. En las especificaciones se incluirán

la descripción e identificación. Se incluirán, cuando proceda, los métodos no recogidos en la farmacopea (con validación).

Para los materiales de acondicionamiento exterior no funcionales únicamente se ofrecerá una breve descripción. Para los materiales de embalaje exterior funcionales se ofrecerá información suplementaria.

3.2.2.8. Estabilidad del producto terminado.

a) Deberán resumirse los tipos de estudios realizados, los protocolos empleados y los resultados de los estudios.

b) Se presentarán con el formato adecuado los resultados pormenorizados de los estudios sobre estabilidad, incluida la información relativa a los procedimientos de análisis seguidos para obtener los datos, así como la validación de dichos procedimientos; para las vacunas, se proporcionará la información sobre la estabilidad acumulativa en aquellos casos en que sea pertinente.

c) Se facilitarán el protocolo de estabilidad tras la aprobación y el compromiso de estabilidad.

4. Módulo 4: Informes no clínicos

4.1. Formato y presentación.-El esquema general del módulo 4 es el siguiente:

Índice.

Informes de estudios.

Farmacología:

Farmacodinámica primaria.

Farmacodinámica secundaria.

Farmacología de seguridad.

Interacciones farmacodinámicas.

Farmacocinética:

Métodos analíticos e informes de validación.

Absorción.

Distribución.

Metabolismo.

Excreción.

Interacciones farmacocinéticas (no clínicas).

Otros estudios de farmacocinética.

Toxicología:

Toxicidad por dosis única.

Toxicidad por administración continuada.

Genotoxicidad.

In vitro.

In vivo (incluidas las evaluaciones toxicocinéticas de apoyo).

Carcinogénesis:

Estudios a largo plazo.

Estudios a corto o medio plazo.

Otros estudios.

Toxicidad en la reproducción y el desarrollo:

Fertilidad y desarrollo embrionario inicial.

Desarrollo embrionario y fetal.

Desarrollo prenatal y postnatal.

Estudios en los que se administran dosis a las crías (animales jóvenes) y/o se evalúan posteriormente.

Tolerancia local.

Otros estudios sobre toxicidad:

Antigenicidad.

Inmunotoxicidad.

Estudios mecanicistas.

Dependencia.

Metabolitos.

Impurezas.

Otros.

Referencias bibliográficas.

4.2. Contenido: Principios y requisitos básicos.-Deberá prestarse particular atención a los elementos seleccionados siguientes:

1. Las pruebas toxicológicas y farmacológicas deberán poner de manifiesto lo siguiente:

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

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

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

2. En el caso de medicamentos biológicos tales como medicamentos inmunológicos y medicamentos derivados de la sangre o el plasma humanos, puede ser necesario adaptar los requisitos del presente módulo para algunos productos determinados; por esta razón, el solicitante deberá justificar el programa de las pruebas.

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

Todas las pruebas que requieran la administración reiterada del producto se diseñarán de modo que tengan en consideración la posible inducción de anticuerpos e interferencia por parte de éstos; deberá preverse un estudio de la función reproductora, de la toxicidad embrionaria, fetal y perinatal, del potencial mutágeno así como del potencial carcinógeno. Cuando los efectos sean atribuibles a componentes distintos del principio o principios activos, el estudio podrá sustituirse por la validación de la eliminación de aquéllos.

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

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

4.2.1. Farmacología.-El estudio de farmacología deberá efectuarse siguiendo dos planteamientos distintos:

En primer lugar, las acciones relacionadas con el uso terapéutico propuesto deberán estudiarse y describirse de manera adecuada. Siempre que sea posible se realizarán ensayos reconocidos y validados, tanto in vivo como in vitro. Deberán describirse

técnicas experimentales novedosas de manera suficientemente pormenorizada para que puedan reproducirse. Los resultados se expresarán en términos cuantitativos, utilizando, por ejemplo, curvas dosis-efecto y tiempo-efecto, etc. En la medida de lo posible, se establecerán comparaciones con los datos correspondientes a una sustancia o sustancias con una acción terapéutica análoga.

En segundo lugar, el solicitante deberá investigar las posibles repercusiones farmacodinámicas no deseadas de la sustancia en las funciones fisiológicas. Tales investigaciones se realizarán en exposiciones correspondientes a la gama terapéutica prevista y por encima de la misma. Las técnicas experimentales, a no ser que sean las que se utilicen habitualmente, se describirán de forma tal que permitan su reproducción, debiendo el investigador demostrar su validez. Deberá estudiarse todo indicio de modificación de las respuestas derivadas de la administración reiterada de la sustancia.

Respecto a la interacción farmacodinámica de los medicamentos, las pruebas de combinaciones de principios activos podrán justificarse bien por necesidades farmacológicas, bien por indicaciones clínicas. En el primer caso, el estudio farmacodinámico deberá poner de manifiesto aquellas interacciones que hagan recomendable la combinación para el uso clínico. En el segundo caso, cuando la experimentación clínica tenga por fin justificar científicamente la combinación de sustancias, la investigación deberá determinar si los efectos esperados de la combinación pueden demostrarse en animales y, como mínimo, la importancia de las reacciones adversas.

4.2.2. Farmacocinética.-Se entiende por farmacocinética el estudio del conjunto de procesos que sufre el principio activo y sus metabolitos en el organismo. Comprende el estudio de la absorción, la distribución, el metabolismo (biotransformación) y la excreción de las sustancias.

El estudio de estas distintas fases se puede llevar a cabo principalmente con métodos físicos, químicos o en su caso biológicos, y mediante la observación de la actividad farmacodinámica real de la propia sustancia.

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

También pueden realizarse estudios *in vitro*, con la ventaja de la utilización de material humano para su comparación con material animal (es decir, fijación con proteínas, metabolismo, interacción entre medicamentos).

Es necesario el estudio farmacocinético de todas las sustancias farmacológicamente activas. Cuando se trate de nuevas combinaciones de sustancias conocidas que hayan sido estudiadas con arreglo a las disposiciones del presente Real Decreto, no será necesario exigir las investigaciones farmacocinéticas si las pruebas de toxicidad y la experimentación clínica justifican su omisión.

El programa farmacocinético se elaborará de modo que sean posibles la comparación y la extrapolación entre animales y seres humanos.

4.2.3. Toxicología.

a) Toxicidad por dosis única.-Una prueba de toxicidad por dosis única es un estudio cualitativo y cuantitativo de las reacciones tóxicas que pueden derivarse de una administración única del principio o principios activos contenidos en el medicamento, en las proporciones y en el estado físico-químico en que están presentes en el producto.

La prueba de toxicidad por dosis única puede realizarse con arreglo a las orientaciones pertinentes publicadas por la Agencia Europea de Medicamentos.

b) Toxicidad por administración continuada.-Las pruebas de toxicidad por administración continuada tendrán por objeto revelar las alteraciones funcionales y/o anatomo-patológicas subsiguientes a la administración repetida del principio activo o de la combinación de principios activos en cuestión y establecer de qué modo se relacionan dichas alteraciones con la posología.

Generalmente es aconsejable realizar dos pruebas: una a corto plazo, durante dos a cuatro semanas, y la otra a largo plazo. La duración de la segunda prueba dependerá de las condiciones de la utilización clínica. Su objeto es describir los posibles efectos nocivos, a los que deberá prestarse atención en los estudios clínicos. La duración se define en las directrices correspondientes publicadas por la Agencia Europea de Medicamentos.

c) Genotoxicidad.-El objeto del estudio del potencial mutagénico y clastogénico es revelar las alteraciones que puede causar una sustancia en el material genético de las personas y las células. Las sustancias mutagénicas pueden representar un riesgo para la salud, ya que la exposición a un mutágeno supone el riesgo de inducir una mutación germinal, con la posibilidad de trastornos hereditarios, y el riesgo de mutaciones somáticas, que incluso pueden ser causa de cáncer. Dicho estudio será obligatorio para cualquier sustancia nueva.

d) Carcinogénesis.-Se exigirá habitualmente efectuar pruebas dirigidas a revelar efectos carcinógenos:

1. Estos estudios se realizarán con todos los medicamentos cuya utilización clínica se prevea para un período prolongado de la vida del paciente, bien de manera continuada, bien de manera reiterada e intermitente.

2. Los estudios relativos a determinados medicamentos se recomiendan si se piensa que representan un potencial carcinogénico, por ejemplo tomando como referencia un producto de la misma clase o estructura, o a raíz de pruebas obtenidas en estudios de toxicidad por administración continuada.

3. No son necesarios los estudios con componentes inequívocamente genotóxicos, ya que se supone que son carcinógenos que afectan a distintas especies y suponen un riesgo para el ser humano. Si se pretende administrar un medicamento de este tipo de

manera crónica a seres humanos, puede resultar necesario un estudio crónico para detectar efectos tumorigénicos precoces.

e) Toxicidad en la reproducción y el desarrollo.-La investigación acerca de posibles alteraciones de la función reproductora masculina o femenina, así como los efectos nocivos para los descendientes, deberá realizarse mediante las pruebas pertinentes.

En ellas se incluyen los estudios sobre la repercusión en la función reproductora masculina y femenina, sobre los efectos tóxicos y teratógenos en todas las fases de desarrollo desde la concepción a la madurez sexual, así como los efectos latentes, cuando el medicamento investigado ha sido administrado a la mujer durante el embarazo.

Deberá justificarse de manera adecuada la omisión de tales pruebas.

En función de la utilización indicada del medicamento, podrá justificarse la realización de estudios suplementarios acerca del desarrollo de la descendencia cuando se administra el medicamento.

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

La concepción del estudio se determinará teniendo en cuenta el estado de los conocimientos científicos en el momento de presentarse la solicitud.

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

Deberán realizarse las pruebas sobre tolerancia local con el preparado que se está desarrollando para su uso humano, utilizando el vehículo y/o los excipientes en el tratamiento del grupo o grupos de control. Si es preciso, se incluirán controles y sustancias de referencia positivos.

La concepción de las pruebas de tolerancia local (elección de la especie, duración, frecuencia y vía de administración, dosificación) dependerá del problema que deba investigarse y las condiciones propuestas de administración en la utilización clínica.

Deberá realizarse la reversibilidad de las lesiones locales cuando resulte pertinente.

Los estudios en animales podrán sustituirse por pruebas validadas in vitro, siempre que los resultados de las pruebas sean de calidad y utilidad análogas para los fines de la evaluación de la seguridad.

En el caso de las sustancias químicas aplicadas a la piel (por ejemplo, dérmicas, rectales, vaginales) se evaluará el potencial de sensibilización como mínimo en uno de los sistemas de prueba actualmente disponibles (ensayo con cobayas o ensayo de ganglio linfático local).

5. Módulo 5: Informes de estudios clínicos

5.1. Formato y presentación.-El esquema general del módulo 5 es el siguiente:

Índice de informes de estudios clínicos.

Listado en forma de tabla de todos los estudios clínicos.

Informes de los estudios clínicos.

Informes de estudios biofarmacéuticos.

Informes de estudios de biodisponibilidad.

Informes de estudios comparativos de biodisponibilidad y bioequivalencia.

Informes de estudios de correlación in vitro-in vivo.

Informes de métodos bioanalíticos y analíticos.

Informes de estudios sobre farmacocinética mediante biomateriales humanos.

Informes de estudios de fijación con proteínas del plasma.

Informes de estudios sobre metabolismo hepático e interacción.

Informes de estudios mediante otros biomateriales humanos.

Informes de estudios de farmacocinética humana.

Informes de estudios de farmacocinética y tolerancia inicial en sujetos sanos.

Informes de estudios de farmacocinética y tolerancia inicial en pacientes.

Informes de estudios de farmacocinética de factores intrínsecos.

Informes de estudios de farmacocinética de factores extrínsecos.

Informes de estudios de farmacocinética en la población.

Informes de estudios de farmacodinámica humana.

Informes de estudios de farmacodinámica y farmacocinética/farmacodinámica en sujetos sanos.

Informes de estudios de farmacodinámica y farmacocinética/farmacodinámica en pacientes.

Informes de estudios sobre eficacia y seguridad.

Informes de estudios clínicos controlados relativos a la indicación declarada.

Informes de estudios clínicos no controlados.

Informes de análisis de datos procedentes de diversos estudios, incluido cualquier meta-análisis, análisis comparativo («bridging analyses») y análisis integrado formal.

Otros informes de estudio.

Informes de experiencia posterior a la comercialización.

Referencias bibliográficas.

5.2. Contenido: Principios y requisitos básicos.-Deberá prestarse particular atención a los elementos seleccionados siguientes.

a) Los datos clínicos que se suministren en cumplimiento de lo dispuesto en el artículo 6.5.j), deberán permitir formarse una opinión suficientemente fundada y científicamente válida acerca de si la especialidad responde a los criterios previstos para la concesión de la autorización de comercialización. Por este motivo, es preceptivo que se comuniquen los resultados de todos los ensayos clínicos que se hayan realizado, tanto favorables como desfavorables.

b) Los ensayos clínicos deberán ir siempre precedidos de las necesarias pruebas farmacológicas y toxicológicas en animales, efectuadas con arreglo a lo dispuesto en el módulo 4 del presente anexo. El investigador deberá conocer las conclusiones de los exámenes farmacológico y toxicológico y, por tanto, el solicitante deberá proporcionarle, como mínimo, el manual del investigador, que consistirá en toda la información pertinente conocida antes del inicio de un ensayo clínico, e incluirá datos químicos, farmacéuticos y biológicos, datos toxicológicos, farmacocinéticos y farmacodinámicos en animales, así como los resultados de ensayos clínicos anteriores, con datos útiles que justifiquen la naturaleza, la escala y la duración del ensayo propuesto; a petición del investigador se deberán suministrar los informes farmacológicos y toxicológicos completos. Cuando se trate de materias de origen humano o animal, se emplearán todos los medios disponibles antes del inicio del ensayo para garantizar que no se transmiten agentes infecciosos.

c) Los titulares de la autorización de comercialización deberán tomar las medidas necesarias para que los documentos de los ensayos clínicos esenciales (incluidos los impresos de recogida de datos) distintos del expediente médico del sujeto sean custodiados por los propietarios de los datos:

Durante un mínimo de 15 años tras la finalización o interrupción del ensayo, o

durante un mínimo de dos años tras la concesión de la última autorización de comercialización en la Unión Europea y en aquellos casos en que no haya solicitudes de comercialización pendientes o previstas en la Unión Europea, o

durante un mínimo de dos años tras la interrupción oficial del desarrollo clínico del producto objeto de investigación.

El expediente médico del sujeto deberá ser custodiado con arreglo a la normativa aplicable y conforme al período máximo permitido por el hospital, institución o consulta privada.

No obstante, podrán retenerse los documentos durante un período más largo, si así lo exigen las disposiciones normativas aplicables o el acuerdo con el promotor.

Corresponderá al promotor informar al hospital, institución o consulta privada acerca del momento en que no será preciso continuar conservando dichos documentos.

El promotor o el propietario de los datos conservará toda la restante documentación relativa al ensayo durante el período de validez del medicamento.

Entre dicha documentación deberán figurar: el protocolo, incluidos la justificación, los objetivos, el diseño estadístico y la metodología del ensayo, con las condiciones en las que se efectúe y gestione, así como los pormenores del medicamento de investigación, el medicamento de referencia y/o el placebo que se empleen; los procedimientos normalizados de trabajo; todos los informes escritos sobre el protocolo y los procedimientos; el manual del investigador; el cuaderno de recogida de datos de cada sujeto; el informe final; el(los) certificado(s) de auditoría, cuando se disponga de él (ellos). El promotor o el propietario subsiguiente conservará el informe final hasta pasados cinco años tras haberse agotado el plazo de validez del medicamento.

Además de los ensayos que se realicen dentro de la Unión Europea, el titular de la autorización de comercialización tomará todas las medidas suplementarias para el archivo de la documentación con arreglo a lo dispuesto en la Directiva 2001/20/CE y en España el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero y en las directrices detalladas de aplicación.

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

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

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

El protocolo, incluyendo la justificación, los objetivos, el diseño estadístico y la metodología del ensayo, con las condiciones en las que se efectúa y gestiona, así como los pormenores del medicamento objeto de estudio que se emplee;

el (los) certificado(s) de auditoría, cuando se disponga de él (ellos);

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

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

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

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

f) Se resumirán las observaciones clínicas de cada ensayo, indicando:

1) El número de los sujetos tratados, distribuidos por sexo;

2) la selección y la distribución por edad de los grupos de pacientes que son objeto de investigación y las pruebas comparativas;

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

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

No ha sido sometido a tratamiento,

ha recibido un placebo,

ha recibido otro medicamento de efecto conocido,

ha recibido un tratamiento no medicamentoso;

5) la frecuencia de las reacciones adversas observadas;

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

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

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

g) Además, el investigador deberá en todo caso señalar sus observaciones sobre:

1) Todo indicio de habituación, adicción o dificultad en pacientes que dejan de tomar el medicamento;

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

3) los criterios con arreglo a los cuales se excluyó a determinados pacientes de los ensayos;

4) toda muerte que se haya producido durante el ensayo o durante el período de seguimiento.

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

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

Habrá que suministrar datos sobre toda modificación de la acción farmacológica tras una administración reiterada, así como sobre la determinación de una dosificación a largo plazo.

5.2.1. Informes de estudios biofarmacéuticos.-Deberán presentarse informes de estudios de biodisponibilidad, biodisponibilidad comparativa, bioequivalencia, correlación in vitro-in vivo y métodos bioanalíticos y analíticos.

Además, deberá evaluarse la biodisponibilidad cuando sea necesario para demostrar la bioequivalencia de los medicamentos a los que se refiere los artículos 7, 8 y 9.

5.2.2. Informes de estudios sobre farmacocinética mediante biomateriales humanos.-A efectos del presente anexo, se entenderá por biomateriales humanos todas las proteínas, células, tejidos y materiales conexos de origen humano que se utilizan in vivo o ex vivo para evaluar las propiedades farmacocinéticas de las sustancias medicamentosas.

A este respecto, se entregarán informes de estudios de fijación con proteínas del plasma, estudios de metabolismo hepático e interacción de sustancias activas y estudios que utilicen otros biomateriales humanos.

5.2.3. Informes de estudios de farmacocinética humana.

a) Se describirán las siguientes características farmacocinéticas:

Absorción (velocidad y magnitud),

distribución,

metabolismo,

excreción.

Deberán describirse los aspectos significativos desde el punto de vista clínico, incluyendo la implicación de los datos cinéticos para el régimen de dosificación, especialmente para los pacientes de riesgo, y las diferencias entre el hombre y las especies animales utilizadas en los estudios preclínicos.

Además de los estudios normales de farmacocinética de muestras múltiples, los análisis farmacocinéticos de la población basados en un muestreo disperso durante los estudios clínicos también pueden abordar las cuestiones relativas a la contribución de los factores intrínsecos y extrínsecos a la variabilidad de la relación dosis-respuesta farmacocinética.

Se entregarán informes de estudios de farmacocinética y tolerancia inicial en sujetos sanos y en pacientes, informes de estudios farmacocinéticos destinados a evaluar la repercusión de los factores intrínsecos y extrínsecos e informes de estudios farmacocinéticos de la población.

b) Cuando el medicamento vaya a administrarse, de forma habitual, simultáneamente con otros medicamentos, deberán proporcionarse datos sobre las pruebas de administración conjunta realizadas para demostrar posibles modificaciones de la acción farmacológica.

Se investigarán las interacciones farmacocinéticas entre los principios activos y otros medicamentos o sustancias.

5.2.4. Informes de estudios de farmacodinámica humana.

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

La relación dosis-respuesta y su curso temporal,

la justificación de la posología y las condiciones de administración,

cuando sea posible, el modo de acción.

Se describirá la acción farmacodinámica no relacionada con la eficacia.

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

b) Cuando el medicamento vaya a administrarse, de forma habitual, simultáneamente con otros medicamentos, deberán proporcionarse datos sobre las pruebas de administración conjunta realizadas para demostrar posibles modificaciones de la acción farmacológica.

Se investigarán las interacciones farmacodinámicas entre los principios activos y otros medicamentos o sustancias.

5.2.5. Informes de estudios sobre eficacia y seguridad.

5.2.5.1. Informes de estudios clínicos controlados relativos a la indicación declarada.-En general, los ensayos clínicos se efectuarán en forma de ensayos clínicos controlados siempre que sea posible, aleatorizados y, según convenga, en comparación con un placebo y un medicamento conocido, cuyo valor terapéutico esté bien establecido; cualquier otro diseño deberá justificarse. El tratamiento asignado al grupo control variará según los casos y dependerá también de consideraciones éticas y del ámbito terapéutico. En este sentido, en ocasiones puede resultar más conveniente comparar la eficacia de un nuevo medicamento con el efecto de un medicamento conocido, cuyo valor terapéutico esté bien establecido, y no con el efecto de un placebo.

1. En la medida de lo posible, y muy especialmente en ensayos en los que el efecto del producto no pueda medirse objetivamente, se tomarán medidas para evitar un sesgo, incluyendo métodos de aleatorización y métodos ciegos (de doble ciego).

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

Los datos sobre seguridad deberán examinarse teniendo en cuenta las directrices publicadas por la Comisión, prestando especial atención a hechos que den como resultado la alteración de la dosis o la necesidad de medicación concomitante, hechos nocivos graves, hechos que provoquen la retirada y fallecimientos. Deberán determinarse todos los pacientes o grupos que corren mayor riesgo y se prestará especial atención a los pacientes potencialmente vulnerables que puedan resultar poco numerosos, por ejemplo, niños, embarazadas, personas de edad avanzada delicadas, personas con fuertes anomalías de metabolismo o excreción, etc. Se describirá la repercusión de la evaluación de la seguridad para los posibles empleos del medicamento.

5.2.5.2. Informes de estudios clínicos no controlados, informes de análisis de datos obtenidos en diversos estudios y otros informes de estudios clínicos.-Deberán facilitarse todos estos informes.

5.2.6. Informes de experiencia posterior a la comercialización.-Si el medicamento ya está autorizado en terceros países, deberá proporcionarse información sobre reacciones adversas al medicamento en cuestión y a medicamentos que contengan los mismos principios activos, a ser posible en relación con la tasa de utilización.

5.2.7. Cuadernos de recogida de datos y listados de pacientes.-Al presentar los cuadernos de recogida de datos y las listas de pacientes con arreglo a las directrices pertinentes publicadas por la Agencia Europea de Medicamentos, deberán facilitarse y presentarse en el mismo orden que los informes de estudios clínicos e indexarse por estudio.

PARTE II

EXPEDIENTES DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN Y REQUISITOS ESPECÍFICOS

Algunos medicamentos presentan características específicas que hacen necesaria la adaptación de todos los requisitos del expediente de solicitud de autorización de comercialización que se establecen en la parte I del presente anexo. Con el fin de tener en cuenta estas situaciones especiales, los solicitantes utilizarán una presentación adaptada y adecuada del expediente.

1. Solicitudes bibliográficas.-Se aplicarán las normas específicas que se exponen a continuación a los medicamentos cuyo(s) principio(s) activo(s) tengan, tal como se menciona en el artículo 10 un «uso medicinal claramente establecido» (o suficientemente comprobado), con una eficacia reconocida y un nivel aceptable de seguridad.

El solicitante deberá presentar los módulos 1, 2 y 3 tal como se describen en la parte I del presente anexo.

Para los módulos 4 y 5, deberán abordarse las características clínicas y no clínicas mediante una bibliografía científica detallada.

Las siguientes normas específicas serán de aplicación para demostrar la existencia de un uso médico suficientemente comprobado:

a) Los factores que han de tenerse en cuenta para determinar un uso médico suficientemente comprobado de los componentes del medicamento son los siguientes:

El período durante el que se ha utilizado una sustancia,

los aspectos cuantitativos del empleo de la misma,

el grado de interés científico de su utilización (que se refleja en la bibliografía científica publicada),

la coherencia de las evaluaciones científicas.

Por tanto, pueden ser necesarios períodos de tiempo diferentes a fin de establecer el uso médico suficientemente comprobado de las diferentes sustancias. En todo caso, el período de tiempo necesario para establecer que un componente de un medicamento tiene un uso medicinal suficientemente comprobado no podrá ser inferior a diez años, contados a partir de la primera utilización sistemática y documentada de esa sustancia como medicamento dentro de la Unión Europea.

b) La documentación presentada por el solicitante deberá cubrir todos los aspectos de la evaluación de la seguridad y/o de la eficacia e incluir o hacer referencia a un estudio bibliográfico pertinente, que tenga en cuenta los estudios previos y posteriores a la comercialización y la literatura científica publicada relativa a la experimentación en forma de estudios epidemiológicos y, en particular, de estudios epidemiológicos comparativos. Deberán comunicarse todos los documentos existentes, tanto favorables como desfavorables. Respecto a las disposiciones sobre «uso médico suficientemente comprobado», es particularmente necesario aclarar que la «referencia bibliográfica» a otras pruebas (estudios posteriores a la comercialización, estudios epidemiológicos, etc.), y no sólo los datos relacionados con ensayos, puede servir como prueba válida de la seguridad y eficacia de un medicamento si una solicitud explica y justifica satisfactoriamente la utilización de estas fuentes de información.

c) Se prestará atención particular a cualquier información omitida y se justificará por qué puede afirmarse la existencia de un nivel aceptable de seguridad y/o eficacia, pese a la ausencia de determinados estudios.

d) En la visión general de las partes no clínicas y/o clínicas deberá explicarse la relevancia de todos los datos presentados relativos a un producto diferente de aquel que será comercializado. Se deberá valorar si el producto examinado puede considerarse similar al producto cuya autorización de comercialización se ha solicitado a pesar de las diferencias existentes.

e) La experiencia posterior a la comercialización de otros productos que contengan los mismos componentes revestirá particular importancia y los solicitantes deberán insistir especialmente en este aspecto.

2. Medicamentos esencialmente similares.

a) Las solicitudes basadas en el artículo 7 deberán contener los datos descritos en los módulos 1, 2 y 3 de la parte I del presente anexo, siempre que el solicitante haya obtenido el consentimiento del titular de la autorización de comercialización original para hacer referencia cruzada al contenido de sus módulos 4 y 5.

b) Las solicitudes basadas en el artículo 7 incluirán los datos descritos en los módulos 1, 2 y 3 de la parte I del presente anexo, junto con los datos que demuestren la biodisponibilidad y la bioequivalencia con el medicamento original, siempre que éste no sea un medicamento biológico (véase el punto 4 de la parte II, medicamentos biológicos similares).

Los resúmenes visiones generales no clínicas/clínicas de dichos productos se centrarán especialmente en los siguientes elementos:

Los motivos por los que se reclama la similaridad esencial;

un resumen de las impurezas presentes en lotes del (los) principio(s) activo(s) así como las del producto terminado (y, cuando proceda, los productos de descomposición que se forman durante el almacenamiento) tal como se propone para ser comercializador, acompañado de una evaluación de dichas impurezas;

una evaluación de los estudios de bioequivalencia o una justificación por no haber realizado los estudios siguiendo las directrices sobre la «Investigación de la biodisponibilidad y bioequivalencia»;

una actualización de la bibliografía publicada sobre la sustancia y la presente solicitud; se aceptarán las anotaciones con este fin de artículos de publicaciones especializadas;

cada afirmación que figure en el resumen de las características del producto no conocida o deducida a partir de las propiedades del medicamento y/o su grupo terapéutico deberá discutirse en los resúmenes/visiones generales de las partes no clínicas/clínicas y justificarse mediante la bibliografía publicada o estudios suplementarios;

si procede, el solicitante deberá aportar datos adicionales para probar la equivalencia de las propiedades de seguridad y eficacia de las diferentes sales, ésteres o derivados de un principio activo autorizado, en caso de que reclame la similaridad esencial.

3. Datos suplementarios exigidos en situaciones específicas.-Cuando el principio activo de un medicamento esencialmente similar contenga la misma fracción terapéutica que el medicamento autorizado original, asociada a un complejo/derivado de sales/ésteres diferentes, habrá de probarse que no se produce alteración alguna de la farmacocinética de la fracción, la farmacodinamia y/o la toxicidad que pueda modificar su perfil de seguridad/eficacia. De lo contrario, se considerará que tal asociación constituye un nuevo principio activo.

En los casos en que el medicamento esté destinado a un uso terapéutico diferente o se presente en una forma farmacéutica distinta o deba administrarse por vías diferentes o con dosificación diferente, deberán suministrarse los resultados de las pruebas toxicológicas y farmacológicas apropiadas y/o de los ensayos clínicos.

4. Medicamentos biológicos similares.-En el caso de los medicamentos biológicos lo dispuesto en el artículo 9 puede no ser suficiente. Si la información exigida en el caso de medicamentos genéricos no permite la demostración de la naturaleza análoga de dos medicamentos biológicos, se deberán facilitar datos suplementarios, en particular el perfil toxicológico y clínico.

Cuando un solicitante independiente solicite, una vez concluido el período de protección de datos, una autorización de comercialización de un medicamento biológico definido en el punto 3.2 de la parte I del presente anexo que se relacione con un medicamento original que haya obtenido la autorización de comercialización en la Unión Europea, se aplicará el enfoque que se expone a continuación.

La información que habrá de facilitarse no se limitará a los módulos 1, 2 y 3 (datos farmacéuticos, químicos y biológicos), complementada con los datos sobre bioequivalencia y biodisponibilidad. El tipo y la cantidad de datos suplementarios (esto es, datos toxicológicos, datos no clínicos y datos clínicos pertinentes) se determinará en cada caso, conforme a todas las directrices científicas pertinentes.

Debido a la diversidad de medicamentos biológicos, la autoridad competente determinará si es necesario exigir los estudios identificados previstos en los módulos 4 y 5, teniendo en cuenta las características especiales de cada medicamento.

Los principios generales que han de aplicarse se recogen en las directrices publicadas por la Agencia Europea de Medicamentos, en las que se tienen en cuenta las características de los medicamentos biológicos en cuestión. En caso de que el medicamento autorizado originalmente tenga más de una indicación, deberán justificarse la eficacia y la seguridad del medicamento que se afirma es similar o, si es necesario, deberán demostrarse por separado respecto a cada una de las indicaciones declaradas.

5. Asociaciones de principios activos autorizados.-Las solicitudes basadas en el artículo 11, se referirán a medicamentos nuevos compuestos por dos principios activos como mínimo que no han sido autorizadas anteriormente como asociaciones a dosis fijas.

En el caso de esas solicitudes se presentará un expediente completo (módulos 1 a 5) para la asociación a dosis fija. Si procede, se facilitará información relativa a los lugares de fabricación y la evaluación de la seguridad de los agentes extraños/externos.

6. Documentación para las solicitudes de autorización en condiciones especiales.- Cuando, como se establece en el artículo 26, el solicitante pueda demostrar que no puede suministrar datos completos sobre la eficacia y seguridad en las condiciones normales de uso del producto, por alguna de las razones siguientes:

Los casos para los que están indicados los productos en cuestión se presentan tan raramente que el solicitante no puede razonablemente estar obligado a proporcionar las evidencias detalladas;

el estado actual de desarrollo de la ciencia no permite proporcionar información completa;

principios de deontología médica comúnmente admitidos prohíben recoger esta información, podrá concederse la autorización de comercialización en función de determinadas obligaciones específicas.

Entre dichas obligaciones podrán figurar las siguientes:

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

la especialidad de que se trate sólo se expedirá con receta médica y, en caso necesario, sólo se autorizará su administración si se efectúa bajo estricto control médico, a ser

posible en un centro hospitalario y, cuando se trate de un radiofármaco, por parte de una persona autorizada;

el prospecto y cualquier otra información médica destacará que, en relación con determinados aspectos, no existen aún datos fiables sobre el medicamento en cuestión.

7. Solicitudes mixtas de autorización de comercialización.-Por solicitudes mixtas de autorización de comercialización se entenderán los expedientes de solicitud en los que los módulos 4 y/o 5 constan de una combinación de informes de estudios limitados no clínicos y/o clínicos realizados por el solicitante y de referencias bibliográficas. Todos los demás módulos se ajustarán a la estructura descrita en la parte I del presente anexo. La autoridad competente deberá aceptar el formato propuesto que presente el solicitante considerando individualmente cada caso.

PARTE III MEDICAMENTOS ESPECIALES

En esta parte se establecen los requisitos relacionados con la naturaleza de determinados medicamentos.

1. Medicamentos biológicos.

1.1. Medicamentos hemoderivados.-Respecto a los medicamentos derivados de sangre humana o plasma y no obstante lo dispuesto en el módulo 3, los requisitos de los expedientes mencionados en «información sobre los materiales de partida y materias primas» referentes a los materiales de partida derivados de sangre o plasma humanos podrán ser sustituidos por un Archivo Principal sobre Plasma Certificado con arreglo a lo expuesto en la presente parte.

a) Principios: A efectos del presente anexo:

Se entenderá por «Archivo Principal sobre Plasma (PMF)» aquella documentación independiente e independiente del expediente de autorización de comercialización que contenga toda la información pormenorizada pertinente sobre las características de todo el plasma humano empleado como material de partida y/o materia prima para la fabricación de subfracciones o fracciones, que forman parte de los medicamentos o productos sanitarios mencionados en el Real Decreto 710/2002, de 19 de julio, por el que se modifica el Real Decreto 414/1996, de 1 de marzo, por el que se regulan los productos sanitarios, en lo referente a los que incorporen derivados estables de la sangre o plasma humanos, como excipiente y principio(s) activo(s).

Cada centro o establecimiento de fraccionamiento/procesamiento de plasma humano deberá preparar y mantener al día el conjunto de información pormenorizada pertinente a la que se hace referencia en el archivo principal sobre plasma.

El solicitante de una autorización de comercialización o el titular de la autorización de comercialización presentará el archivo principal sobre plasma a la Agencia Europea de Medicamentos o a la autoridad competente. En caso de que el solicitante de una autorización de comercialización o el titular de la misma no sean el titular del archivo

principal sobre plasma, este archivo deberá ponerse a disposición del solicitante o del titular de la autorización de comercialización para su presentación a la autoridad competente. En cualquier caso, el solicitante o titular de la autorización de comercialización asumirá la responsabilidad del medicamento.

La autoridad competente que evalúa la autorización de comercialización esperará a que la Agencia Europea de Medicamentos expida el certificado antes de tomar una decisión sobre la solicitud.

Todos los expedientes de autorización de comercialización que contengan algún componente derivado de plasma humano deberán remitir al archivo principal sobre plasma correspondiente al plasma utilizado como material de partida o materia prima.

b) Contenido: Con arreglo a lo dispuesto en el Real Decreto 1088/2005, de 16 de septiembre, por el que se establecen los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y de los centros y servicios de transfusión, referente a los requisitos que deben reunir los donantes y a la verificación de las donaciones, el archivo principal sobre plasma incluirá información sobre el plasma utilizado como material de partida o materia prima, en concreto:

1. Origen del plasma.

a) Información acerca de los centros o establecimientos en los que se recoja la sangre o plasma, incluidas la inspección y aprobación, tal como se recoge en el artículo 45 del Real decreto 1088/2005, y datos epidemiológicos sobre infecciones transmisibles por la sangre.

b) Centros o establecimientos de información en los que se realizan análisis de las donaciones, incluida la categoría de la inspección y aprobación.

c) Criterios de selección/exclusión de los donantes de sangre y plasma.

d) Sistema implantado que permite la trazabilidad de cada donación desde el establecimiento de recogida de sangre y plasma hasta los productos terminados y viceversa.

2. Calidad y seguridad del plasma.

a) Cumplimiento de las monografías de la Farmacopea europea.

b) Realización de análisis de las donaciones en los centros de Transfusión para detectar agentes infecciosos, incluida la información sobre los métodos de análisis y, en el caso de los bancos de plasma, datos de validación acerca de los métodos de análisis empleados.

c) Características técnicas de las bolsas de recogida de sangre y plasma, incluidos los datos sobre las soluciones anticoagulantes empleadas.

d) Condiciones de almacenamiento y transporte de plasma.

e) Procedimientos para el mantenimiento de inventarios y/o períodos de cuarentena.

f) Caracterización de la mezcla de plasma original.

3. Sistema en funcionamiento entre el fabricante de medicamentos derivados de plasma y/o la entidad que se ocupa del fraccionamiento o tratamiento del plasma, por un parte, y los centros de transfusión sanguínea, por otra, que define las condiciones de su interacción y las especificaciones acordadas entre ellos.

Además, en el archivo principal sobre plasma se ofrecerá una lista de los medicamentos para los que es válido el archivo, tanto los medicamentos que han obtenido una autorización de comercialización como los que están en vías de obtenerla, incluidos los medicamentos mencionados en el artículo 2 del Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero.

c) Evaluación y certificación:

En el caso de los medicamentos aún no autorizados, el solicitante de la autorización de comercialización presentará un expediente completo a la autoridad competente, que deberá ir acompañado por un archivo principal sobre plasma aparte en caso de que éste no exista ya.

El archivo principal sobre plasma estará sujeto a una evaluación científica y técnica que realiza la Agencia Europea de Medicamentos. La evaluación positiva supondrá la expedición de un certificado de cumplimiento de la legislación comunitaria relativo al archivo principal sobre plasma, que irá acompañado del informe de evaluación. El certificado que se expedirá será válido en toda la Unión Europea.

El archivo principal sobre plasma se actualizará y certificará de nuevo anualmente.

Las modificaciones introducidas posteriormente en la formulación del archivo principal sobre plasma deberán seguir el procedimiento de evaluación establecido en el Reglamento (CE) núm. 542/95, relativo al examen de las modificaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización pertenecientes al ámbito de aplicación del Reglamento (CEE) núm. 2309/93 del Consejo, de 22 de julio de 1993, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y supervisión de medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos. Las condiciones para la evaluación de dichas modificaciones se establecen en el Reglamento (CE) 1085/2003.

En un segundo paso, tras lo dispuesto en los guiones primero, segundo, tercero y cuarto, la autoridad competente que conceda o que haya concedido la autorización de comercialización del medicamento tendrá en cuenta la certificación, la recertificación o las modificaciones del archivo principal sobre plasma sobre los medicamentos de que se trate.

No obstante lo dispuesto en el segundo guión del presente punto (evaluación y certificación), en caso de que un archivo principal sobre plasma corresponda únicamente a medicamentos derivados de sangre o plasma cuya autorización de comercialización se limite a un solo Estado miembro, la evaluación científica y técnica

de dicho archivo principal sobre plasma deberá realizarla la autoridad nacional competente de ese Estado miembro.

1.2. Vacunas.-Respecto a las vacunas de uso humano y no obstante lo dispuesto en el módulo 3 sobre «principio(s) activo(s)», serán de aplicación los siguientes requisitos, cuando se basen en la utilización de un sistema de archivo principal sobre antígenos de la vacuna.

El expediente de solicitud de autorización de comercialización de toda vacuna distinta de la de la gripe humana deberá incluir un archivo principal sobre cada antígeno de la vacuna que constituya un principio activo de la misma.

a) Principios: A efectos del presente anexo:

Se entenderá por «archivo principal sobre un antígeno de vacuna (VaMF)» una parte independiente del expediente de solicitud de autorización de comercialización de una vacuna que contendrá toda la información pertinente de naturaleza biológica, farmacéutica y química relativa a cada uno de los principios activos que forman parte del medicamento. La parte independiente podrá ser común a una o varias vacunas monovalentes y/o combinadas que presente el mismo solicitante o titular de autorización de comercialización.

Cada vacuna puede contener uno o varios antígenos distintos. Cada vacuna contiene tantos principios activos como antígenos.

Una vacuna combinada contiene como mínimo dos antígenos distintos destinados a la prevención de una o varias enfermedades infecciosas.

Una vacuna monovalente contiene un solo antígeno destinado a la prevención de una sola enfermedad infecciosa.

b) Contenido: El archivo principal sobre antígeno de vacuna contendrá la información siguiente extraída de la parte correspondiente (sustancia activa) del módulo 3 sobre «calidad de los datos», tal como se define en la parte I del presente anexo:

Principio activo.

1. Información general, incluido el seguimiento de las monografías pertinentes de la Farmacopea Europea.

2. Información sobre la fabricación del principio activo: ha de abarcar el proceso de fabricación, la información sobre los materiales de partida y las materias primas, las medidas específicas sobre evaluación de la seguridad respecto a las EET y los agentes extraños/externos e instalaciones y equipo.

3. Caracterización del principio activo.

4. Control de calidad del principio activo.

5. Estándares y materiales de referencia.

6. Envase y sistema de cierre del principio activo.

7. Estabilidad del principio activo.

c) Evaluación y certificación:

En el caso de las nuevas vacunas que contengan un nuevo antígeno, el solicitante presentará a una autoridad competente un expediente completo de solicitud de autorización de comercialización que incluya todos los archivos principales sobre antígeno de vacuna correspondientes a cada uno de los antígenos que forman parte de la nueva vacuna, en el caso de que no exista ya ningún archivo principal de cada antígeno.

La Agencia Europea de Medicamentos realizará la evaluación científica y técnica del mencionado archivo principal sobre antígeno de vacuna. La evaluación positiva de un medicamento supondrá la expedición de un certificado de cumplimiento de la legislación comunitaria relativo a cada archivo principal sobre antígeno de vacuna, que irá acompañado del informe de evaluación. El certificado que se expedirá tendrá validez en toda la Unión Europea.

Lo dispuesto en el primer guión será aplicable a cada vacuna consistente en una nueva combinación de antígenos de vacuna, independientemente de que alguno de dichos antígenos pueda formar parte de vacunas ya autorizadas en la Unión Europea.

Las modificaciones del contenido de un archivo principal sobre antígeno de vacuna correspondiente a una vacuna autorizada en la Unión Europea estarán sujetas a una evaluación científica y técnica que realizará la Agencia Europea de Medicamentos con arreglo al procedimiento establecido en el Reglamento (CE) núm. 1085/2003. En caso de evaluación positiva, la Agencia Europea de Medicamentos expedirá un certificado de cumplimiento de la legislación comunitaria del archivo principal sobre el antígeno de vacuna. El certificado que se expedirá tendrá validez en toda la Unión Europea.

No obstante lo dispuesto en el primero, segundo y tercer guiones del presente apartado (evaluación y certificación), en caso de que un archivo principal sobre antígeno de vacuna corresponda únicamente a una vacuna que ha sido objeto de una autorización de comercialización que no se ha concedido (o que no se concederá) según un procedimiento comunitario y siempre que la vacuna autorizada incluya antígenos de vacuna no evaluados mediante un procedimiento comunitario, la autoridad nacional competente que concedió la autorización de comercialización realizará la evaluación científica y técnica del mencionado archivo principal sobre antígeno de vacuna y sus posteriores modificaciones.

En un segundo paso, tras lo dispuesto en los guiones primero, segundo, tercero y cuarto, la autoridad competente que conceda o que haya concedido la autorización de comercialización tendrá en cuenta la certificación, la recertificación o las modificaciones del archivo principal sobre antígeno de vacuna relativa a los medicamentos de que se trate.

2. Radiofármacos y precursores.

2.1. Radiofármacos.-A efectos del presente apartado, deberá presentarse un expediente completo en el que se incluirán los siguientes datos específicos:

Módulo 3.

a) Cuando se trate de equipos reactivos radiofarmacéuticos que deban ser marcados radiactivamente tras el suministro por el fabricante, se considerará que el principio activo es aquella parte de la formulación cuyo propósito es transportar o unirse al radionucleido. La descripción del método de fabricación de equipos reactivos radiofarmacéuticos incluirá datos sobre la propia fabricación del equipo y datos sobre el tratamiento final recomendado para producir el radiofármaco. Las especificaciones necesarias del radionucleido se describirán, si es pertinente, con arreglo a la monografía general o las monografías específicas de la Farmacopea Europea. Además, se describirá cualquier compuesto esencial para el marcaje radiactivo. También se describirá la estructura del compuesto marcado radiactivamente.

En cuanto a los radionucleidos, se discutirán las reacciones nucleares que producen.

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

b) Se ofrecerán datos sobre la naturaleza del radionucleido, la identidad del isótopo, las impurezas probables, el portador, el uso y la actividad específica.

c) Las materias diana para la irradiación se incluyen entre los materiales de partida.

d) Se incluirán consideraciones acerca de la pureza química/radioquímica y su relación con la biodistribución.

e) Se describirá la pureza radionucleídica, la pureza radioquímica y la actividad específica.

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

g) El requisito de expresar el contenido de principio activo en función de la masa de las fracciones activas sólo se aplicará a los equipos reactivos radiofarmacéuticos. Cuando se trate de radionucleidos la radiactividad se expresará en bequerelios, fijando una fecha y, si fuera necesario, una hora determinada, haciendo referencia al huso horario. Deberá indicarse el tipo de radiación emitida.

h) En el caso de equipos reactivos, las especificaciones del producto terminado incluirán pruebas de la eficacia de los productos tras el marcaje radiactivo. Deberán incluirse controles apropiados de pureza radioquímica y radionucleídica del producto marcado radiactivamente. Se identificarán y controlarán todos los materiales esenciales para el marcaje radiactivo.

i) Se ofrecerá información sobre la estabilidad en el caso de los generadores de radionucleidos, los equipos reactivos combinados con radionucleidos y los productos

marcados radiactivamente. La estabilidad en uso de los radiofármacos en viales multidosis deberá documentarse.

Módulo 4.-Se estima que la toxicidad puede ir asociada a la dosis de radiación. Cuando se utilizan los radiofármacos con fines diagnósticos, ésta es consecuencia del uso de los mismos; cuando se utilizan con fines terapéuticos, es la propiedad deseada. Por tanto, la evaluación de la seguridad y eficacia de los radiofármacos tendrá en cuenta los requisitos exigidos para los medicamentos en general y la dosimetría de la radiación. Deberá documentarse la exposición a las radiaciones de órganos y tejidos. Las estimaciones de las dosis de radiación absorbida se calcularán con arreglo a un sistema especificado reconocido internacionalmente para una determinada vía de administración.

Módulo 5.-Cuando proceda, se facilitarán los resultados de los ensayos clínicos; si no se hace, deberá justificarse en el informe de experto de la documentación clínica.

2.2. Precursores radiofarmacéuticos para marcaje radiactivo.-En el caso específico de un precursor radiofarmacéutico que tenga únicamente por objeto el marcaje radiactivo, el objetivo primario será presentar información acerca de las posibles consecuencias de una escasa eficiencia del marcaje radiactivo o de la disociación «in vivo» del conjugado marcado radiactivamente, es decir, los aspectos relacionados con los efectos del radionucleido libre sobre el paciente. Por otra parte, también es necesario presentar toda la información pertinente en relación con los riesgos profesionales, como la exposición a la radiación de los trabajadores profesionalmente expuestos y del entorno.

En concreto, se facilitará cuando proceda la información que se especifica a continuación:

Módulo 3.-Lo dispuesto en el módulo 3, definido en las letras a) a i), se aplicará, cuando proceda, al registro de los precursores radiofarmacéuticos.

Módulo 4.-En lo que respecta a la toxicidad por dosis única y por administración continuada, deberán facilitarse los resultados de los estudios realizados de conformidad con los principios de las buenas prácticas de laboratorio que se establecen en el Real Decreto 1369/2000, de 19 de julio, por el que se modifica el Real Decreto 822/1993, de 28 de mayo, que establece los principios de buenas prácticas de laboratorios y su aplicación en la realización de estudios no clínicos sobre sustancias y productos químicos, y en el Real Decreto 2043/1994, de 14 de octubre, sobre inspección y verificación de buenas prácticas de laboratorio, salvo justificación de lo contrario.

Los estudios de mutagenicidad del radionucleido no se consideran útiles en este caso concreto.

Deberá presentarse información relacionada con la toxicidad química y la distribución del nucleido no radiactivo correspondiente.

Módulo 5.-La información clínica obtenida a partir de estudios clínicos utilizando el precursor no se considera adecuada en el caso específico de un precursor radiofarmacéutico que tenga únicamente por objeto el marcado radiactivo.

No obstante, se aportará información que demuestre la utilidad clínica del precursor radiofarmacéutico cuando esté ligado a moléculas portadoras apropiadas.

3. Medicamentos homeopáticos.-En este apartado se exponen las disposiciones específicas sobre la aplicación de los módulos 3 y 4 a los medicamentos homeopáticos definidos en el artículo 2.31.

Módulo 3.-Lo dispuesto en el módulo 3 se aplicará a los documentos presentados para las solicitudes de autorización de comercialización de medicamentos homeopáticos definidos en el artículo 55, con las modificaciones que se exponen a continuación:

a) Terminología.-La denominación latina de la cepa homeopática descrita en el expediente de solicitud de autorización de comercialización deberá ser acorde con la denominación latina de la Farmacopea Europea o, en su ausencia, con la de una farmacopea oficial de un Estado Miembro. Se incluirá, cuando resulte pertinente, el nombre o nombres tradicionales usados en cada Estado Miembro.

b) Control de los materiales de partida.-Los detalles y documentos sobre los materiales de partida, es decir, todos los materiales utilizados incluidas las materias primas e intermedias hasta la dilución final que haya de incorporarse al producto terminado, que se adjunten a la solicitud, se complementarán con datos adicionales sobre la cepa homeopática.

Los requisitos generales de calidad se aplicarán a todos los materiales de partida y materias primas, así como a los pasos intermedios del proceso de fabricación hasta la dilución final que será incorporada al producto terminado. Si es posible, se requerirá una determinación cuantitativa si hay presencia de componentes tóxicos y si, debido al elevado grado de dilución, la calidad no puede ser controlada en la dilución final que será incorporada. Se describirá minuciosamente cada paso del proceso de fabricación desde los materiales de partida hasta la dilución final que será incorporada al producto terminado.

Las diluciones deberán realizarse de acuerdo con los métodos homeopáticos de fabricación establecidos en la monografía pertinente de la Farmacopea Europea o, en su defecto, en una farmacopea oficial de un Estado Miembro.

c) Métodos de control del producto terminado.-Los requisitos generales de calidad serán aplicables a los medicamentos homeopáticos acabados; el solicitante deberá justificar debidamente cualquier excepción.

Se efectuará la identificación y determinación cuantitativa de todos los componentes pertinentes desde un punto de vista toxicológico. En caso de que pueda justificarse que no es posible la identificación y/o la cuantificación de todos los componentes pertinentes desde un punto de vista toxicológico (por ejemplo, debido a su dilución en el producto terminado), la calidad deberá demostrarse mediante la validación completa de los procesos de fabricación y dilución.

d) Pruebas de estabilidad.-Deberá demostrarse la estabilidad del producto terminado. Los datos de estabilidad de las cepas homeopáticas generalmente son transferibles a las diluciones/trituraciones obtenidas de las mismas. Si no es posible la identificación o

determinación cuantitativa del principio activo debido al grado de dilución, podrán considerarse los datos de estabilidad de la forma farmacéutica.

Módulo 4.-Las disposiciones del presente módulo serán aplicables al registro simplificado de los medicamentos homeopáticos mencionados en el artículo 55 b), con las especificaciones siguientes.

Se justificará la ausencia de cualquier dato; por ejemplo, se justificará por qué puede afirmarse la existencia de un nivel aceptable de seguridad, pese a la ausencia de determinados estudios.

4. Medicamentos a base de plantas.-Las solicitudes relativas a medicamentos a base de plantas se presentarán con un expediente completo en el que figurarán los detalles específicos siguientes.

Módulo 3.-Lo dispuesto en el módulo 3, incluido el seguimiento de las monografías pertinentes de la Farmacopea Europea, se aplicará a la autorización de medicamentos a base de plantas. Al presentar la solicitud se tendrá en cuenta el estado de los conocimientos científicos.

Habrán de considerarse los siguientes aspectos específicos de los medicamentos a base de plantas.

1. Sustancias y preparados vegetales.-A efectos del presente anexo, el término «sustancias vegetales y preparados vegetales» se considerará equivalente al término «herbal drugs and herbal drug preparations», tal y como aparece definido en la Farmacopea Europea.

Respecto a la nomenclatura de las sustancias vegetales, se incluirá la denominación científica binomial de la planta (género, especie, variedad y autor), así como su quimiotipo (cuando proceda), las partes de las plantas utilizadas, la definición de la sustancia vegetal, los otros nombres (sinónimos mencionados en las otras farmacopeas) y el código de laboratorio.

Respecto a la nomenclatura del preparado vegetal, se incluirá la denominación científica binomial de la planta (género, especie, variedad y autor), así como su quimiotipo (cuando proceda), las partes de las plantas utilizadas, la definición del preparado vegetal, la proporción entre la sustancia vegetal y el preparado vegetal, el (los) disolvente(s) para extracción, otros nombres (sinónimos mencionados en otras farmacopeas) y el código de laboratorio.

Para documentar el apartado de la estructura de la(s) sustancia(s) vegetal(es) y el (los) preparado(s) vegetal(es) cuando proceda, se incluirán la forma física, la descripción de los componentes con actividad terapéutica conocida o los marcadores (fórmula molecular, masa molecular relativa, fórmula estructural, incluidas la estereoquímica relativa y absoluta, la fórmula molecular y la masa molecular relativa), así como las de otros constituyentes.

Con el fin de documentar el apartado sobre el fabricante de la sustancia vegetal, se incluirán, cuando proceda, el nombre, la dirección y la responsabilidad de cada

proveedor, incluidos contratistas, y cada lugar o instalación propuestos para la producción/recogida y control de la sustancia vegetal.

Con el fin de documentar el apartado sobre el fabricante del preparado vegetal, se incluirán, cuando proceda, el nombre, la dirección y la responsabilidad de cada fabricante, incluidos contratistas, y cada lugar de fabricación o instalación propuestos para la fabricación y ensayo del preparado vegetal.

En relación con la descripción del proceso de fabricación y de los controles del proceso de la sustancia vegetal, se ofrecerá información para describir adecuadamente la producción y recogida de plantas, incluidas la procedencia geográfica de la planta medicinal y sus condiciones de cultivo, cosecha, secado y almacenamiento.

En relación con la descripción del proceso de fabricación y de los controles del proceso del preparado vegetal, se ofrecerá información para describir adecuadamente el proceso de fabricación del preparado vegetal, incluida la descripción del tratamiento, los disolventes y reactivos, las fases de purificación y la estandarización.

Por lo que se refiere al desarrollo del proceso de fabricación, se presentará cuando proceda un breve resumen en el que se describa el desarrollo de la(s) sustancia(s) vegetal(es) y el(los) preparado(s) vegetal(es), teniendo en cuenta la vía de administración y utilización propuestas. Deberán discutirse, cuando proceda, los resultados en que se compare la composición fitoquímica de las sustancias vegetales y preparados vegetal(es), según el caso, reseñado(s) en los datos bibliográficos de apoyo y las sustancias vegetales y preparados vegetales, según el caso, que contiene como sustancias activas el medicamento a base de plantas para el que se solicita la autorización.

Respecto a la dilucidación de la estructura y otras características de la(s) sustancia(s) vegetal(es), se facilitará información sobre la caracterización botánica, macroscópica, microscópica y fitoquímica, así como sobre su actividad biológica si fuera necesario.

Respecto a la dilucidación de la estructura y otras características de los preparados vegetales, se facilitará información sobre la caracterización fitoquímica y fisicoquímica, así como sobre su actividad biológica si fuera necesario.

Se presentarán cuando proceda las especificaciones de la(s) sustancia(s) vegetal(es) y de los preparado(s) vegetales.

También se informará si procede acerca de los procedimientos analíticos empleados para controlar la(s) sustancia(s) vegetal(es) y los preparado(s) vegetal(es).

Por lo que se refiere a la validación de los procedimientos analíticos, cuando proceda, se ofrecerá información sobre validación analítica, incluyendo los datos experimentales de los procedimientos analíticos empleados para controlar la(s) sustancia(s) vegetal(es) y los preparado(s) vegetal(es).

En relación con el análisis de los lotes, se describirán si procede los lotes y los resultados de los análisis de los mismos en relación con la(s) sustancia(s) vegetal(es) y los preparado(s) vegetal(es), incluyendo los de las sustancias de farmacopea.

Habrán de justificarse, cuando sea pertinente, las especificaciones de la(s) sustancia(s) vegetal(es) y de los preparado(s) vegetal(es).

Asimismo se informará, en su caso, sobre las normas y materiales de referencia empleados para probar la(s) sustancia(s) vegetal(es) y los preparado(s) vegetal(es).

Cuando la sustancia vegetal o el preparado vegetal sea objeto de una monografía, el solicitante podrá solicitar un certificado de idoneidad expedido por la Dirección Europea de la Calidad del Medicamento.

2. Medicamentos a base de plantas.-Respecto al desarrollo de la formulación, se presentará un resumen sucinto en el que se describirá el desarrollo del medicamento a base de plantas, teniendo en cuenta la vía de administración y la utilización propuestas. Deberán discutirse, cuando proceda, los resultados en los que se compare la composición fitoquímica de los productos reseñados en los datos bibliográficos de apoyo y el medicamento a base de plantas para el que se solicita autorización.

5. Medicamentos huérfanos.-En el caso de un medicamento huérfano que se regirán por el Reglamento (CE) núm. 726//2004 de 31 de marzo, así como el Reglamento (CE) núm. 141/2000, se pueden aplicar las disposiciones generales que figuran en el punto 6 de la parte II (condiciones especiales). El solicitante deberá justificar en los resúmenes no clínicos y clínicos las razones que impiden facilitar la información completa, así como el balance riesgo/beneficios del medicamento huérfano de que se trate.

PARTE IV MEDICAMENTOS DE TERAPIA AVANZADA

1. *Introducción*

Las solicitudes de autorización de comercialización de medicamentos de terapia avanzada, tal como se definen en el artículo 2, apartado 1, letra a), del Reglamento (CE) núm. 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007, sobre medicamentos de terapia avanzada y por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano y el Reglamento (CE) núm. 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario, deberán cumplir los requisitos de formato (módulos 1, 2, 3, 4 y 5) descritos en la parte I del presente anexo.

En el caso de medicamentos biológicos deberán aplicarse los requisitos técnicos de los módulos 3, 4 y 5, según lo descrito en la parte I del presente anexo. Los requisitos específicos para los medicamentos de terapia avanzada descritos en las secciones 3, 4 y 5 de esta parte explican cómo deben aplicarse los requisitos de la parte I a los medicamentos de terapia avanzada. Además, teniendo en cuenta las especificidades de los medicamentos de terapia avanzada, se han establecido, en su caso, requisitos adicionales.

Debido a la naturaleza específica de los medicamentos de terapia avanzada, puede llevarse a cabo un plan basado en un análisis del riesgo para determinar la extensión de los datos de calidad, no-clínicos y clínicos que deben incluirse en la solicitud de autorización de comercialización, con arreglo a las directrices científicas sobre calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos indicadas en el punto 4 de la sección "Introducción y principios generales".

El análisis del riesgo puede cubrir todo el proceso. Los factores de riesgo que pueden considerarse incluyen los siguientes: el origen de las células (autólogo, alogénico, xenogénico), la capacidad de proliferación o diferenciación y de iniciar una respuesta inmunitaria, el nivel de manipulación celular, la combinación de células con moléculas bioactivas o materiales estructurales, la naturaleza de los medicamentos de terapia génica, el grado de capacidad replicativa de los virus o microorganismos utilizados "in vivo", el nivel de integración de los genes o las secuencias de ácidos nucleicos en el genoma, la funcionalidad a largo plazo, el riesgo de carcinogenicidad y el modo de administración o uso.

También pueden tenerse en cuenta para el análisis del riesgo la experiencia o los datos no-clínicos y clínicos disponibles y pertinentes relativos a otros medicamentos de terapia avanzada relacionados.

Cualquier desviación de los requisitos de este anexo deberá justificarse científicamente en el módulo 2 del expediente de solicitud. Cuando se aplique el análisis del riesgo antes descrito, también se incluirá y se describirá en el módulo 2. En tal caso se discutirá la metodología seguida, la naturaleza de los riesgos identificados y las implicaciones del planteamiento basado en el análisis del riesgo para el programa de desarrollo y evaluación, y se describirá cualquier desviación de los requisitos del presente anexo que resulte del análisis del riesgo.

2. Definiciones

A efectos del presente anexo, además de las definiciones establecidas en el Reglamento (CE) núm. 1394/2007, se aplicarán las definiciones establecidas en las secciones 2.1 y 2.2.

2.1. Medicamento de terapia génica.-Un medicamento de terapia génica es un medicamento biológico con las características siguientes:

- a) Incluye un principio activo que contiene un ácido nucleico recombinante, o está constituido por él, utilizado en seres humanos, o administrado a los mismos, con objeto de regular, reparar, sustituir, añadir o eliminar una secuencia génica;
- b) su efecto terapéutico, profiláctico o diagnóstico depende directamente de la secuencia del ácido nucleico recombinante que contenga, o del producto de la expresión genética de dicha secuencia.

Los medicamentos de terapia génica no incluyen las vacunas contra enfermedades infecciosas.

2.2. Medicamento de terapia celular somática.-Un medicamento de terapia celular somática es un medicamento biológico con las características siguientes:

a) Contiene células o tejidos, o está constituido por ellos, que han sido objeto de manipulación sustancial de modo que se hayan alterado sus características biológicas, funciones fisiológicas o propiedades estructurales pertinentes para el uso clínico previsto, o por células o tejidos que no se pretende destinar a la misma función esencial en el receptor y en el donante;

b) se presenta con propiedades para ser usado por seres humanos, o administrado a los mismos, con objeto de tratar, prevenir o diagnosticar una enfermedad mediante la acción farmacológica, inmunológica o metabólica de sus células o tejidos.

A efectos de la letra a), no se considerarán manipulaciones sustanciales las enumeradas en concreto en el anexo I del Reglamento (CE) núm. 1394/2007.

3. Requisitos específicos relativos al módulo 3

3.1. Requisitos específicos para todos los medicamentos de terapia avanzada.-Debe proporcionarse una descripción del sistema de trazabilidad que el titular de una autorización de comercialización se propone establecer y mantener para garantizar que pueda seguirse el rastro de cada medicamento y sus materiales de partida y materias primas, incluidas todas las sustancias que entren en contacto con las células o los tejidos que contenga, durante el abastecimiento, la fabricación, el empaquetado, el almacenamiento, el transporte y el suministro al hospital, institución o consulta privada en que vaya a utilizarse.

El sistema de trazabilidad será complementario y compatible con los requisitos prescritos en el Real Decreto 1301/2006, de 10 de noviembre, por el que se establecen las normas de calidad y seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos y se aprueban las normas de coordinación y funcionamiento para su uso en humanos, por lo que se refiere a células y tejidos humanos, con excepción de las células sanguíneas, y en el Real Decreto 1088/2005, de 16 de septiembre, por el que se establecen los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y de los centros y servicios de transfusión, por lo que se refiere a células sanguíneas humanas.

3.2. Requisitos específicos para medicamentos de terapia génica.

3.2.1. Introducción: producto terminado, principio activo y materiales de partida.

3.2.1.1. Medicamento de terapia génica que contenga una secuencia de ácido nucleico recombinante o un microorganismo o virus modificado genéticamente.-El producto terminado será la secuencia de ácido nucleico o el microorganismo o virus modificado genéticamente, formulado en su envase inmediato final para su uso médico previsto. El producto terminado podrá combinarse con un producto sanitario o con un producto sanitario implantable activo.

El principio activo será la secuencia del ácido nucleico o el microorganismo o virus modificado genéticamente.

3.2.1.2. Medicamento de terapia génica que contenga células modificadas genéticamente.-El producto terminado contendrá las células modificadas genéticamente, formuladas en el envase inmediato final para su uso médico previsto. El producto terminado podrá combinarse con un producto sanitario o con un producto sanitario implantable activo.

El principio activo serán células modificadas genéticamente por algún producto de los descritos en el apartado 3.2.1.1.

3.2.1.3. En el caso de medicamentos que consistan en virus o vectores virales, los materiales de partida serán los componentes a partir de los cuales se obtiene el vector, es decir, la semilla maestra del vector viral o los plásmidos utilizados para transfectar las células empaquetadoras y el banco celular maestro de la línea celular empaquetadora.

3.2.1.4. En el caso de medicamentos que consistan en plásmidos, vectores no virales o microorganismos modificados genéticamente, excepto los virus o vectores virales, los materiales de partida serán los componentes utilizados para generar la célula encargada de la producción, es decir, el plásmido, la bacteria huésped y el banco celular maestro de las células microbianas recombinantes.

3.2.1.5. En el caso de células modificadas genéticamente, los materiales de partida serán los componentes utilizados para obtener las células modificadas genéticamente, es decir, las materias primas para producir el vector, el propio vector y las células humanas o animales. Las normas de correcta fabricación deberán aplicarse a partir del sistema de banco utilizado para producir el vector.

3.2.2. Requisitos específicos: Además de los requisitos establecidos en los apartados 3.2.1 y 3.2.2 de la parte I del presente anexo, deberán aplicarse los requisitos siguientes:

- a) Se facilitará información acerca de todos los materiales de partida utilizados para fabricar el principio activo, incluidos los productos necesarios para la modificación genética de las células humanas o animales y, en su caso, del cultivo y la preservación subsiguientes de las células modificadas genéticamente, tomando en consideración la posible falta de etapas de purificación;
- b) en el caso de medicamentos que utilicen un microorganismo o un virus, se facilitarán los datos sobre la modificación genética, el análisis de la secuencia, la atenuación de la virulencia, el tropismo por tipos específicos de tejidos y células, la dependencia del ciclo celular del microorganismo o virus, la patogenicidad y las características genéticas de la cepa parental;
- c) las impurezas relacionadas con el proceso y con el medicamento se describirán en las secciones pertinentes del expediente, y en especial los virus contaminantes capaces de replicarse si el vector ha sido diseñado para no ser replicativo;
- d) en el caso de plásmidos, la cuantificación de las diversas formas de plásmido se llevará a cabo a lo largo del período de validez del medicamento;

e) en el caso de células modificadas genéticamente, deberán comprobarse sus características antes y después de la modificación genética, así como antes y después de cualquier procedimiento subsiguiente de congelación o almacenamiento.

En el caso de células modificadas genéticamente, además de los requisitos específicos para medicamentos de terapia génica, se aplicarán los requisitos de calidad para medicamentos de terapia celular somática y de productos de ingeniería tisular (véase la sección 3.3).

3.3. Requisitos específicos para medicamentos de terapia celular somática y productos de ingeniería tisular.

3.3.1. Introducción: producto terminado, principio activo y materiales de partida.-El producto terminado estará constituido por el principio activo formulado en su envase inmediato para el uso médico previsto, y en su combinación final para medicamentos combinados de terapia avanzada.

El principio activo estará compuesto por las células o los tejidos manipulados por ingeniería.

Las sustancias adicionales (como soportes, matrices, productos sanitarios, biomateriales, biomoléculas u otros componentes) que se combinan con las células manipuladas formando una parte integrante de ellas se considerarán materiales de partida, aunque no sean de origen biológico.

Los materiales utilizados para fabricar el principio activo (como los medios de cultivo y los factores de crecimiento) que en principio no van a formar parte del mismo se considerarán materias primas.

3.3.2. Requisitos específicos: Además de los requisitos establecidos en los puntos 3.2.1 y 3.2.2 de la parte I del presente anexo, deberán aplicarse los requisitos siguientes:

3.3.2.1. Materiales de partida.

a) Se facilitará una información resumida sobre la donación y adquisición de tejidos y células humanos utilizados como materiales de partida con arreglo al Real Decreto 1301/2006, de 10 de noviembre, así como de los ensayos realizados sobre ellos; si se utilizan células o tejidos no sanos (como tejidos cancerosos) como materiales de partida, deberá justificarse su uso;

b) si se mezclan poblaciones de células alogénicas, deberán describirse las estrategias seguidas para obtener la mezcla y las medidas para garantizar la trazabilidad;

c) la variabilidad potencial introducida mediante tejidos y células humanos o animales se abordará como parte de la validación del proceso de fabricación, de la caracterización del principio activo y del producto terminado, del desarrollo de ensayos, del establecimiento de especificaciones y de la estabilidad;

d) en el caso de medicamentos a base de células xenogénicas, se facilitarán los datos de la fuente animal (como el origen geográfico, la explotación ganadera y la edad), los

criterios específicos de aceptación, las medidas para prevenir y controlar infecciones en los animales donantes, ensayos para agentes infecciosos en los animales, incluyendo microorganismos transmitidos verticalmente y virus, y las pruebas de la adecuación de las instalaciones para animales;

e) en el caso de medicamentos a base de células procedentes de animales modificados genéticamente, deberán describirse las características específicas de las células respecto a la modificación genética; deberá aportarse una detallada descripción del método de creación y de caracterización del animal transgénico;

f) en caso de modificación genética de las células, deberán aplicarse los requisitos técnicos especificados en la sección 3.2;

g) deberá describirse y justificarse la estrategia de control de cualquier sustancia adicional (soportes, matrices, productos sanitarios, biomateriales, biomoléculas u otros componentes) que se combine con las células manipuladas genéticamente de las cuales forme parte integrante;

h) en el caso de soportes, matrices y productos definidos como productos sanitarios o como productos sanitarios implantables activos, se facilitará la información requerida con arreglo a la sección 3.4 para evaluar el medicamento combinado de terapia avanzada.

3.3.2.2. Proceso de fabricación.

a) Se validará el proceso de fabricación para garantizar la consistencia de lotes y del proceso, la integridad funcional de las células durante la fabricación y el transporte hasta el momento de la aplicación o administración, y el estado apropiado de diferenciación;

b) si las células han crecido directamente en el interior o sobre una matriz, un soporte o un producto sanitario, se facilitará la información sobre la validación del proceso de cultivo celular en lo que respecta al crecimiento de las células, la función y la integridad de la combinación.

3.3.2.3. Estrategia de caracterización y control.

a) Se facilitará información pertinente sobre la caracterización de la población de células o mezclas de células en cuanto a su identidad, pureza (por ejemplo, agentes microbianos adventicios y contaminantes celulares), viabilidad, potencia, estudio del cariotipo, tumorigenicidad y adecuación para el uso terapéutico previsto; deberá demostrarse la estabilidad genética de dichas células;

b) se facilitará información cualitativa y, si es posible, cuantitativa de las impurezas relacionadas con el medicamento y con el proceso, así como de cualquier material capaz de introducir productos de degradación durante la producción; deberá justificarse el nivel de cualificación de las impurezas;

c) deberá justificarse, en cada caso, si no pueden llevarse a cabo determinados ensayos de liberación en el principio activo o el producto terminado, sino solo en productos intermedios clave o como ensayos durante el proceso;

d) en el caso de que moléculas biológicamente activas (como factores de crecimiento o citocinas) estén presentes como componentes del producto celular, deberá caracterizarse su impacto e interacción con otros componentes del principio activo;

e) en el caso de que una estructura tridimensional forme parte de la función prevista, formarán parte de la caracterización de estos productos celulares el estado de diferenciación, la organización estructural y funcional de las células y, en su caso, la matriz extracelular generada; en caso necesario, la caracterización fisicoquímica deberá complementarse mediante estudios no-clínicos.

3.3.2.4. Excipientes.-A los excipientes utilizados en el medicamento a base de células o tejidos (como los componentes del medio de transporte) se les aplicarán los requisitos para excipientes nuevos, según dispone la parte I del presente anexo, a menos que existan datos acerca de las interacciones entre las células o los tejidos y los excipientes.

3.3.2.5. Estudios de desarrollo farmacológico.-La descripción del programa de desarrollo abordará la elección de los materiales y procesos. En concreto, se discutirá la integridad de la población celular en la formulación final.

3.3.2.6. Materiales de referencia.-Deberá documentarse y caracterizarse un estándar de referencia pertinente y específico para el principio activo o el producto terminado.

3.4. Requisitos específicos para los medicamentos de terapia avanzada que contengan productos sanitarios.

3.4.1. Medicamentos de terapia avanzada que contengan productos sanitarios contemplados en el artículo 7 del Reglamento (CE) núm. 1394/2007: Se describirán las características físicas y la eficacia del medicamento, así como los métodos de diseño del mismo.

Se describirá la interacción y compatibilidad entre los genes, células o tejidos y los componentes estructurales.

3.4.2. Medicamentos combinados de terapia avanzada, tal como se definen en el artículo 2, apartado 1, letra d), del Reglamento (CE) núm. 1394/2007: En el caso de la parte celular o de tejido del medicamento combinado de terapia avanzada, se aplicarán los requisitos específicos para medicamentos de terapia celular somática y productos de ingeniería tisular contemplados en la sección 3.3; en el caso de las células modificadas genéticamente, se aplicarán los requisitos específicos a los medicamentos de terapia génica contemplados en la sección 3.2.

El producto sanitario o el producto sanitario implantable activo podrán ser parte integrante del principio activo. En el caso de que el producto sanitario o el producto sanitario implantable activo se combinen con las células en el momento de la fabricación, la aplicación o la administración del producto terminado, se considerarán parte integrante de éste.

Se facilitará la información relacionada con el producto sanitario o el producto sanitario implantable activo (que sea parte integrante del principio activo o del producto terminado) pertinente para la evaluación del medicamento combinado de terapia avanzada. Dicha información incluirá los elementos siguientes:

a) Información sobre la selección y función previstas del producto sanitario o el producto sanitario implantable activo y demostración de la compatibilidad de dicho producto con otros componentes del medicamento;

b) pruebas de la conformidad de la parte del producto sanitario con los requisitos esenciales establecidos en el anexo I del Real Decreto 1591/2009, de 16 de octubre, por el que se regulan los productos sanitarios, o de la conformidad de la parte del producto sanitario implantable activo con los requisitos esenciales establecidos en el anexo 1 del Real Decreto 1616/2009, de 26 de octubre, por el que se regulan los productos sanitarios implantables activos;

c) en su caso, pruebas de que el producto sanitario o el producto sanitario implantable activo cumple los requisitos relativos a la EEB y las EET establecidos en el Real Decreto 1591/2009, de 16 de octubre, en el caso de los productos sanitarios, o del Real Decreto 1616/2009, de 26 de octubre, para los productos sanitarios implantables activos;

d) en su caso, los resultados de cualquier evaluación de la parte del producto sanitario o de la parte del producto sanitario implantable activo por un organismo notificado con arreglo al Real Decreto 1591/2009, de 16 de octubre, en el caso de los productos sanitarios, o del Real Decreto 1616/2009, de 26 de octubre, para los productos sanitarios implantables activos.

A petición de la autoridad competente que evalúe la solicitud, el organismo notificado que lleve a cabo la evaluación contemplada en la letra d) del presente punto deberá poner a la disposición de dicha autoridad toda la información relativa a los resultados de la evaluación, con arreglo al Real Decreto 1591/2009, de 16 de octubre, o del Real Decreto 1616/2009, de 26 de octubre. Podrá incluir información y documentación presente en la solicitud de evaluación de la conformidad en cuestión si es necesaria para evaluar el medicamento combinado de terapia avanzada en su conjunto.

4. Requisitos específicos relativos al módulo 4

4.1. Requisitos específicos para todos los medicamentos de terapia avanzada.-Los requisitos del módulo 4 de la parte I del presente anexo relativos a los ensayos farmacológicos y toxicológicos de los medicamentos pueden no ser siempre apropiados dadas las propiedades estructurales y biológicas únicas y diversas de los medicamentos de terapia avanzada. Los requisitos técnicos de las secciones 4.1, 4.2 y 4.3 explican cómo deben aplicarse los requisitos de la parte I del presente anexo a los medicamentos de terapia avanzada. Teniendo en cuenta las especificidades de los medicamentos de terapia avanzada, se han establecido, en su caso, requisitos adicionales.

En el informe general de la parte no-clínica deberá debatirse y justificarse el fundamento para el desarrollo no-clínico y los criterios utilizados para elegir las especies relevantes y los modelos ("in vitro" e "in vivo"). En los modelos animales

elegidos pueden incluirse animales inmunodeprimidos, con genes desactivados, humanizados o transgénicos. Se tendrá en cuenta el uso de modelos homólogos (como las células de ratón analizadas en ratones) o de imitación de enfermedades, especialmente en los estudios de inmunogenicidad e inmunotoxicidad.

Además de los requisitos de la parte I, deberá establecerse la seguridad, idoneidad y biocompatibilidad de todos los componentes estructurales (como matrices, soportes y productos sanitarios) y de cualquier sustancia adicional (como productos celulares, biomoléculas, biomateriales, y sustancias químicas) presentes en el producto terminado. Se tendrán en cuenta sus propiedades físicas, mecánicas, químicas y biológicas.

4.2. Requisitos específicos para medicamentos de terapia génica.-Se tendrá en cuenta el diseño y el tipo de medicamento de terapia génica al establecer la extensión y el tipo de estudios no-clínicos necesarios para determinar el nivel apropiado de datos no-clínicos de seguridad.

4.2.1. Farmacología.

a) Los estudios "in vitro" e "in vivo" de las acciones relacionadas con el uso terapéutico propuesto (es decir, los estudios farmacodinámicos de "prueba de concepto") se establecerán con modelos y especies animales relevantes diseñados para mostrar que la secuencia de ácido nucleico alcanza su objetivo (órgano o células diana) y cumple la función prevista (nivel de expresión y actividad funcional); se establecerá la duración de la función de la secuencia de ácido nucleico y la pauta posológica propuesta en los estudios clínicos;

b) selectividad por la diana: si el medicamento de terapia génica se ha diseñado para tener una funcionalidad de destino selectiva o restringida, se facilitarán los estudios para confirmar la especificidad y la duración de la funcionalidad y actividad en las células y tejidos de destino.

4.2.2. Farmacocinética.

a) Los estudios de biodistribución deberán incluir investigaciones sobre la persistencia, la eliminación y la movilización; Los estudios de biodistribución deberán además abordar el riesgo de transmisión a la línea germinal;

b) la evaluación del riesgo ambiental deberá acompañarse con investigaciones sobre la diseminación y el riesgo de transmisión a terceros, salvo si se justifica debidamente en la solicitud en función del tipo de medicamento.

4.2.3. Toxicología.

a) Deberá evaluarse la toxicidad del medicamento de terapia génica terminado; además, en función del tipo de medicamento, se tendrán en cuenta ensayos individuales del principio activo y los excipientes, y deberá evaluarse el efecto "in vivo" de los productos expresados relacionados con la secuencia de ácido nucleico no previstos para la función fisiológica;

b) los estudios de toxicidad por administración única podrán combinarse con los de farmacología de seguridad y los de farmacocinética (por ejemplo, para investigar la persistencia);

c) cuando se prevea la administración múltiple a seres humanos deberán proporcionarse los estudios de toxicidad de administración repetida; el modo y la pauta de administración deberán reflejar fielmente la posología clínica prevista; los estudios de toxicidad múltiple se considerarán en los casos en los que la administración única pueda dar lugar a una funcionalidad prolongada de la secuencia de ácido nucleico en seres humanos; la duración de los estudios podrá ser mayor que la de los de toxicidad estándar en función de la persistencia del medicamento de terapia génica y de los riesgos potenciales previstos; en tal caso, dicha duración deberá justificarse;

d) deberá estudiarse la genotoxicidad; no obstante, sólo se realizarán estudios estándar de genotoxicidad cuando sean necesarios para estudiar una impureza específica o un componente del sistema de liberación;

e) deberá estudiarse la carcinogenicidad; no se requerirán estudios estándar de carcinogenicidad en roedores; sin embargo, en función del tipo de producto, deberá evaluarse el potencial tumorigénico en modelos relevantes "in vivo"/"in vitro";

f) toxicidad para la reproducción y el desarrollo: deberán proporcionarse estudios sobre los efectos en la fertilidad y en la función reproductiva general. Se proporcionarán estudios de toxicidad embriofetal y perinatal y de transmisión a la línea germinal, salvo si se justifica debidamente en la solicitud en función del tipo de medicamento;

g) estudios adicionales de toxicidad:

Estudios de integración: deberán proporcionarse estudios de integración para todo medicamento de terapia génica, a no ser que la ausencia de estos estudios esté científicamente justificada (por ejemplo, porque las secuencias de ácido nucleico no penetren en el núcleo de la célula); en el caso de medicamentos de terapia génica que no se supongan capaces de integración, sólo se llevarán a cabo estudios de integración si los datos de biodistribución indican un riesgo de transmisión a la línea germinal.

Inmunogenicidad e inmunotoxicidad: deberán estudiarse los efectos potencialmente inmunogénicos e inmunotóxicos.

4.3. Requisitos específicos para medicamentos de terapia celular somática y productos de ingeniería tisular.

4.3.1. Farmacología.

a) Los estudios farmacológicos primarios serán pertinentes para demostrar la prueba de concepto; deberá estudiarse la interacción de los productos a base de células con el tejido adyacente;

b) se establecerá la cantidad de medicamento necesaria para lograr el efecto deseado/la dosis efectiva y, en función del tipo de medicamento, la frecuencia de la administración;

c) deberán tenerse en cuenta los estudios de farmacología secundaria para evaluar los efectos fisiológicos potenciales no relacionados con el efecto terapéutico deseado del medicamento de terapia celular somática, del producto de ingeniería tisular o de sustancias adicionales, pues podrían secretarse moléculas biológicamente activas además de la proteína o proteínas de interés, o esta proteína o proteínas de interés podrían tener dianas no deseadas.

4.3.2. Farmacocinética.

a) No se requerirán estudios de farmacocinética convencionales para investigar la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción; no obstante, se investigarán parámetros como la viabilidad, la longevidad, la distribución, el crecimiento, la diferenciación y la migración salvo si se justifica debidamente en la solicitud en función del tipo de medicamento;

b) en el caso de medicamentos de terapia celular somática y productos de ingeniería tisular que produzcan biomoléculas activas sistémicas, deberá estudiarse la distribución, la duración y la magnitud de la expresión de dichas moléculas.

4.3.3. Toxicología.

a) Deberá evaluarse la toxicidad del producto terminado; se tendrán en cuenta los ensayos individuales sobre cada principio activo, excipiente, sustancia adicional y cualquier impureza relacionada con el proceso;

b) la duración de las observaciones podrá ser mayor que la de los estudios de toxicidad estándar y se tendrá en cuenta la vida útil prevista del medicamento, así como su perfil farmacodinámico y farmacocinético; en tal caso, la duración deberá justificarse;

c) no se requerirán estudios convencionales de carcinogenicidad y genotoxicidad, salvo los del potencial tumoral del medicamento;

d) deberán estudiarse los posibles efectos inmunogénicos e inmunotóxicos;

e) en el caso de medicamentos a base de células que contengan células animales, deberán abordarse las cuestiones específicas de seguridad asociadas, como la transmisión a las personas de organismos patógenos xenogénicos.

5. Requisitos específicos relativos al módulo 5

5.1. Requisitos específicos para todos los medicamentos de terapia avanzada.

5.1.1. Los requisitos específicos de esta sección de la parte IV se añadirán a los que figuran en el módulo 5 de la parte I del presente anexo.

5.1.2. En los casos en que la aplicación clínica de los medicamentos de terapia avanzada requiera un tratamiento concomitante específico e implique procedimientos quirúrgicos, deberá investigarse y describirse el procedimiento terapéutico completo. Durante el desarrollo clínico se facilitará la información sobre la normalización y optimización de dichos procedimientos.

Deberá informarse sobre los productos sanitarios utilizados en los procedimientos quirúrgicos para aplicar, implantar o administrar el medicamento de terapia avanzada si esos productos pueden tener un impacto en la eficacia o seguridad de dicho medicamento.

Se definirá la experiencia específica que se exija para poder aplicar, implantar, administrar o realizar las actividades de seguimiento. En caso necesario, se presentará el plan de formación de los profesionales sanitarios sobre los procedimientos de uso, aplicación, implantación o administración de dichos medicamentos.

5.1.3. Dado que, por la naturaleza de los medicamentos de terapia avanzada, es posible que su proceso de fabricación cambie durante el desarrollo clínico, podrán requerirse estudios adicionales para demostrar la comparabilidad.

5.1.4. Durante el desarrollo clínico deberán tratarse los riesgos que surjan de agentes infecciosos potenciales o del uso de material derivado de fuentes animales, y deberán tomarse medidas para reducir dicho riesgo.

5.1.5. Se realizarán estudios de búsqueda de dosis a fin de definir la posología y la pauta de administración.

5.1.6. La eficacia de las indicaciones propuestas estará sustentada por los resultados pertinentes de estudios clínicos que utilicen variables principales de evaluación clínicamente significativas para el uso previsto. En determinadas condiciones clínicas podrán requerirse pruebas de la eficacia a largo plazo. Deberá establecerse la estrategia para evaluar dicha eficacia.

5.1.7. Deberá incluirse en el plan de gestión de riesgos una estrategia para el seguimiento a largo plazo de la seguridad y la eficacia.

5.1.8. En el caso de medicamentos combinados de terapia avanzada, los estudios de seguridad y eficacia se diseñarán y realizarán para el medicamento combinado en su conjunto.

5.2. Requisitos específicos para medicamentos de terapia génica.

5.2.1. Estudios de farmacocinética humana: Los estudios de farmacocinética humana deberán incluir los aspectos siguientes:

a) Estudios de diseminación para determinar la excreción de los medicamentos de terapia génica;

b) estudios de biodistribución;

c) estudios farmacocinéticos del medicamento y de las moléculas de expresión del gen (como las proteínas expresadas o características genómicas).

5.2.2. Estudios de farmacodinámica humana: Los estudios de farmacodinámica humana abordarán la expresión y función de la secuencia de ácido nucleico tras la administración del medicamento de terapia génica.

5.2.3. Estudios de seguridad: Los estudios de seguridad deberán abordar los aspectos siguientes:

- a) La aparición de vectores capaces de replicarse;
- b) la aparición de cepas nuevas;
- c) el reagrupamiento de las secuencias genómicas existentes;
- d) la proliferación neoplásica por mutagénesis insercional.

5.3. Requisitos específicos para medicamentos de terapia celular somática.

5.3.1. Medicamentos de terapia celular somática cuyo modo de acción se basa en la producción de biomoléculas activas definidas: En el caso de medicamentos de terapia celular somática cuyo modo de acción se base en la producción de biomoléculas activas definidas, se abordará, si es posible, el perfil farmacocinético de dichas moléculas (sobre todo su distribución, su duración y la magnitud de su expresión).

5.3.2. Biodistribución, persistencia e injerto a largo plazo de los componentes de medicamento de terapia celular somática: La biodistribución, la persistencia y el injerto a largo plazo de los componentes del medicamento de terapia celular somática se abordarán durante el desarrollo clínico.

5.3.3. Estudios de seguridad: Los estudios de seguridad deberán abordar los aspectos siguientes:

- a) La distribución y el injerto tras la administración;
- b) el injerto ectópico;
- c) la transformación oncogénica y la fidelidad a la estirpe de la célula o el tejido.

5.4. Requisitos específicos para los productos de ingeniería tisular.

5.4.1. Estudios farmacocinéticas: En los casos en que los estudios farmacocinéticos convencionales no sean pertinentes para los productos de ingeniería tisular, deberá abordarse durante el desarrollo clínico la biodistribución, la persistencia y la degradación de los componentes de dichos productos.

5.4.2. Estudios farmacodinámicos: Los estudios farmacodinámicos se diseñarán según las especificidades de los productos de ingeniería tisular y se adaptarán a ellas. Se aportarán los resultados de la prueba de concepto y la cinética del producto para obtener la regeneración, reparación o sustitución prevista. Se tendrán en cuenta los marcadores farmacodinámicos apropiados, relacionados con la función y la estructura previstas.

5.4.3. Estudios de seguridad: Se aplicará el punto 5.3.3.

ANEXO II
CONTENIDO DE LA FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE
CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

La ficha técnica o el resumen de características del producto, contendrá, por este orden los datos siguientes:

1. Nombre del medicamento.
2. Composición cualitativa y cuantitativa.
3. Forma farmacéutica.
4. Datos clínicos.
 - 4.1. Indicaciones terapéuticas.
 - 4.2. Posología y forma de administración.
 - 4.3. Contraindicaciones.
 - 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.
 - 4.5. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción.
 - 4.6. Embarazo y lactancia.
 - 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.
 - 4.8. Reacciones adversas.
 - 4.9. Sobredosis.
5. Propiedades farmacológicas:
 - 5.1. Propiedades farmacodinámicas.
 - 5.2. Propiedades farmacocinéticas.
 - 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad.
6. Datos farmacéuticos:
 - 6.1. Lista de excipientes.
 - 6.2. Incompatibilidades.
 - 6.3. Período de validez.

- 6.4. Precauciones especiales de conservación.
- 6.5. Naturaleza y contenido del envase.
- 6.6. Precauciones especiales de eliminación, y «otras manipulaciones», en su caso.
7. Titular de la autorización de comercialización.
8. Número de la autorización de comercialización.
9. Fecha de la primera autorización/renovación de la autorización.
10. Fecha de la revisión del texto.-Además, en caso de medicamentos radiofármacos:
11. Dosimetría para los radiofármacos, con una explicación detallada completa de la dosimetría interna de la radiación.
12. Instrucciones para la preparación de radiofármacos, instrucciones detalladas suplementarias para la preparación extemporánea y el control de calidad de esta preparación y, en su caso, tiempo máximo de almacenamiento durante el cual cualquier preparado intermedio, como un eluido, o el radiofármaco listo para su empleo cumplan las especificaciones previstas.

ANEXO III
CONTENIDO DEL ETIQUETADO DE LOS MEDICAMENTOS QUE SE
FABRICAN INDUSTRIALMENTE

Parte primera. Información que debe incluirse en el embalaje exterior

1. Nombre del medicamento, que estará formado por la denominación del medicamento, seguido de la dosificación y de la forma farmacéutica y, cuando proceda, la mención de los destinatarios lactantes, niños o adultos; cuando el producto contenga hasta tres principios activos, se incluirá la Denominación Oficial Española (DOE), en su defecto, la Denominación Común Internacional (DCI) o, en su defecto, su denominación común.

Como norma general las denominaciones de los medicamentos no contendrán abreviaturas ni siglas. No obstante, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá, por razones de salud pública y a petición del solicitante, autorizar su inclusión.

2. El nombre del medicamento, también deberá indicarse en alfabeto Braille en el embalaje exterior o, en su ausencia, en el acondicionamiento primario, teniendo en cuenta las particularidades de cada medicamento.

3. Composición cualitativa y cuantitativa, en principios activos por unidad de administración o, según la forma de administración para un volumen o peso determinados, utilizando las Denominaciones Oficiales Españolas o las Denominaciones Comunes Internacionales, o, en su defecto, sus denominaciones comunes o científicas.

4. Relación de los excipientes que tengan una acción o efecto conocidos y que sean de declaración obligatoria. Además, deberán indicarse todos los excipientes cuando se trate de un producto inyectable, de una preparación tópica o de un colirio.
5. Forma farmacéutica y contenido en peso, volumen o unidades de administración.
6. Forma de administración y vía de administración.
7. Advertencia: «Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños».
8. Advertencias especiales, cuando el medicamento las requiera.
9. En caso de medicamentos que contengan radionucleidos, condiciones de transporte de mercancías peligrosas.
10. En el caso de gases medicinales deberán incluirse las especificaciones técnicas que deben cumplir, las condiciones de suministro y transporte, y en su caso, los símbolos correspondientes.
11. Fecha de caducidad expresada claramente (mes y año). Además, los medicamentos con una estabilidad reducida después de su reconstitución, dilución o su apertura, indicarán el tiempo de validez de la preparación reconstituida, diluida o tras su apertura e incluirán un recuadro para su consignación por los usuarios. En los medicamentos que contengan radionucleidos, se expresará día/mes/año, y en su caso, hora: minutos y país de la referencia horaria.
12. Precauciones particulares de conservación, en su caso.
13. Precauciones especiales de eliminación de los medicamentos no utilizados y de los materiales de desecho derivados de su uso, cuando corresponda, y en su caso los símbolos autorizados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios, a efectos de facilitar la aplicación y desarrollo de los sistemas de recogida de medicamentos y favorecer la protección del medio ambiente.
14. Nombre y dirección del titular de la autorización de comercialización del medicamento y, en su caso, el nombre del representante local designado por el titular.
15. Código Nacional del Medicamento.
16. Lote de fabricación.
17. Para los medicamentos no sujetos a prescripción médica, la indicación de uso.
18. Condiciones de prescripción y dispensación.
19. Símbolos, siglas y leyendas descritos en el anexo IV.
20. Recuadro o espacio en blanco que permita indicar la posología recetada, duración del tratamiento y frecuencia de uso o tomas, excepto en aquellos casos que la Agencia

Española de Medicamentos y Productos Sanitarios determine, teniendo en cuenta las particularidades de cada medicamento.

21. Cupón precinto del Sistema Nacional de Salud, cuando proceda.

Parte segunda: Información que debe incluirse en el acondicionamiento primario

1. Los acondicionamientos primarios o en su caso el blindaje de protección de los medicamentos que contengan radionucleidos, que se presenten sin embalaje exterior, habrán de incluir las informaciones recogidas en la parte primera.

2. Los acondicionamientos primarios o en su caso el blindaje de protección de los medicamentos que contengan radionucleidos, distintos de los pequeños envases y blister que se mencionan en los apartados 3 y 4, habrán de incluir las informaciones recogidas en la parte primera, excepto las correspondientes a los apartados 18, 20 y 21, y las leyendas del apartado 19.

3. Cuando el acondicionamiento primario o en su caso el blindaje de protección de los medicamentos que contengan radionucleidos, contenido en un embalaje exterior sea tan pequeño que no permita la inclusión de los datos previstos en la parte primera, deberá llevar como mínimo la información siguiente:

a) Nombre del medicamento, tal como se contempla en apartado 1 de la parte primera y, si fuera necesario, la vía de administración,

b) fecha de caducidad,

c) número de lote de fabricación,

d) forma de administración, si fuera necesario,

e) contenido en peso, en volumen o en unidades de administración y en bequerelios en caso de medicamentos que contengan radionucleidos,

f) cualquier otra información necesaria para la conservación y uso seguro del medicamento.

g) símbolo internacional de radiactividad, en el caso de los medicamentos que contengan radionucleidos.

h) nombre del fabricante, en el caso de los medicamentos que contengan radionucleidos.

4. Los acondicionamientos primarios de medicamentos presentados en forma de blister y tiras cuando estén contenidos en un embalaje exterior, deberá llevar como mínimo la información siguiente:

a) Nombre del medicamento, tal como se contempla en el apartado 1 de la parte primera,

b) fecha de caducidad,

- c) número de lote de fabricación,
- d) nombre del titular de la autorización de comercialización del medicamento,
- e) cualquier otra información necesaria para la conservación y uso seguro del medicamento.

En el caso de que el acondicionamiento primario esté preparado para cortarse en unidades, la integridad de la identificación del producto, la fecha de caducidad y el número de lote, deberá garantizarse en cada unidad.

5. Información en las ampollas del disolvente:

- a) Identificación del contenido;
- b) contenido en volumen;
- c) nombre del titular de la autorización de comercialización del medicamento;
- d) número de lote de fabricación;
- e) fecha de caducidad;
- f) cualquier otra información necesaria para la conservación y uso seguro del medicamento.

ANEXO IV SÍMBOLOS, SIGLAS Y LEYENDAS

Los símbolos, siglas y leyendas que deben aparecer en el etiquetado de los medicamentos serán los siguientes:

1. Símbolos:

- a) Dispensación sujeta a prescripción médica: ○
- b) Dispensación con receta oficial de estupefacientes de la lista I anexa a la Convención Única de 1961: •
- c) Medicamentos que contengan sustancias psicotrópicas incluidas en el anexo I del Real Decreto 2829/1977, de 6 de octubre: —
- d) Medicamentos que contengan sustancias psicotrópicas incluidas en el anexo II del Real Decreto 2829/1977, de 6 de octubre: ○
- e) Conservación en frigorífico: ¼
- f) Medicamentos que pueden reducir la capacidad de conducir o manejar maquinaria peligrosa:

Ver figura

Conducción: ver prospecto

Sobre fondo blanco, un triángulo equilátero rojo, con el vértice hacia arriba, y con un coche negro en el interior sobre fondo blanco. Su tamaño se adaptará al del envase; en todo caso, el lado del triángulo no será inferior a 10 mm.

g) Medicamentos que pueden producir fotosensibilidad:

Ver figura

Fotosensibilidad: ver prospecto

Sobre fondo blanco, un triángulo equilátero rojo, con el vértice hacia arriba. En su interior y sobre fondo blanco, una nube blanca con el borde negro cubriendo parte del sol. Su tamaño se adaptará al del envase; en todo caso, el lado del triángulo no será inferior a 10 mm.

La leyenda se imprimirá sobre el mismo fondo blanco, en negrita y color negro. Se situará debajo o, en caso necesario, al lado del triángulo.

h) Símbolo Internacional de radiactividad recogido en la Norma UNE-73302 de 1991, sobre distintivos para señalización de radiaciones ionizantes:

Ver figura

Material radiactivo

Sobre fondo blanco, un triángulo equilátero negro, con el vértice hacia arriba. En su interior y sobre fondo amarillo, el símbolo establecido por la Norma UNE-73302 indicativo de radiactividad en negro. Su tamaño se adaptará al del envase; en todo caso, el lado del triángulo no será inferior a 10 mm.

La leyenda se imprimirá sobre el mismo fondo blanco, en negrita y color negro. Se situará debajo o, en caso necesario, al lado del triángulo.

i) Símbolo de gas medicinal comburente:

Ver figura

Sobre fondo blanco, un rombo negro. En su interior y sobre fondo amarillo anaranjado, una llama de fuego sobre un círculo impreso en negro (símbolo establecido para sustancias comburentes del anexo II del Real Decreto 363/1995, de 10 de marzo por el que se aprueba el Reglamento sobre notificación de sustancias nuevas y clasificación, envasado y etiquetado de sustancias peligrosas). Su tamaño se adaptará al del envase; en todo caso, el lado no será inferior a 10 mm.

j) Símbolo de gas medicinal inflamable:

Ver figura

Sobre fondo blanco, un rombo negro. En su interior y sobre fondo rojo, una llama de fuego impresa en negro. Su tamaño se adaptará al del envase; en todo caso, el lado no será inferior a 10 mm.

2. Siglas:

a) Medicamento de uso hospitalario: H.

b) Medicamento de diagnóstico hospitalario o de prescripción por determinados médicos especialistas: DH.

c) Medicamento de especial control médico: ECM.

d) Medicamentos de dispensación renovable: TLD.

e) Medicamentos tradicionales a base de plantas: MTP.

Los símbolos comprendidos entre los párrafos a) y e) inclusive, y las siglas deberán estar situados en el ángulo superior derecho de las dos caras principales del embalaje exterior al lado derecho o debajo del Código Nacional y en el ángulo superior derecho del acondicionamiento primario, cuando proceda, en las mismas condiciones. Los demás símbolos deberán situarse en otro lugar bien visible del embalaje exterior con el fin de garantizar su máxima legibilidad.

3. Leyendas: Los símbolos y siglas previstos en los apartados 1 y 2 se acompañarán en el embalaje exterior con las siguientes leyendas situadas en lugar bien visible:

a) «Medicamento no sujeto a prescripción médica»

b) «**MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA**»

La leyenda «**MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA**» habrá de situarse en lugar bien visible en el embalaje exterior y, con el fin de garantizar su máxima legibilidad, se imprimirá en letras mayúsculas, con un tamaño no inferior a 2 mm de altura, en negrita y en color negro o en otro color que destaque claramente con relación al fondo.

Además, si las condiciones de prescripción y dispensación lo requieren se incluirán también las leyendas:

c) «Uso hospitalario».

d) «Diagnóstico hospitalario».

e) «Especial control médico».

En los medicamentos homeopáticos con indicación terapéutica se incluirá la leyenda:

f) «Medicamento homeopático».

En los medicamentos tradicionales a base de plantas, se incluirá en el apartado correspondiente a la indicación, del etiquetado y prospecto, la siguiente leyenda:

g) «Basado exclusivamente en su uso tradicional».

Ap. 2 modificado por art. 5.3 de Real Decreto núm. 109/2010, de 5 febrero .

ANEXO V CONTENIDO MÍNIMO DEL PROSPECTO DE LOS MEDICAMENTOS DE FABRICACIÓN INDUSTRIAL

El prospecto se elaborará de conformidad con la ficha técnica, y deberá incluir los siguientes datos, en este orden:

1. Para la identificación del medicamento:

a) Denominación del medicamento, seguida de la dosificación y de la forma farmacéutica y, cuando proceda, la mención de los destinatarios lactantes, niños o adultos; cuando el producto no contenga más que un único principio activo y su denominación sea un nombre de fantasía, se incluirá la Denominación Oficial Española (DOE), en su defecto, la Denominación Común Internacional (DCI) o, en su defecto, su denominación común o científica.

b) Grupo farmacoterapéutico, o tipo de actividad, en términos fácilmente comprensibles para el consumidor o usuario

2. Indicaciones terapéuticas.

3. Enumeración de las informaciones necesarias previas a la toma del medicamento:

a) Contraindicaciones,

b) precauciones de empleo adecuadas,

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

d) advertencias especiales que deberán:

1º Tener en cuenta la situación particular de ciertas categorías de usuarios (niños, mujeres embarazadas o durante el período de lactancia, ancianos, deportistas, personas con ciertas patologías específicas).

2º mencionar los posibles efectos del tratamiento sobre la capacidad para conducir un vehículo o manipular determinadas máquinas;

3º incluir las advertencias relativas a los excipientes cuyo conocimiento sea importante para una utilización segura y eficaz del medicamento.

4. Instrucciones necesarias y habituales para una buena utilización, en particular:

a) Posología;

b) forma y, si fuere necesario, vía de administración; así como, en caso, las instrucciones para la preparación extemporánea del medicamento con objeto de una correcta administración;

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

d) en caso de los medicamentos radiofármacos, todas las precauciones que deban tomar el usuario y el paciente durante la preparación y administración del medicamento, y en caso necesario, cuando la naturaleza del medicamento lo requiera;

e) duración del tratamiento, cuando tenga que ser limitada;

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

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

h) indicación del riesgo de síndrome de abstinencia, si procede;

i) recomendación específica de consultar al médico o farmacéutico, según proceda, para cualquier aclaración sobre la utilización del producto;

5. Descripción de los efectos adversos que puedan observarse durante el uso normal del medicamento y, en su caso, medidas que deban adoptarse. Se indicará expresamente al usuario que debe comunicar a su médico o a su farmacéutico cualquier efecto adverso que no estuviese descrito en el prospecto.

6. Referencia a la fecha de caducidad que figure en el envase, con:

a) Una advertencia para no sobrepasar esta fecha y, en su caso, otra advertencia para indicar el período de validez máximo de aquellos preparados con una estabilidad reducida después de su dilución, de su reconstitución o después de abrir el envase;

b) si procede, las precauciones especiales de conservación y, en su caso, las condiciones de conservación para los preparados después de su dilución, su reconstitución, o después de abrir el envase;

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

d) precauciones que deban adoptarse para la eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él;

7. Composición cualitativa completa (en principios activos y excipientes), así como la composición cuantitativa en principios activos, para cada presentación del medicamento, utilizando las Denominaciones Oficiales Españolas o, en su defecto, las Denominaciones Comunes Internacionales, o en su defecto, las denominaciones comunes o científicas.

8. Forma farmacéutica y el contenido en peso, en volumen, o en unidades de administración, para cada presentación del medicamento.

9. Nombre y dirección del titular de la autorización de comercialización y, en su caso, de su representante local.

10. Nombre y dirección del responsable de la fabricación, si difiere del titular.

11. Cuando el medicamento se autorice mediante procedimiento de reconocimiento mutuo y procedimiento descentralizado con diferentes nombres en los Estados miembros afectados, una lista de los nombres autorizados en cada uno de los Estados miembros.

12. Fecha de la última revisión del prospecto.

Juris. Asociada:

disp. transit. 1

- STS de 3 marzo 2010

Afectado-por:

• **art. 4**

- **Modificado por art. 1 1 de Real Decreto núm. 1091/2010, de 3 septiembre**

• **art. 25**

- **Modificado por art. 5 1 de Real Decreto núm. 109/2010, de 5 febrero**

• **art. 30**

- **Modificado por art. 1 2 de Real Decreto núm. 1091/2010, de 3 septiembre**

• **art. 35**

- **ap. 3 d) modificado por art. 5 2 de Real Decreto núm. 109/2010, de 5 febrero**

• **art. 62**

- **Modificado por art. 1 3 de Real Decreto núm. 1091/2010, de 3 septiembre**

• **art. 63**

- **Modificado por art. 1 4 de Real Decreto núm. 1091/2010, de 3 septiembre**

- **art. 63.BIS**
 - **Añadido por art. 1 5 de Real Decreto núm. 1091/2010, de 3 septiembre**
- **art. 64**
 - **Modificado por art. 1 6 de Real Decreto núm. 1091/2010, de 3 septiembre**
- **art. 65**
 - **Modificado por art. 1 7 de Real Decreto núm. 1091/2010, de 3 septiembre**
- **art. 66**
 - **Modificado por art. 1 8 de Real Decreto núm. 1091/2010, de 3 septiembre**
- **art. 66.BIS**
 - **Añadido por art. 1 9 de Real Decreto núm. 1091/2010, de 3 septiembre**
- **parte IV/AX.I**
 - **Modificada por Anexo, tal y como establece el art. único de Orden núm. SAS/1144/2010, de 3 mayo 2010**
- **Anexo IV**
 - **ap. 2 modificado por art. 5 3 de Real Decreto núm. 109/2010, de 5 febrero**



FORMATO DE SOLICITUD

RESUMEN DEL EXPEDIENTE



MODELO DE SOLICITUD: DATOS ADMINISTRATIVOS

El modelo de solicitud se utilizará en una solicitud de comercialización de un medicamento de uso humano presentada en (a) la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos por procedimiento centralizado o (b) un Estado miembro (incluidos Islandia, Liechtenstein y Noruega) tanto por procedimiento nacional, procedimiento de reconocimiento mutuo o procedimiento descentralizado.

Normalmente se requiere un modelo de solicitud por separado por dosificación y forma farmacéutica.

Se acepta la presentación de un modelo de solicitud combinada en el procedimiento centralizado (dar información sobre cada dosificación y forma farmacéutica sucesivamente, si procede).

DECLARACIÓN Y FIRMA

Nombre (de fantasía) del medicamento:

Dosis/Concentración(es):

Forma farmacéutica:

Principio(s) activo(s)/ Sustancia activa:

Solicitante:

**Persona autorizada para
las comunicaciones*, en nombre
del solicitante :**

Por la presente, se confirma que se han presentado todos los datos existentes que son relevantes con respecto a la calidad, seguridad y eficacia del medicamento.

Por la presente, se confirma que las tasas han sido pagadas de acuerdo con las normas nacionales/comunitarias **.

En nombre del solicitante

Firma(s)

NOMBRE*

Puesto que ocupa

Lugar

fecha (dd-mm-aaaa)



- * *Nota : Adjuntar carta de autorización para comunicaciones/firma en nombre del solicitante como Anexo 5.4.*
- ** *Nota: Si las tasas han sido pagadas, adjuntar justificante del pago como Anexo 5.1- ver información sobre pago de tasas en la Guía para los Solicitantes, Volumen 2A, Capítulo 7 .*



ÍNDICE

DECLARACIÓN Y FIRMA

1. TIPO DE SOLICITUD

1.1. Tipo de procedimiento

1.2. Calificación como Medicamento Huérfano

1.3. Cambios de acuerdo con el Anexo II de los Reglamentos (CE) N° 1084/2003 o 1085/2003

1.4. Tipo de solicitud de acuerdo con la Directiva 2001/83/EC

1.5 Solicitud de acuerdo con el Artículo 10(5), Artículo 22 y Artículo 74(a) de la Directiva 2001/83/EC o el Artículo 14(7), Artículo 14(8) y Artículo 14(9) del Reglamento (EC) N° 726/2004₃

1.6. Requerimientos de acuerdo con el Reglamento (CE) N° 1901/2006 ('Paediatric Regulation')

2. DATOS DE LA SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

2.1. Nombre(s) y clasificación ATC

2.2. Dosis, forma farmacéutica, vía de administración, envases y presentación

2.3. Condiciones de prescripción y dispensación

2.4. Titular de la autorización de comercialización/Persona de contacto/Compañía

2.5. Fabricantes

2.6. Composición cualitativa y cuantitativa

3. ASESORAMIENTO CIENTÍFICO

4. OTRAS SOLICITUDES DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

5. DOCUMENTOS ADJUNTOS

1. TIPO DE SOLICITUD

Nota: Completar las siguientes secciones si procede.

1.1. ESTA SOLICITUD CORRESPONDE A:

- 1.1.1. UN PROCEDIMIENTO CENTRALIZADO** (de acuerdo con el Reglamento del Consejo nº 726/2004)
 - « **Ámbito obligatorio** » (Artículo 3(1))
 - Anexo (1) (Medicamento biotecnológico)
 - Anexo (3) (Nuevo principio activo para una indicación obligatoria)
 - Anexo (4) (Medicamento designado como huérfano)
 - « **Ámbito opcional** » (Artículo 3(2))
 - Artículo 3(2)(a) (Nuevo principio activo)
 - Artículo 3(2)(b) (innovación significativa o interés de los pacientes a nivel de la Comunidad)
 - « **Genérico de un Medicamento Centralizado** » (Artículo 3(3))
 - « **Autorización de comercialización que incluye una indicación pediátrica** » (Artículo 28 del Reglamento N° 1901/2006)
 - « **Solicitud conforme al Artículo 29** » (Artículo 29 del Reglamento N° 1901/2006)
 - « **Autorización de Comercialización para Uso Pediátrico (PUMA)** » (Artículo 31 del Reglamento N° 1901/2006)

Fecha de aceptación/confirmación por CHMP:

(dd-mm-aaaa)

● Ponente:

(Nombre del miembro del CHMP)

● Co-ponente:

(Nombre del miembro del CHMP)

- 1.1.2. UN PROCEDIMIENTO DE RECONOCIMIENTO MUTUO** (de acuerdo con el Art. 28(2) de la Dir. 2001/83/EC)
 - Estado miembro de Referencia:
 - Fecha de autorización: (dd-mm-aa) [][][][][] [][][] [][][]
 - Número(s) de registro:
(Se deberá adjuntar una copia de la autorización. Ver apartado 4.2.)
 - Número de procedimiento:



○ Uso por primera vez

- Estado(s) Miembro(s) Implicado(s) (especificar):

AT	<input type="checkbox"/>	BE	<input type="checkbox"/>	BG	<input type="checkbox"/>	CY	<input type="checkbox"/>	CZ	<input type="checkbox"/>	DE	<input type="checkbox"/>	DK	<input type="checkbox"/>	EE	<input type="checkbox"/>
EL	<input type="checkbox"/>	ES	<input type="checkbox"/>	FI	<input type="checkbox"/>	FR	<input type="checkbox"/>	HU	<input type="checkbox"/>	IE	<input type="checkbox"/>	IS	<input type="checkbox"/>	IT	<input type="checkbox"/>
LI	<input type="checkbox"/>	LT	<input type="checkbox"/>	LU	<input type="checkbox"/>	LV	<input type="checkbox"/>	MT	<input type="checkbox"/>	NL	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>	PL	<input type="checkbox"/>
PT	<input type="checkbox"/>	RO	<input type="checkbox"/>	SE	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	SK	<input type="checkbox"/>	UK	<input type="checkbox"/>				

Fecha de renovación común propuesta :

Si se solicita una exención o modificación del ciclo de los PSUR para armonizar con la fecha de nacimiento del principio activo, por favor especificar:

○ Uso repetido, primera vuelta (completar también el apartado 4.2)

- Después de un procedimiento inicial descentralizado
- Después de un procedimiento inicial de reconocimiento mutuo

AT	<input type="checkbox"/>	BE	<input type="checkbox"/>	BG	<input type="checkbox"/>	CY	<input type="checkbox"/>	CZ	<input type="checkbox"/>	DE	<input type="checkbox"/>	DK	<input type="checkbox"/>	EE	<input type="checkbox"/>
EL	<input type="checkbox"/>	ES	<input type="checkbox"/>	FI	<input type="checkbox"/>	FR	<input type="checkbox"/>	HU	<input type="checkbox"/>	IE	<input type="checkbox"/>	IS	<input type="checkbox"/>	IT	<input type="checkbox"/>
LI	<input type="checkbox"/>	LT	<input type="checkbox"/>	LU	<input type="checkbox"/>	LV	<input type="checkbox"/>	MT	<input type="checkbox"/>	NL	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>	PL	<input type="checkbox"/>
PT	<input type="checkbox"/>	RO	<input type="checkbox"/>	SE	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	SK	<input type="checkbox"/>	UK	<input type="checkbox"/>				

- **Copiar la tabla anterior para procedimientos posteriores**

Fecha común de renovación acordada:

○ 1.1.3. UN PROCEDIMIENTO DESCENTRALIZADO (de acuerdo con el Art. 28 de la Dir. 2001/83/EC)

- Estado Miembro de Referencia:
- Numero de Procedimiento:
- Estado(s) Miembro(s) Implicado(s) (especificar):

AT	<input type="checkbox"/>	BE	<input type="checkbox"/>	BG	<input type="checkbox"/>	CY	<input type="checkbox"/>	CZ	<input type="checkbox"/>	DE	<input type="checkbox"/>	DK	<input type="checkbox"/>	EE	<input type="checkbox"/>
EL	<input type="checkbox"/>	ES	<input type="checkbox"/>	FI	<input type="checkbox"/>	FR	<input type="checkbox"/>	HU	<input type="checkbox"/>	IE	<input type="checkbox"/>	IS	<input type="checkbox"/>	IT	<input type="checkbox"/>
LI	<input type="checkbox"/>	LT	<input type="checkbox"/>	LU	<input type="checkbox"/>	LV	<input type="checkbox"/>	MT	<input type="checkbox"/>	NL	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>	PL	<input type="checkbox"/>
PT	<input type="checkbox"/>	RO	<input type="checkbox"/>	SE	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	SK	<input type="checkbox"/>	UK	<input type="checkbox"/>				

Si se solicita una exención o modificación del ciclo de los PSUR para armonizar con la fecha de nacimiento del principio activo, por favor, especificar

En caso de uso repetido del procedimiento después de un procedimiento descentralizado inicial, completar el apartado 1.1.2 – Uso repetido, primera vuelta



○ **1.1.4. UN PROCEDIMIENTO NACIONAL**

- Estado Miembro
- Si esta disponible Número provisional:
 - Si se solicita una exención o modificación del ciclo de los PSUR para armonizar con la fecha de nacimiento del principio activo , por favor especificar

1.2. INFORMACION MEDICAMENTO HUÉRFANO

1.2.1. ¿SE HA SOLICITADO LA CALIFICACIÓN COMO MEDICAMENTO HUÉRFANO PARA ESTE MEDICAMENTO?

No

Sí

Número de procedimiento de calificación como Medicamento Huérfano

Pendiente

Concesión de calificación como Medicamento Huérfano

Fecha (dd-mm-aaaa):

¿Basada en el criterio de “beneficio significativo”? Sí
 No

Número de Registro comunitario de Medicamentos Huérfanos:

Adjuntar copia de la autorización de calificación (Anexo 5.18)

Denegada la calificación como Medicamento Huérfano

Fecha (dd-mm-aaaa):

Número de referencia de la Decisión de la Comisión:

Retirada de la solicitud de calificación como Medicamento Huérfano

Fecha (dd-mm-aaaa):

1.2.2. INFORMATION RELATIVA A LA EXCLUSIVIDAD COMO HUÉRFANO

¿Ha sido calificada como Medicamento Huérfano algún medicamento para la enfermedad de la que es objeto está solicitud?

No

Sí

Por favor especificar el número UE de designación como huérfano:

En caso afirmativo, se ha emitido una autorización de comercialización en la UE de alguno de los medicamentos calificados como medicamentos huérfanos?

No

Sí



Por favor especificar:

- Nombre, dosis/concentración, forma farmacéutica
- Titular de la autorización de comercialización
- Número(s) de registro
- Fecha de autorización

¿Se considera este medicamento, objeto de esta solicitud, como “similar” a un Medicamento Huérfano autorizado? (tal y como se define en el Art. 3 del Reglamento de la Comisión (Ec) N° 847/2000)

- No (completar el módulo 1.7.1)
- Sí (completar el modulo 1.7.1 y 1.7.2)

1.3. ¿ES UNA SOLICITUD PARA REALIZAR UN CAMBIO FUNDAMENTAL EN UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN COMO SE INDICA EN EL ANEXO II DE LOS REGLAMENTOS CE N° 1084/2003 O N° 1085/2003 ACTUALIZADOS O EN CUALQUIER LEGISLACIÓN NACIONAL, SI ES APLICABLE?

- No (Completar sólo el apartado 1.4+ 1.6)
- Sí (Completar los apartados siguientes y también el apartado 1.4+1.6)

Especificar:

cambio cualitativo en el principio activo declarado, no definido como un principio activo nuevo

- sustitución por diferente sal/éster, complejo/derivado (misma fracción terapéutica)
- sustitución por diferente isómero o mezcla de isómeros, o de una mezcla por un isómero aislado
- sustitución de una sustancia de origen biológico o un producto obtenido por biotecnología
- Un nuevo ligando o mecanismo de acoplamiento para radiofarmacos
- cambio de un disolvente de extracción o de la proporción de sustancia vegetal de un preparado medicinal a base de plantas

- cambio de biodisponibilidad
- cambio de las propiedades farmacocinéticas

- cambio o adición de una nueva dosis/concentración / cambio cuantitativo del principio(s) activo(s)
- cambio o adición de una nueva forma farmacéutica
- cambio o adición de una nueva vía de administración

Nota: El solicitante debe ser el mismo que el titular de la autorización de comercialización ya existente)

Este apartado se deberá completar sin perjuicio de lo previsto en los Artículos 8-(1)-(3), 10.1,10^a,10b,10c.) y 21 de la Directiva 2001/83/EC.

● **Autorización de comercialización ya existente en la Comunidad Europea o en el Estado miembro donde se presenta la solicitud:**

- Nombre del titular de la autorización de comercialización:
- Nombre, dosificación, forma farmacéutica de la especialidad:
- Número(s) de registro:

1.4. **ESTA SOLICITUD SE PRESENTA DE ACUERDO CON EL SIGUIENTE ARTÍCULO DE LA DIRECTIVA 2001/83/EC**

Nota: Esta apartado se completará para cualquier solicitud incluyendo aquellas referidas en el apartado 1.3.

Para más información, consultar la Guía para los Solicitantes, Volumen 2A, Capítulo 1

1.4.1 ○ **Solicitud según el Artículo 8.3 : (Esto es, expediente con los datos administrativos, de calidad, pre-clínicos y clínicos*)**

○ Principio activo nuevo

Nota: Integrante de una medicamento aun no autorizada por una autoridad competente o por la Comunidad (para procedimientos centralizados)

○ Principio activo conocido

Nota: - Integrante de una medicamento ya autorizada por una autoridad competente o por la Comunidad

-El mismo o diferente titular de la autorización

*- *Para extensiones de línea de solicitudes completas, sólo se puede hacer referencia cruzada a la documentación pre-clínica y clínica*

1.4.2. ○ **Artículo 10(1) - solicitud de un genérico**

Nota: -Solicitud para un medicamento genérico como se define en el Artículo 10(2)(b) referente a un medicamento de referencia con una Autorización de comercialización emitida en un Estado Miembro o en la Comunidad

-Datos administrativos, de calidad, pre-clínicos y clínicos completos cuando proceda

-Ver Guía para los Solicitantes, Capítulo 1 vol. 2



Medicamento de Referencia:

(Nota: el medicamento de referencia elegido debe ser un producto autorizado en la Comunidad en base a un expediente completo conforme a lo previsto en el Artículo 8 de la Directiva 2001/83/CE)

■ Medicamento que está o ha sido autorizado conforme a la normativa de la Comunidad en vigor desde al menos 6/10 años en el EEE:

- Nombre, dosis/concentración, forma farmacéutica:
- Titular de la autorización de comercialización:
- Fecha de autorización (dd-mm-aaaa):
- Autorización de comercialización concedida por:
 - Comunidad:
 - Estado miembro (EEE):
- Número(s) de registro:

(Nota: Esta sección determina el medicamento de referencia elegido con el propósito de establecer la caducidad del periodo de protección de datos)

■ Medicamento autorizado en la Comunidad/Estado miembro donde se presenta la solicitud o medicamento de referencia Europeo:

- Nombre, dosis/concentración, forma farmacéutica:
- Titular de la autorización de comercialización¹:
- Número(s) de registro:
- Autorización de comercialización concedida por:
 - Comunidad:
 - Estado miembro (EEE):

■ Medicamento que está o ha sido autorizado conforme a la normativa de la Comunidad en vigor con el que se ha demostrado bioequivalencia mediante los estudios de biodisponibilidad adecuados:

(Nota: Debe estar en consonancia con el concepto de autorización global de comercialización, si difiere del medicamento identificado anteriormente)

- Nombre, dosis/concentración, forma farmacéutica:
- Titular de la autorización de comercialización¹:
- Fecha de autorización (dd-mm-aaaa):
- Autorización de comercialización concedida por:
 - Comunidad:
 - Estado miembro (EEE):
- Número(s) de registro:
- Estado miembro de procedencia:
- Número(s) de referencia del estudio(s) de la biodisponibilidad/
Número(s) EudraCT:

¹Debe considerarse el “mismo” al indicado anteriormente conforme a la comunicación de la Comisión (98/C299/03) (esto es, pertenecen a la misma compañía matriz o grupo empresarial, o son licenciatarios)

1.4.3.○ **Artículo 10(3) Solicitud híbrida**

Nota: -Solicitud de un medicamento referente a un medicamento de referencia con una Autorización en un Estado Miembro o en la Comunidad (por ejemplo, diferente forma farmacéutica, utilización terapéutica, etc.)

-Datos administrativos y de calidad completos, documentación pre-clínica y clínica apropiada

-Remitirse a la Guía para los Solicitantes, Volumen 2A, Capítulo 1, apartado de solicitudes abreviadas

Medicamento de Referencia:

(Nota: el medicamento de referencia elegido debe ser un medicamento autorizado en la Comunidad en base a un expediente completo conforme a lo previsto en el Artículo 8 de la Directiva 2001/83/CE)

■ **Medicamento que está o ha sido autorizado conforme a la normativa de la Comunidad en vigor desde al menos 6/10 años en el EEE:**

- Nombre, dosis/concentración, forma farmacéutica:
- Titular de la autorización de comercialización:
- Fecha de autorización (dd-mm-aaaa):
- Autorización de comercialización concedida por:
 - Comunidad:
 - Estado miembro (EEE):
- Número(s) de registro:

(Nota: Esta sección determina el medicamento de referencia elegido con el propósito de establecer la caducidad del periodo de protección de datos)

■ **Medicamento autorizado en la Comunidad/Estado miembro donde se presenta la solicitud o medicamento de referencia Europeo:**

- Nombre, dosis/concentración, forma farmacéutica:
- Titular de la autorización de comercialización¹:
- Autorización de comercialización concedida por:
 - Comunidad:
 - Estado miembro (EEE):
- Número(s) de registro:

■ **Diferencia(s) con respecto al medicamento de referencia:**

- cambios en el principio activo(s)
- cambio en las indicaciones terapéuticas
- cambio en la forma farmacéutica
- cambio dosis/concentración (cambio cuantitativo del principio(s) activo(s))
- cambio en la vía de administración
- La bioequivalencia no puede ser demostrada a través de estudios de biodisponibilidad

■ Medicamento que está o ha sido autorizado conforme a la normativa de la Comunidad en vigor con el que se ha demostrado bioequivalencia mediante los estudios de biodisponibilidad adecuados (si procede) y/o mediante otros estudios:

- Número(s) de referencia del estudio(s)/ Número EudraCT:
- Nombre, dosis/concentración, forma farmacéutica:
- Titular de la autorización de comercialización¹:
- Autorización de comercialización concedida por:
 - Comunidad:
 - Estado miembro (EEE):
- Número(s) de registro:
- Estado miembro de procedencia:

Nota: Esta sección debe duplicarse para cada medicamento utilizado para la demostración de bioequivalencia y/o en otros estudios

1.4.4 ○ **Artículo 10(4) solicitud similar biológico**

Nota: - Solicitud para medicamento biológico similar a un producto biológico de referencia.

- Datos administrativos y de calidad completos, documentación pre-clínica y clínica apropiada

- Remitirse a la Guía para los Solicitantes, Volumen 2A, Capítulo 1

Medicamento de Referencia:

(Nota: el medicamento de referencia elegido debe ser un medicamento autorizado en la Comunidad en base a un expediente completo conforme a lo previsto en el Artículo 8 de la Directiva 2001/83/CE)

■ Medicamento que está o ha sido autorizado conforme a la normativa de la Comunidad en vigor desde al menos 6/10 años en el EEE:

- Nombre, dosis/concentración, forma farmacéutica:
- Titular de la autorización de comercialización:
- Fecha de autorización (dd-mm-aaaa):
- Autorización de comercialización concedida por:
 - Comunidad:
 - Estado miembro (EEE):
- Número(s) de registro:

(Nota: Esta sección determina el medicamento de referencia elegido con el propósito de establecer la caducidad del periodo de protección de datos)

■ Medicamento autorizado en la Comunidad/Estado miembro donde se presenta la solicitud o medicamento de referencia Europeo:

- Nombre, dosis/concentración, forma farmacéutica:
- Titular de la autorización de comercialización¹:
- Número(s) de Registro:
- Autorización de comercialización concedida por:
 - Comunidad:
 - Estado miembro (EEE):

■ Diferencia(s) con respecto al medicamento de referencia:

- cambios en el(los) material(es) de partida
- cambios en el(los) proceso(s) de fabricación
- cambio en las indicaciones terapéuticas
- cambio en la forma farmacéutica
- cambio dosis/concentración (cambio cuantitativo del principio(s) activo(s))
- cambio en la vía(s) de administración
- otros cambios

■ Medicamento que está o ha sido autorizado conforme a la normativa de la Comunidad en vigor con el que se han realizado estudios y análisis comparativos:

(Nota: el medicamento de referencia elegido debe ser un medicamento autorizado en la Comunidad y deberá ser usado a lo largo de todo el programa de comparabilidad de calidad, seguridad y eficacia)

- Nombre, dosis/concentración, forma farmacéutica:
- Titular de la autorización de comercialización¹:
- Fecha de autorización (dd-mm-aaaa):
- Autorización de comercialización concedida por:
 - Comunidad:
 - Estado miembro (EEE):
- Número(s) de registro:

Nota: Se debe incluir en el Módulo 1.5.2 una visión general del medicamento elegido como medicamento de referencia usado a lo largo de todo el programa de comparabilidad de calidad, seguridad y eficacia realizados durante el desarrollo del medicamento biológico similar.

1.4.5 ○ Artículo 10(a) Solicitud Uso bien establecido :

Nota: - Para más información, consultar la Guía para los Solicitantes, Volumen 2A, Capítulo 1

- Para extensiones de línea de solicitudes bibliográficas, sólo se puede hacer referencia cruzada a la documentación pre-clínica y clínica

1.4.6. Artículo 10b Solicitud de asociación a dosis fijas:

Nota: - Datos administrativos, de calidad, preclínicos y clínicos completos sólo referidos a la asociación; para más información, referirse a la Guía para los Solicitantes, Volumen 2A, Capítulo 1

- Para extensiones de línea de solicitudes de asociación a dosis fijas, sólo se hará referencia cruzada a la documentación preclínica y clínica.

1.4.7. ○ Artículo 10c. Solicitud con consentimiento informado:

Nota: -Solicitud para un medicamento con la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica a un medicamento ya autorizado, para la que su titular ha dado consentimiento al solicitante de la especialidad, para usar sus datos en apoyo de la solicitud.

-Se deberá presentarlos datos completos administrativos y de calidad con consentimiento para la documentación farmacéutica, preclínica y clínica
-El medicamento y la solicitud con consentimiento informado pueden tener el mismo o diferente titular.

Medicamento autorizado en la Comunidad / Estado miembro donde se presenta la solicitud:

- Nombre, dosis/concentración, forma farmacéutica
- Titular de la autorización de comercialización
- Número(s) de registro
- Adjuntar carta de consentimiento expreso del titular del medicamento ya autorizado (Anexo 5.2)

1.4.8 O Artículo 16ª Registro de medicamentos tradicionales a base de plantas

Nota: solicitud completa
consultar la Guía para los Solicitantes, Volumen 2A, Capítulo 1

1.5. ESTA SOLICITUD SE SOLICITA TAMBIEN EN EL SIGUIENTE ARTICULO DE LA DIRECTIVA 2001/83/EC O REGLAMENTO (EC) N° 726/2004

1.5.1 O Autorización condicional

Nota: solo para el procedimiento centralizado de acuerdo con el Reglamento (EC) 726/2004 Artículo 14(7)

1.5.2 O Excepcionales circunstancias

Nota :De acuerdo con el Artículo 22 de la Directiva 2001/83/EC y el Artículo 14(8) del Reglamento (EC) 726/2004

1.5.3 Revision Acelerada

Nota: solo para el procedimiento centralizado de acuerdo con el Reglamento (EC) 726/2004 Artículo 14(9)

Fecha aceptación por el CHMP:
(dd-mm-aaaa)

1.5.4 O Artículo 10(1) de la Directiva 2001/83/EC/ Artículo 14(11)del Reglamento n° 726/2004 (un año de exclusividad para una nueva indicación)

1.5.5 Artículo 10(5) de la Directiva 2001/83/EC (un año de exclusividad para una nueva indicación)

1.5.6 Artículo 74(a) de la Directiva 2001/83/EC (un año de exclusividad para un cambio en la clasificación)



1.6. REQUERIMIENTOS CONFORME AL REGLAMENTO (CE) N° 1901/2006 ('REGULACIÓN DE MEDICAMENTOS PEDIÁTRICOS'):

(Nota: Debe tenerse en cuenta el concepto de 'autorización global de comercialización' descrito en el Artículo 6(1) 2º párrafo de la Directiva 2001/83/CE, corregida, para productos pertenecientes al mismo² titular de autorización de comercialización)

1.6.1 ¿TIENE EL MISMO² SOLICITANTE OTRA(S) AUTORIZACION(ES) DE COMERCIALIZACIÓN PARA UN MEDICAMENTO(S) QUE CONTIENE EL MISMO PRINCIPIO ACTIVO EN EL EEA?

No (completar el apartado 1.6.1.1)

Si (completar el apartado 1.6.1.2)

- Nombre del medicamento, dosis, forma farmacéutica:
- Titular de la autorización de comercialización:
- Estado Miembro/Comunidad donde está autorizado el producto:
- Número(s) de registro:
- Indicación(es):

1.6.1.1 SE APLICA EL ARTÍCULO 7 DEL REGLAMENTO PEDIÁTRICO A ESTA SOLICITUD YA QUE:

(Nota: No aplica para solicitudes de uso bien establecido, genéricos, híbridos y biosimilares y para productos tradicionales a base de plantas)

El medicamento no está autorizado en la Comunidad a fecha 26 Julio 2008

ESTA SOLICITUD INCLUYE:

PIP Número(s) decisión PIP:

Dispensa específica del producto N° decisión de dispensa:

Dispensa de clase N° decisión de dispensa:

(Nota: se incluirá una copia del PIP/Decisión de dispensa en el Módulo 1.10)

1.6.1.2 SE APLICA EL ARTÍCULO 8 DEL REGLAMENTO PEDIÁTRICO A ESTA SOLICITUD YA QUE:

(Nota: No aplica para solicitudes de uso bien establecido, genéricos, híbridos y biosimilares y para productos tradicionales a base de plantas)

- La solicitud se refiere a una nueva indicación, nueva forma farmacéutica o nueva vía de administración de un medicamento autorizado, el cual:
 - está protegido por un certificado de protección suplementario en virtud del Reglamento (CEE) N° 1768/92
 - está protegido por una patente que le califica para la obtención de un certificado de protección suplementario

²“Mismo” solicitante/ titular de la autorización de comercialización conforme a la comunicación de la Comisión (98/C299/03) (esto es, pertenecen a la misma compañía matriz o grupo empresarial, o son licenciatarios)



ESTA SOLICITUD INCLUYE:

- PIP Número(s) decisión PIP:
- Dispensa específica del producto N° decisión de dispensa:
- Dispensa de clase N° decisión de dispensa:

(Nota: se incluirá una copia del PIP/Decisión de dispensa en el Módulo 1.10)

- ESTA SOLICITUD NO ENTRA DENTRO DEL ÁMBITO DE APLICACIÓN DEL ARTÍCULO 8 DEL REGLAMENTO PEDIÁTRICO.**

1.6.2 EL ARTÍCULO 30 (PUMA) DEL REGLAMENTO PEDIÁTRICO SE APLICA A ESTA SOLICITUD:

(Nota: También aplica a las solicitudes de Extensión de PUMA)

- La solicitud se refiere a un medicamento que no está protegido por un certificado de protección suplementario en virtud del Reglamento (CEE) N° 1768/92, ni por una patente que le califica para la obtención del certificado de protección suplementario

- PIP Número(s) Decisión PIP:

(Nota: se incluirá una copia de la decisión del PIP en el Módulo 1.10)

1.6.3 ¿HA SIDO OBJETO ESTA SOLICITUD DE UNA VERIFICACIÓN DEL CUMPLIMIENTO DEL PIP?

- No
- Si
En caso afirmativo, especificar:
 - Número de cumplimiento de la opinión del PDCO:
 - Documento de referencia de la autoridad nacional competente/EMEA:

(Nota: Si está disponible, deben incluirse una copia de la opinión del PDCO + informe, documento emitido por la autoridad nacional competente/EMEA, o el informe de cumplimiento del solicitante en el módulo 1.10)

Identifíquese cualquier variación(es) paralela, previa o en curso o extensión(es) que contengan datos pediátricos relevantes para la verificación completa del cumplimiento del PIP, si procede:

Número(s) de Procedimiento:



2. DATOS DE LA SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

2.1. Nombre(s) comercial(es) y Clasificación farmacoterapéutica (código ATC)

2.1.1. **Nombre propuesto** para el medicamento en la Comunidad / Estado miembro / Islandia / Liechtenstein/ Noruega:

Si se proponen diferentes nombres en diferentes Estados miembros en un procedimiento de reconocimiento mutuo o descentralizado, deben enumerarse en el Anexo 5.19

2.1.2. **Nombre del principio(s) activo(s):**

*Nota: Se debe citar sólo un nombre por principio activo en el siguiente orden de prioridad: DCI / DOE *, Ph.Eur., Real Farmacopea Española, otras farmacopeas, nombre común, nombre científico.*

** El principio activo deberá declararse por su DCI / DOE recomendada, acompañada por su sal o hidrato cuando proceda (para más información, consultar la Directriz sobre Ficha Técnica)*

2.1.3. **Clasificación farmacoterapéutica (usar la clasificación ATC actual):**

Código ATC:

Grupo:

Si no se ha asignado el código ATC, indicar si se ha solicitado :

2.2. Dosis/Concentración, forma farmacéutica, vía de administración, envases y presentaciones

2.2.1. **Dosis/Concentración y forma farmacéutica (utilizar los términos estándar de la Farmacopea Europea)**

Forma farmacéutica:

Principio(s) activo(s):
Sustancia activa

Dosis/Concentración(es):

2.2.2. Vía(s) de administración (utilizar los términos estándar de la Farmacopea Europea)

2.2.3. Envases/cierres/dispositivos de administración, incluyendo descripción del material del que están constituidos (utilizar los términos estándar de la Farmacopea Europea).

Para cada tipo de envase:

2.2.3.1. Tamaño del envase (Presentación):

Nota: En el procedimiento de reconocimiento mutuo y descentralizado, se deben indicar todas las presentaciones autorizadas en el Estado miembro de Referencia.

Enumerar e lEstado

2.2.3.2. Período de validez propuesto:

2.2.3.3. Período de validez propuesto (después de la primera apertura del envase):

2.2.3.4. Período de validez propuesto (después de su reconstitución o dilución):

2.2.3.5. Condiciones de conservación propuestas:

2.2.3.6. Condiciones de conservación propuestas después de la primera apertura:

Adjuntar la lista de bocetos o muestras/ejemplares enviadas con la solicitud, cuando proceda (ver Guía de los solicitantes, volumen 2A, capítulo 7) (Anexo 5.17).

2.3. Condiciones de prescripción y dispensación:

2.3.1. Clasificación/Condiciones de dispensación propuestas por el solicitante/titular (Clasificación según Artículo 1(19) de la Directiva 2001/83/EC)

- Medicamento sujeto a prescripción médica
- Medicamento no sujeto a prescripción médica

2.3.2. Para medicamentos sujetos a prescripción médica:

- Medicamentos sujetos a prescripción médica de dispensación renovable o no renovable
- Medicamentos sujetos a prescripción médica especial
- Medicamentos de prescripción médica restringida, de utilización reservada a determinados medios especializados.

(No todas las opciones son aplicables en cada Estado Miembro. Se les pide a los solicitantes que indiquen que categorías solicitan, sin embargo, los Estados Miembros se reservan el derecho a solicitar sólo aquellas categorías proporcionadas en su legislación nacional)

*Nota: Para más información ver Directiva 2001/83/EC, Artículo 71

2.3.3. Para medicamentos que puedan dispensarse sin receta médica:

- dispensación a través de Oficina de Farmacia
- dispensación a través de otros canales y de Oficina de Farmacia (si procede)

2.3.4. Publicidad de medicamentos que puedan dispensarse sin receta médica

- Publicidad dirigida a profesionales sanitarios
- Publicidad dirigida al público y a profesionales sanitarios

2.4. Titular de la autorización de comercialización/Personas de contacto/Compañía

2.4.1. Titular de la autorización de comercialización propuesto / persona legalmente responsable de la comercialización de la especialidad en la Comunidad/ cada Estado miembro:

Nombre (compañía):

Dirección:

País:

Teléfono:

Fax:

Correo electrónico:

Persona de contacto en esa dirección (únicamente para procedimientos centralizados)

- Adjuntar documentación de que el solicitante está establecido en el EEE (Anexo 5.3.)



¿Se le ha asignado la categoría SME por la EMEA?

- No
- Si

Número EMEA-SME:

Fecha de caducidad: (dd-mm-aaaa)

Adjuntar copia de la “Calificación de categoría SME” (Anexo 5.7)

2.4.2. Persona/ Compañía autorizada para las comunicaciones en nombre del solicitante durante el procedimiento en la Comunidad/ en cada Estado miembro:

Nombre:

Si difiere de 2.4.1,

Nombre de la compañía:

Adjuntar carta de autorización (anexo 5.4)

Dirección:

País:

Teléfono:

Fax:

Correo electrónico:

2.4.3. Persona/ Compañía autorizada para las comunicaciones entre el titular de la autorización de comercialización y la(s) Autoridad(es) competente(s) después de la autorización, si es diferente al 2.4.2 en la Comunidad/ en cada Estado miembro:

Nombre:

Si difiere de 2.4.1,

Nombre de la compañía:

Adjuntar carta de autorización (anexo 5.4)

Dirección:

País:

Teléfono:

Fax:

Correo electrónico:



2.4.4. Persona cualificada en el EEE para Farmacovigilancia

Nombre:

Nombre de la compañía:

Dirección:

País:

Teléfono 24 horas:

Fax:

Correo electrónico:

Adjuntar C.V. de la persona cualificada (Anexo 5.5)

La persona cualificada mencionada reside³ en el EEE

2.4.5. Servicio científico del titular de la autorización de comercialización en el EEE tal y como se refiere en el artículo 98 de la Directiva 2001/83/EC - Artículo 20 del R.D. 1416/94 (para procedimiento de reconocimiento mutuo, descentralizado y solicitudes nacionales, se indicará la persona de contacto en el país donde se presente la solicitud)

Nombre de la persona de contacto:

Nombre de la compañía:

Dirección:

País:

Teléfono 24 horas:

Fax:

Correo electrónico:

2.4.6 Laboratorio comercializador

Nombre:

Dirección:

Nombre de la persona de contacto:

País:

Teléfono 24 horas:

Fax:

Correo electrónico

³ Para el propósito de esta solicitud, una Persona cualificada para Farmacovigilancia “reside” en el lugar donde el/ella tiene su domicilio, donde vive y puede ser localizada e identificada para las obligaciones legales y contractuales, sea o no de su propiedad o viva allí de modo permanente.



2.5 Fabricantes

Nota: Todos los lugares de fabricación y control mencionados en el expediente DEBERÁN ser consecuentes con respecto a sus nombres, direcciones detalladas y actividades.

2.5.1. Fabricante(s) autorizado(s) (o importadores) responsables de la liberación de los lotes en el EEE (de acuerdo con el Artículo 40 y Artículo 51 de la Directiva 2001/83/EC - Artículo 18 del R.D. 1564/92 y los acuerdos de reconocimiento mutuo en vigor donde se prevé la liberación de los lotes (tal y como se indica en el prospecto y si procede en el etiquetado, o en el Anexo II de la Decisión de la Comisión):

Nombre de la compañía:

Dirección:

País:

Teléfono:

Fax:

Correo electrónico:

▪ Número de la autorización del fabricante:

Adjuntar copia de la(s) autorización(es) del fabricante (Anexo 5.6)

o

Indicar referencia EudraGMP de la autorización del fabricante:

Si está disponible,

Adjuntar último certificado NCF (Anexo 5.9)

o

Indicar número de referencia del certificado EudraGMP:

Para hemoderivados y vacunas :

Detalles del laboratorio estatal o laboratorio designado para este propósito (OMCL: Oficial Medicine Control Laboratory) donde se realiza la liberación oficial de los lotes (de acuerdo con el artículo 111(1), 113, 114(1)-(2) y 115 de la Directiva 2001/83/EC y Artículos 3 y 4 del R.D. 288/91)

Nombre:

Dirección:

País:

Teléfono:

Fax:

Correo electrónico:

2.5.1.1. Persona de contacto en el EEE para defectos y retiradas del producto del mercado.

Nombre:

Dirección:

País:

Teléfono de contacto 24 horas:

Fax:

Correo electrónico:



2.5.1.2. Acuerdos para la realización del control/análisis de los lotes:

Lugar(es) en el EEE o en países con ARM u otros acuerdos comunitarios aplicables donde se realiza el control/análisis de los lotes, según el Artículo 51 de la Directiva 2001/83/CE ..

Nombre de la empresa:

Dirección:

País:

Teléfono:

Fax:

Correo electrónico:

Breve descripción de los pruebas de control llevadas a cabo por el/los laboratorio(s) implicados:

Adjuntar copia de la(s) autorización(es) del fabricante u otra prueba del cumplimiento NCF (Anexo 5.6)

o

Indicar referencia EudraGMP de la autorización del fabricante:

2.5.2. **Fabricante(s) de la medicamento y lugar (es) de fabricación:**

Nota: incluyendo los lugares de fabricación de cualquier diluyente/disolvente, que se presente en un envase diferente pero que formen parte del medicamento, lugares para el control de calidad /análisis en proceso, e importador(es).

Nombre:

Dirección:

País:

Teléfono:

Correo electrónico:

Fax:

Breve descripción de las funciones realizadas:

Adjuntar diagrama de flujo indicando la secuencia y actividades de los diferentes centros que toman parte en el proceso de fabricación, incluyendo los centros de análisis (Anexo 5.8).

• Si el lugar de fabricación está en el EEE,

- Número de autorización del fabricante:

Adjuntar copia de la(s) autorización(es) del fabricante (Anexo 5.6)

o

Indicar referencia EudraGMP de la autorización del fabricante:

Si está disponible,

Adjuntar último certificado NCF (Anexo 5.9)

o

Indicar número de referencia del certificado EudraGMP:

- Nombre de la persona cualificada:

(si no se menciona en la autorización del fabricante)



• Si el lugar de fabricación está fuera del EEE,

Adjuntar equivalente de la autorización del fabricante conforme al Artículo 8(k) de la Directiva 2001/83/EC (Anexo 5.6)

-¿Se ha inspeccionado el cumplimiento de las Normas de Correcta Fabricación (NCF) por una autoridad competente del EEE o por otras autoridades de los países con Acuerdos de Reconocimiento Mutuo o por otros acuerdos comunitarios aplicables dentro de los términos del acuerdo?

No Sí

En caso afirmativo, adjuntar en Anexo 5.9:

Un informe de la autoridad competente que ha realizado la inspección con antigüedad máxima de 3 años,

o

Si está disponible,

Adjuntar último certificado NCF

Indicar número de referencia del certificado EudraGMP:

- ¿Se ha inspeccionado el cumplimiento de las Normas de Correcta Fabricación (NCF) por cualquier otra autoridad (incluyendo aquellas de países donde aplican los Acuerdos de Reconocimiento Mutuo u otros acuerdos comunitarios, pero no dentro de sus respectivos territorios)?

No Sí

En caso afirmativo, proporcionar un resumen de la información en el Anexo 5.9 (y, si está disponible un certificado GMP o un informe de la autoridad competente que haya realizado la inspección)

2.5.3. Fabricante(s) del principio(s) activo(s) y lugar(s) de fabricación:

Nota: Deberán enumerarse todos los lugares de fabricación implicados en el proceso de fabricación de cada fuente de principio activo. No se aceptan detalles de los intermediarios o suministradores de forma aislada. Para productos biológicos incluir todos los lugares de almacenamiento del banco de células maestro y de trabajo y preparación del banco de células de trabajo)

Principio activo:

Nombre:

Dirección:

País:

Teléfono:

Fax:

Correo electrónico:



Breve descripción de los pasos de fabricación :

Adjuntar diagrama de flujo indicando la secuencia y actividades de los diferentes centros que toman parte en el proceso de fabricación, incluyendo los centros control de lotes (Anexo 5.8).

Para cada principio activo, adjuntar una declaración de la Persona Cualificada donde se establezca que el principio activo se ha fabricado de acuerdo a las guías detalladas de las Normas de Correcta Fabricación para materiales de partida (Anexo 5.22).

- ¿Se ha inspeccionado el cumplimiento de las Normas de Correcta Fabricación (NCF) por una autoridad competente del EEE o por otra autoridad de los países con Acuerdos de Reconocimiento Mutuo u otros acuerdos comunitarios aplicables dentro de los términos del acuerdo?

No Sí

En caso afirmativo, adjuntar en Anexo 5.9:

declaración de la autoridad competente que realizó la inspección,

o

Si está disponible,

Adjuntar último certificado NCF

o

Indicar número de referencia del certificado EudraGMP:

- ¿Se ha inspeccionado el cumplimiento de las Normas de Correcta Fabricación (NCF) por cualquier otra autoridad (incluyendo aquellas de países donde aplican los Acuerdos de Reconocimiento Mutuo u otros acuerdos comunitarios, pero no dentro de sus territorios respectivos)?

No Sí

En caso afirmativo, proporcionar un resumen de la información en el Anexo 5.9 (y, si está disponible un certificado GMP o un informe de la autoridad competente que ha realizado la inspección)

• ¿Se ha emitido el Certificado de Conformidad de la Farmacopea Europea para el principio(s) activo(s)?

No Sí Adjuntar copia en Anexo 5.10

En caso afirmativo,

- Principio activo:

- Nombre del fabricante:

- número de referencia:

- fecha de la última actualización (*dd-mm-aaaa*):

• ¿Se va a utilizar para el principio(s) activo(s) de referencia/original un Drug Master File (Expediente Maestro)?:

No Sí

En caso afirmativo,

- Principio activo:
- Nombre del fabricante:
- número de referencia de la EMEA/ autoridad competente:
- fecha de presentación (*dd-mm-aaaa*):
- fecha de la última actualización (*dd-mm-aaaa*):
- adjuntar carta de acceso para las autoridades Comunitarias / Estado miembro donde se hace la solicitud (ver “European DMF procedure for active ingredients”) (Anexo 5.10)
- adjuntar copia del escrito de compromiso por parte del fabricante del principio activo de informar al solicitante en caso de modificación del proceso de fabricación o de especificaciones de acuerdo con el anexo I de la Directiva 2001/83/EC (Anexo 5.11)

- Es un certificado de la EMEA para un Archivo principal de Antígeno de Vacunas (VAMF) emitido o enviado de acuerdo con la Directiva 2001/38/EC Anexo I, Part III, usado para esta autorización ?

no si Adjuntar copia en la Anexo 5.20

En caso afirmativo,

- Principio activo:
- nombre del titular/solicitante del certificado VAMF:
- Numero de referencia del la Solicitud/ Certificado:
- fecha de envío (si esta pendiente) (*dd-mm-aaaa*):
- fecha de autorización o última modificación (si esta autorizado) (*dd-mm-aaaa*):

2.5.4. Empresas contratadas para la realización de ensayos de biodisponibilidad o bioequivalencia o utilizadas para la validación de procesos de fabricación de Hemoderivados.

Para cada empresa contratada, indicar dónde se han realizado los ensayos analíticos y dónde se han recogido los datos clínicos:

Título del estudio:

Código del protocolo:

Número EudraCT:

Nombre de la compañía:

Dirección:

País:

Teléfono:

Fax

Correo electrónico:

Actividad realizada de acuerdo con el contrato:



2.6. Composición cualitativa y cuantitativa

2.6.1. Composición cualitativa y cuantitativa completa en principios activos y excipientes:

La composición debe expresarse por forma farmacéutica, unidad de administración o cantidad de referencia (por ejemplo: 1 cápsula).

Enumerar por separado el/los principio(s) activo(s) y el/los excipiente(s):

Nombre del principio(s) activo(s)*	Cantidad	Unidad	Monografía
------------------------------------	----------	--------	------------

Nombre de los excipientes*	Cantidad	Unidad	Monografía
----------------------------	----------	--------	------------

1
2
3
4

*Nota: * Se debe citar sólo un nombre por sustancia expresado en el siguiente orden de prioridad: DCI/DOE**, Ph.Eur., Real Farmacopea Española, otras farmacopeas, nombre común, nombre científico.*

*** El principio activo deberá declararse por su DCI/DOE recomendada, acompañada por su sal o hidrato cuando proceda (para más información, consultar la Directriz sobre Ficha Técnica).*

Si hubiere cualquier sobredosificación, no debe ser incluida en la composición antes descrita, sino a continuación:

- Principio(s) activo(s):

- Excipientes:



2.6.2. Lista de materiales de origen animal y/o humano contenidos o utilizados en el proceso de fabricación de la medicamento.

NINGUNO

Nombre	Función*			Origen Animal susceptible de EET**	Otro origen animal	Origen Humano	Certificado de conformidad para EET
	PA	EX	R				
1.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
2.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
3.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
4. etc.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

* PA=Principio Activo/sustancia activa, EX=excipiente (incluir los materiales de partida utilizados en la fabricación del principio activo/excipiente), R=reactivo/medio de cultivo (incluyendo aquellos utilizados en la preparación del banco de células maestro y de trabajo)

** como se define en el apartado 2 (Ámbito de Aplicación) de la Directriz del CEF correspondiente.

Si se dispone del Certificado de conformidad de la Farmacopea Europea de EET de acuerdo con la Resolución AP/CSP (99)4 del Consejo de Europa, adjuntarlo como Anexo 5.12



2.6.3 ¿Es un certificado de la EMEA para un Archivo principal de Plasma (PMF) emitido o enviado de acuerdo con la Directiva 2001/38/EC Anexo I, Part III, usado para esta solicitud de autorización de comercialización?

no si Adjuntar copia en el Anexo 5.21

En caso afirmativo,

- Sustancia del PMF :

Función*

PA EX R

- nombre del titular/solicitante del certificado PMF:

- Número de referencia del la Solicitud/ Certificado:

- fecha de envío (si esta pendiente) (dd-mm-aaaa):

- fecha de autorización o última modificación (si esta autorizado) (dd-mm-aaaa):

* PA= principio activo, EX=excipiente (incl. Materiales de partida usados en la fabricación del principio activo /excipiente), R=reactivo/medio de cultivo (incluyendo aquellos utilizados en la preparación del banco de células maestro y de trabajo)

(Este apartado debe copiarse para cada PMFs, pero pueden hacerse referencias cruzadas)

2.6.4. ¿Contiene o se compone el medicamento de organismos modificados Genéticamente (OMG) según el Artículo 2 (2) de la Directiva 2001/18/EC?

No Sí

En caso afirmativo, ¿cumple el medicamento con la Directiva 2001/18/EC ?

No Sí

Adjuntar una copia del consentimiento escrito de las autoridades competentes para la liberación intencional al medio ambiente de OMG con fines de investigación y desarrollo como se establece en la Parte B de la mencionada Directiva (Anexo 5.13).



3. ASESORAMIENTO CIENTÍFICO

3.1. ¿Ha habido asesoramiento científico formal por parte del CHMP para este medicamento?

No Sí

En caso afirmativo,

Fecha (dd-mm-aaaa):

Referencia del informe científico:

¿Hubo algún asesoramiento científico(s) dado por un Estado(s) Miembro para ese medicamento?

No Sí

En caso afirmativo,

Estado(s) miembro(s):

Fecha(s): (dd-mm-aaaa):

Referencia(s) de el(los) asesoramiento(s) científico(s):

Adjuntar copia de el asesoramiento científico (Anexo 5.14)

4. OTRAS SOLICITUDES DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

4.1 SÓLO PARA SOLICITUDES NACIONALES, COMPLETAR LO SIGUIENTE DE ACUERDO CON EL ART. 8(j)-(l) DE LA DIRECTIVA 2001/83/EC

4.1.1 La solicitud de esta misma* medicamento, ¿Está pendiente en otro(s) Estado(s) miembro(s)?**

Sí No

En caso afirmativo, completar el apartado 4.2.

4.1.2 Esta mismo* medicamento, ¿Está autorizada en otro(s) Estado(s) miembro(s)?

Sí No

En caso afirmativo, completar el apartado 4.2. y adjuntar copia de la autorización de comercialización.



¿Existe alguna diferencia que tenga implicaciones terapéuticas entre esta solicitud y la solicitud/autorización de la misma medicamento en otro(s) Estado(s) miembro(s) (para las solicitudes

nacionales en las que se puedan aplicar los Art 17 o 18 de la Directiva 2001/83/EC)

Sí

No

En caso afirmativo, detallar:

4.1.3 La autorización de esta misma* medicamento, ¿Ha sido denegada/ suspendida/ revocada por las Autoridades competentes en otro(s) Estado(s) miembro(s)?

Sí

No

En caso afirmativo, se deberá completar el apartado 4.2.

**Nota: "misma medicamento" significa que los solicitantes pertenecen a la misma compañía matriz o grupo empresarial, o son licenciatarios (misma composición cualitativa y cuantitativa en principio(s) activo(s), y misma forma farmacéutica).*

***Nota Se incluyen las solicitudes presentadas con anterioridad o en paralelo con ésta si no se han listado ya en los apartados 1.1.2 ó 1.1.3.*

4.2. Solicitudes de autorización de comercialización para la mismo medicamento en el EEE (esto es, los solicitantes pertenecen a la misma compañía matriz o grupo empresarial, o son licenciatarios (misma composición cualitativa y cuantitativa en principio(s) activo(s), y misma forma farmacéutica)).

Nota: Véase comunicación de la Comisión 98/C229/03

Autorizada

País:

Fecha de autorización (dd-mm-aaaa):

Nombre de fantasía:

Número de autorización:

Adjuntar copia de la autorización (Anexo 5.15)

Pendiente

País:

Fecha de presentación (dd-mm-aaaa):

Denegada

País:

Fecha de denegación (dd-mm-aaaa):



Retirada (por el solicitante antes de la autorización)

País:

Fecha de retirada (*dd-mm-aaaa*):

Nombre de fantasía:

Razón de la retirada:

Retirada (por el solicitante después de la autorización)

País:

Fecha de retirada (*dd-mm-aaaa*):

Número de autorización:

Razón de la retirada:

Nombre de fantasía:

Suspendida/revocada (por la autoridad competente)

País:

Fecha de suspensión / revocación (*dd-mm-aaaa*):

Razón de la suspensión/revocación:

Nombre de fantasía:

4.3. Para solicitudes múltiples de la mismo medicamento:

Solicitud múltiple para:

Nombre de el(los) otro(s) medicamento(s):

Fecha(s) de la(s) solicitud(es) (*dd-mm-aaaa*):

Solicitante(s):

Sólo para procedimientos centralizados adjuntar copia de la correspondencia con la Comisión Europea (Anexo 5.16)

4.4. Solicitudes de autorización de comercialización para el mismo medicamento fuera del EEE (esto es, los solicitantes pertenecen a la misma empresa matriz o grupo empresarial, o son licenciarios (misma composición cualitativa y cuantitativa en principio(s) activo(s), y misma forma farmacéutica)).

Autorizada

País:

Fecha de autorización (*dd-mm-aaaa*):

Nombre de fantasía:

Pendiente

País:

Fecha de presentación (*dd-mm-aaaa*):

Denegada

País:

Fecha de denegación (*dd-mm-aaaa*):



Retirada (por el solicitante antes de la autorización)

País:

Fecha de retirada (*dd-mm-aaaa*):

Nombre de fantasía:

Razón de la retirada:

Retirada (por el solicitante después de la autorización)

País:

Fecha de retirada (*dd-mm-aaaa*):

Número de autorización:

Razón de la retirada:

Nombre de fantasía:

Suspendida/revocada (por la Autoridad competente)

País:

Fecha de suspensión / revocación (*dd-mm-aaaa*):

Razón de la suspensión/revocación:

Nombre:



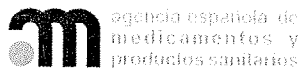
5. DOCUMENTOS ADJUNTOS (CUANDO PROCEDA)

- 5.1 Justificante del pago de tasas.
- 5.2 Documento de consentimiento del titular de la autorización de el medicamento ya autorizado
- 5.3 Documentación acreditativa de que el solicitante está establecido en el EEE.
- 5.4 Escrito de autorización para comunicaciones por orden del solicitante/titular.
- 5.5 Curriculum Vitae de la Persona Cualificada para Farmacovigilancia.
- 5.6 Autorización del fabricante o equivalente según el artículo 40 de la Directiva 2001/83/EC (si existe Acuerdo de reconocimiento mutuo/PECA en vigor); cualquier prueba de autorización de acuerdo al Artículo 8(k) de la Directiva 2001/83/EC.
- 5.7 Copia de la “calificación de categoría SME”
- 5.8 Diagrama de flujo indicando todos los lugares de fabricación y lugares de control que toman parte en el proceso de fabricación del medicamento y del principio activo
- 5.9 Certificado(s) NCF u otra declaración de NCF. Cuando sea aplicable, un resumen de otras inspecciones de NCF hechas.
- 5.10 Carta(s) de acceso al/ los Drug Master File(s) o copia de Certificado(s) de conformidad de
la Farmacopea Europea.
- 5.11 Copia del escrito de compromiso por parte del fabricante del principio activo de informar al solicitante en caso de modificación del proceso de fabricación o de especificaciones de acuerdo con el Anexo I de la Directiva 2001/83/EC.
- 5.12 Certificado de conformidad de la Farmacopea Europea para EET.
- 5.13 Consentimiento(s) escrito(s) de la autoridad competente en relación a la emisión al medio
ambiente de los OMG.
- 5.14 Asesoramiento científico dado por el CHMP y/o por un Estado(s) miembro
- 5.15 Autorizaciones de comercialización en el EEE que se requieren en el Artículo 8(j)-(l) de la
Directiva 2001/83/EC y el equivalente en terceros países a petición (una fotocopia de las

páginas donde se encuentra el número de autorización de comercialización, la fecha de

autorización y la página con la firma de la autoridad competente será suficiente).

- 5.16** Correspondencia con la Comisión Europea en relación a las solicitudes múltiples.
- 5.17** Lista de bocetos o muestras/ejemplares enviados con la solicitud, si procede (ver Guía para los Solicitantes, Volumen 2A, Capítulo 7).
- 5.18** Copia de calificación como Medicamento Huérfano.
- 5.19** Lista de los nombres propuestos (de fantasía) y titulares de la autorización de comercialización en los estados miembros implicados
- 5.20** Copia del certificado de la EMEA del Archivo principal sobre un Antígeno de Vacunas (VAMF)
- 5.21** Copia del certificado de la EMEA del Archivo principal de Plasma (PMF)
- 5.22** Para cada principio activo, adjuntar una declaración de la Persona Cualificada de cada uno de los fabricantes autorizados en la Sección 2.5.1 y de la Persona Cualificada de cada uno de los fabricantes autorizados enumerados en la Sección 2.5.2, donde el principio activo se use como material de partida, de que el principio activo se fabrica según las normas de correcta fabricación para material de partida. Alternativamente, esta declaración puede ser firmada por una Persona Cualificada en nombre de todas las Personas Cualificadas implicadas (indicar esto claramente).



SOLICITUD DE VARIACIÓN DE UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

HUMANA

VETERINARIA

- AUTORIZACIÓN NACIONAL PRM Número de procedimiento de la(s) variación(es)¹:
 AUTORIZACIÓN EUROPEA
 AUTORIZACIÓN NACIONAL

Estado Miembro de Referencia / Autoridad de referencia para el procedimiento de worksharing

- AT BE BG CY CZ DE DK EE EL ES FI FR HU IE IS
 IT LI LT LU LV MT NL NO PL PT RO SE SI SK UK
 EMA

Estado Miembro Concernido(s)

- AT BE BG CY CZ DE DK EE EL ES FI FR HU IE IS
 IT LI LT LU LV MT NL NO PL PT RO SE SI SK UK
 NINGUNO

Tipo de solicitud (marcar todas las opciones solicitadas)

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Tipo IA _{IN} | <input type="checkbox"/> Variación única |
| <input type="checkbox"/> Tipo IA | <input type="checkbox"/> Agrupación de Variaciones |
| <input type="checkbox"/> Tipo IB imprevistas ² | <input type="checkbox"/> Incluyendo una extensión de línea ⁴ |
| <input type="checkbox"/> Tipo IB previstas ² | <input type="checkbox"/> Worksharing |
| <input type="checkbox"/> Tipo II | |
| <input type="checkbox"/> Tipo II Art. 29 ³ | |

Cambio(s) implicado(s) (solo para Variaciones IB y Tipo II, (marcar todas las opciones solicitadas):

- Indicación
 Indicación pediátrica
 Seguridad
 Restricción urgente de seguridad
 Calidad
 Variación anual para vacunas contra la gripe
 Especies no productoras de alimentos
 Otros

¹ Medicamentos de uso humano: Número para ser completado por el titular de la autorización de comercialización, reflejando la secuencia correcta del número de procedimiento de reconocimiento mutuo de acuerdo con el Capítulo 1 de la "Best Practice Guides for the submission and processing of variations in the Mutual Recognition Procedure" (<http://www.hma.eu>).
Medicamentos de uso veterinario: El número de variación será asignado por el Estado miembro de referencia antes de la presentación de la solicitud, de acuerdo a la correspondiente "VMRFG Best Practice Guide" (<http://www.hma.eu>).
Procedimiento centralizado:
Procedimiento Centralizado: El Titular de la Autorización de Comercialización incluirá aquí el número secuencial asignado por la EMA cuando lo conozca, (y no el número interno del Titular de la Autorización de Comercialización). En caso de un procedimiento de worksharing cuando la EMA sea la autoridad de referencia, deberá proporcionar el número del procedimiento de worksharing global asignado por la EMA.

² Una variación se considera "imprevista" cuando la variación propuesta no es una "variación menor" tipo IB, según la Guía de clasificación de la Comisión (Directriz) o no ha sido clasificada como una variación Tipo IB en una recomendación según el artículo 5. Cuando no se cumplan una o más de las condiciones especificadas en la Guía para una variación Tipo IA, la modificación deberá solicitarse como una variación tipo IB a menos que dicha modificación no haya sido clasificada específicamente como una variación tipo II

³ Variación tipo II solicitadas según el Art. 29 del Reglamento (EC) No 1901/2006.

⁴ Si las variaciones forman parte de una solicitud de agrupación de variaciones, incluyendo una extensión de línea, este formulario de solicitud deberá adjuntarse como anexo al formulario de solicitud de extensión de línea

Nombre y dirección del titular de la autorización ⁵ :	Nombre y dirección de la persona de contacto ⁶ :
:	Número de teléfono:
	Número de fax (opcional):
	E-mail:

⁵ Para variaciones por procedimiento de worksharing o formando parte de una agrupación de Variaciones tipo IA, y que afecten a más de una Autorización de Comercialización, se indicará el titular de la AC que actuará como titular de referencia durante el procedimiento

⁶ Según lo especificado en la sección 2.4.3 de la Parte IA/Módulo 1 del formulario de solicitud, si difiere deberá adjuntar una carta de autorización. Para Variaciones por procedimiento de worksharing o formando parte de una agrupación de variaciones tipo IA, y que afecten a más de una Autorización de comercialización, se deberá designar un único contacto para la solicitud (ver también el recuadro de Firmas más abajo)

MEDICAMENTOS AFECTADOS POR ESTA SOLICITUD ⁷

Nombre (Comercial):	Sustancia(s) activa(s)	Forma farmacéutica	Dosis	Titular de la Autorización de Comercialización	Número de la Autorización de Comercialización	Número de la variación por PRM

⁷

Si esta lista es muy extensa (más de una página) se podrá añadir como anexo al formulario de solicitud.

Para medicamentos autorizados via Procedimiento centralizado, el Anexo A del producto(s) correspondiente debe ser presentado como un Anexo al formulario de solicitud.

Para procedimientos de worksharing solicitados a la EMA, que incluyan medicamentos autorizados por procedimiento nacional, se deberán incluir detalles relevantes del medicamento y del Estado Miembro como un Anexo B al formulario de solicitud (Utilizando el formulario de la página Web de la EMA)

⁸ Indicar los números de Autorización de Comercialización afectados (un rango puede ser apropiado) Para un número de variación por PRM, que es un número de producto específico, ver la "Best Practice Guide on Variations, Capítulo 1, sección 2 ejemplo NL/H/0123/001-004/IB/033/G

TIPO DE CAMBIO(S)

Se adjunta copia de la página(s) de la Guideline para este cambio(s) y se marcan las casillas requeridas en cuanto a condiciones y documentación (ambos casos para Tipo IA y IB)

VARIACIONES INCLUIDAS EN ESTA SOLICITUD:

Numero y titulo de la variación, acorde a la Guideline de clasificación	Tipo de procedimiento
<input checked="" type="checkbox"/> a) Variación específica solicitada, acorde a la Guideline de clasificación	Tipo

(Seleccionar e incluir en esta sección las variaciones aplicables de la lista presentada al final de este formulario de solicitud (ver las instrucciones detalladas provistas con la lista). El ejemplo anterior y la lista de variaciones de la parte final del formulario deberían por tanto ser borradas del formulario de solicitud presentado)

<p>ÁMBITO DE APLICACIÓN, ANTECEDENTES DEL CAMBIO Y JUSTIFICACIÓN PARA LOS CASOS DE AGRUPACIÓN, WORKSHARING Y CLASIFICACIÓN DE LOS CAMBIOS IMPREVISTOS (si aplicable)</p> <p><i>(Incluir una descripción así como los antecedentes de todos los cambios propuestos. En caso de Agrupación y/o worksharing deberá incluirse una justificación de estos procedimientos en un texto separado. Si la variación afecta a cambios imprevistos se deberá incluir una justificación para la clasificación propuesta para el mismo)</i></p>
--

ACTUAL ^{10,11}	PROPUESTA ^{10, 11}

¹⁰ Especificar el texto concreto actual y propuesto o especificación, incluyendo el número(s) de la(s) sección(es) del expediente al nivel más bajo posible

¹¹ Para Fichas Técnicas, etiquetado y prospectos, subrayar o remarcar las palabras modificadas en la tabla de arriba o aportarlas en un anexo separado.

<p>OTRAS SOLICITUDES ¹²</p>

¹² Debido a la complejidad, no será necesario completar esta sección para procedimientos de worksharing o para agrupaciones de variaciones Tipo IA que afecten a más de una Autorización de Comercialización

Variaciones tipo II – Nuevas indicaciones – Información de Medicamentos Huérfanos:

(Sólo para medicamentos de uso humano; borrar esta sección si la variación no se refiere a una nueva indicación)

¿HA SIDO SOLICITADA LA DESIGNACIÓN DE MEDICAMENTO HUÉRFANO PARA ESTA NUEVA INDICACIÓN?

NO

SI

Número de procedimiento de la designación de medicamento huérfano:

Pendiente

Designación de medicamento huérfano concedida

Fecha (año-mes-día):

Basada en el criterio de "beneficio significativo":

Si

No

Número del registro comunitario de medicamentos huérfanos:

Adjuntar copia de la decisión de la designación

INFORMACIÓN SOBRE LA EXCLUSIVIDAD DEL MERCADO DE HUÉRFANOS

¿Ha sido designado algún medicamento como medicamento huérfano para una condición relacionada con la nueva indicación propuesta en esta solicitud de variación¹³?

No

Si

Por favor, especificar el número asignado por la Unión Europea para la designación de medicamento huérfano:

En caso afirmativo, ¿se ha concedido una autorización de comercialización en la Unión Europea para medicamentos designados como huérfanos?

No

Si

Por favor, especificar:

- Nombre, dosis y forma farmacéutica del medicamento autorizado:
- Nombre del titular de Autorización:
- Número de la Autorización de comercialización:
- Fecha de la Autorización:

En caso afirmativo, ¿está el medicamento sujeto a esta solicitud considerado como "similar" a otro medicamento (s) huérfano autorizado? (tal como se define en el Artículo 3 del Reglamento de la Comisión (CE) No 847/2000)

No (Deberá ser completado el módulo 1.7.1)

Si (Deberán ser completados los módulos 1.7.1 y 1.7.2)

¹³ Según lo publicado por la Comisión Europea (<http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/register/index.htm>)

Variaciones tipo II – Exclusividad de extensión de datos / exclusividad de mercado:

(Borrar esta sección si no es aplicable)

LA CONSIDERACIÓN DE ESTA SOLICITUD ESTÁ TAMBIÉN REQUERIDA BAJO LOS SIGUIENTES ARTÍCULOS DE LA DIRECTIVA 2001/83/CE O DEL REGLAMENTO (CE) N° 726/2004:

Artículo 10(1) de la Directiva 2001/83/CE / Artículo 14(11) del Reglamento (EC) N° 726/2004 (un año de exclusividad de mercado para una nueva indicación)

Artículo 10(5) de la Directiva 2001/83/CE (un año de exclusividad de datos para una nueva indicación)

Artículo 74(a) de la Directiva 2001/83/CE (un año de exclusividad de datos para un cambio en la clasificación)

(Nota: Un informe justificando la petición de exclusividad de extensión de datos / exclusividad de mercado deberá ser incluido en el Módulo 1.5.3)

Las siguientes propuestas relativas a la información modificada del medicamento se encuentran incluidas en las secciones relevantes del formato e-CTD o del formato NTA volumen 6B, según sea aplicable.

(Anexos), si procede:

- Ficha Técnica
- Titular de la Autorización de Comercialización responsable de la liberación del lote y condiciones de la autorización de comercialización¹⁵
- Etiquetado
- Prospecto
- Bocetos¹⁶
- Muestras⁹¹⁶

¹⁵ Solo para medicamentos autorizados por procedimiento centralizado (Anexo II de la autorización de comercialización-EU)

¹⁶ Ver Capítulo 7 del Volumen 2A/6A, de la Guía de Solicitantes (NTA)

Declaración del solicitante:

Por la presente solicito una notificación/solicitud para la Autorización de Comercialización mencionada, para que sea modificada de acuerdo con las propuestas anteriormente descritas. Declaro que *(marcar las declaraciones oportunas)*:

No existen otras modificaciones que las identificadas en esta solicitud (excepto aquellas descritas en otras variaciones presentadas de forma paralela);

Cuando sea aplicable, se cumplen todas las condiciones necesarias para la variación(es);

Para las notificaciones tipo IA se han presentado los documentos requeridos según lo especificado de acuerdo a los cambios afectados;

Cuando sea aplicable, se han pagado las tasas nacionales;

Esta notificación/solicitud ha sido presentada simultáneamente en el EMR y en todos los EMCs (para productos incluidos dentro de un Procedimientos de Reconocimiento Mutuo y worksharing) o bien simultáneamente a la EMA y al ponente (para productos incluidos en Procedimiento Centralizado), o, en casos de worksharing que impliquen a la EMA, a ambos EMR/EMC y EMA.

Para worksharing o agrupación de variaciones tipo IA que afecten a más de una Autorización de Comercialización, las autorizaciones de comercialización afectadas pertenecen a un mismo titular

La modificación será implementada desde¹⁷: Próximo proceso de producción/ próxima impresión

Fecha: _____

¹⁷ Completar solo para variaciones Tipo IB y Tipo II

Tasas pagadas (si procede) Cantidad ¹⁸

Especifique la categoría de la tasa según las normas nacionales _____

Firma principal¹⁹ _____ Cargo _____

Nombre _____ Fecha _____

Para worksharing/Agrupación para más de una autorización de comercialización: el firmante principal confirma la autorización para firmar en representación de los contactos designados como se especifica en la sección 2.4.3 de la Parte IA/Módulo 1 del formulario de solicitud para cada uno de los titulares de autorización de comercialización concernidos.

Cargo _____

Fecha _____

Firma secundaria _____

Nombre _____

¹⁸ Para solicitudes a la EMA, (incluyendo procedimientos de worksharing que incluyan medicamentos autorizados por PRM), esta sección puede ser dejada en blanco.

¹⁹ La firma principal es obligatoria

LISTA DE VARIACIONES
(Para ser borradas una vez completado el formulario de solicitud)

Por favor, seleccionar la(s) variación(es) aplicable(s) de la lista presentada a continuación e incluir en la sección anterior "Tipo de cambios" – Variaciones incluidas en esta solicitud" de acuerdo con las siguientes instrucciones:

- Solo será incluido el encabezamiento principal del cambio con la variación solicitada. Para solicitar variaciones no previstas en la Guideline, los titulares de autorización de comercialización deberán declarar estas otras variaciones ("z") bajo la sección específica de la Guideline relacionada, al menor nivel posible, es decir, o bien dentro de una variación específica o bien bajo el título apropiado de la sección de la Guideline, según proceda, incluyendo la clasificación propuesta.
- Por favor, indicar cuando la variación ha sido objeto de un procedimiento bajo el artículo 5.
- Ejemplos de estas variaciones "z" han sido ya incluidos en un número importante de variaciones y títulos de la sección para facilitar su uso.
- Para variaciones tipo IA es necesario añadir la fecha de implementación en la última columna
- Deben incluirse detalles completos sobre el objetivo concreto de la variación correspondiente en la sección "ámbito de aplicación" del formulario de solicitud.

Ejemplos de cómo deberían ser presentadas las variaciones en la sección "Tipo (s) de Cambio (s)" del formulario de solicitud.

Ejemplo: Cuando se solicite un cambio fuera de los límites de especificación aprobados para una sustancia activa:

B.I.b.1 Cambio de los parámetros o límites de especificación de una sustancia activa, material de partida, producto intermedio o reactivo utilizado en el proceso de fabricación de la sustancia activa	Tipo de procedimiento
f) Cambio fuera de los límites de las especificaciones aprobados para la sustancia activa	II

Ejemplo: Cuando se solicite un cambio "imprevisto: Cambio relativo a los límites de especificación para la sustancia activa

B.I.b.1 Cambio de los parámetros o límites de especificación de una sustancia activa, material de partida, producto intermedio o reactivo utilizado en el proceso de fabricación de la sustancia activa	Tipo de procedimiento	
z) Otra variación	<input type="checkbox"/> IA <input checked="" type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Art 5

Ejemplo: Cuando se solicite un cambio "imprevisto: Cambio relativo al control de la sustancia activa

B.I.b Cambio en el control de la sustancia activa	Tipo de procedimiento	
z) Otra variación	<input type="checkbox"/> IA <input checked="" type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Art 5

La lista completa de variaciones deberá ser borrada del actual formulario de solicitud.

A. Cambio administrativo	Tipo de procedimiento	
<input type="checkbox"/> z) Otra variación	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Art 5 Fecha de implementación:

	Tipo de procedimiento	
<input type="checkbox"/> A.1 Cambio del nombre o dirección del titular de la autorización de comercialización	<input type="checkbox"/> IA _{IN} <input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:

⁹ Si una de las condiciones no se cumple y el cambio no está específicamente listado como tipo II.

A.2 Cambio de la denominación (arbitraria) del medicamento	Tipo de procedimiento	
<input type="checkbox"/> a) Para productos autorizados con arreglo al procedimiento centralizados	<input type="checkbox"/> IA _{IN} <input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/> b) Para productos autorizados con arreglo al procedimiento nacional	IB	

⁹ Si una de las condiciones no se cumple y el cambio no está específicamente listado como tipo II.

	Tipo de procedimiento	
<input type="checkbox"/> A.3 Cambio de denominación de la sustancia activa	<input type="checkbox"/> IA _{IN} <input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:

⁹ Si una de las condiciones no se cumple y el cambio no está específicamente listado como tipo II.

	Tipo de procedimiento	
<input type="checkbox"/> A.4 Cambio del nombre o dirección de un fabricante (incluyendo, en su caso, los centros de control de calidad) o del proveedor de la sustancia activa, el material de partida, el reactivo o agente intermedio utilizados en la fabricación de la sustancia activa (cuando se indiquen en el expediente del producto), cuando en el expediente aprobado no figure un certificado de conformidad con la Farmacopea Europea	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:

⁹ Si una de las condiciones no se cumple y el cambio no está específicamente listado como tipo II.

A.5 Cambio del nombre o dirección del fabricante del producto terminado, incluyendo los centros de control de calidad	Tipo de procedimiento	
<input type="checkbox"/> a) Fabricante responsable de la liberación de lotes	<input type="checkbox"/> IA _{IN} <input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/> b) Todos los demás	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:

⁹ Si una de las condiciones no se cumple y el cambio no está específicamente listado como tipo II.

	Tipo de procedimiento	
<input type="checkbox"/> A.6 Cambio del Código ATC/Código veterinario ATC	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:

⁹ Si una de las condiciones no se cumple y el cambio no está específicamente listado como tipo II.

		Tipo de procedimiento		
<input type="checkbox"/>	A.7 Supresión de sitios de fabricación (incluidos los de una sustancia activa, producto intermedio o terminado, sitio de embalaje, fabricante responsable de la liberación de lotes, sitio en el que se realiza el control de lotes o proveedor de un material de partida, reactivo o excipiente) (cuando se mencione en el expediente)	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:

⁹ Si una de las condiciones no se cumple y el cambio no está específicamente listado como tipo II.

B.I.a Cambio en el fabricante de la sustancia activa		Tipo de procedimiento			
<input type="checkbox"/>	z) Otra variación	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Art 5 Fecha de implementación:

B.I.a.1 Cambio del fabricante de un material de partida, reactivo o producto intermedio utilizado en el proceso de fabricación de la sustancia activa o cambio del fabricante (incluyendo, en su caso, los centros de control de calidad) de la sustancia activa, cuando en el expediente aprobado no figure un certificado de conformidad con la Farmacopea		Tipo de procedimiento			
<input type="checkbox"/>	a) El fabricante propuesto deberá ser parte del mismo grupo farmacéutico que el fabricante aprobado actual	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:	
<input type="checkbox"/>	b) Introducción de un nuevo fabricante de la sustancia activa que cuente con un archivo principal de sustancia activa	II			
<input type="checkbox"/>	c) El fabricante propuesto deberá utilizar una ruta de síntesis o condiciones de fabricación sustancialmente distintas, que puedan cambiar características cualitativas importantes de la sustancia activa, como el perfil cualitativo o cuantitativo de impurezas que requieran cualificación, o propiedades fisicoquímicas que influyan sobre la biodisponibilidad	II			
<input type="checkbox"/>	d) Nuevo fabricante de material para el que se exija una evaluación de la seguridad viral o del riesgo de EET	II			
<input type="checkbox"/>	e) El cambio se refiere a una sustancia activa biológica o un material de partida, reactivo o producto intermedio utilizado en la fabricación de un producto biológico o inmunológico El cambio se refiere a una sustancia activa biológica o un material de partida, reactivo o producto intermedio utilizado en la fabricación de un producto biológico o inmunológico	II			
<input type="checkbox"/>	f) Cambios de las pruebas de control de la calidad para la sustitución de la sustancia activa o adición de un sitio en el que se realicen pruebas o controles de lotes	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:	
<input type="checkbox"/>	z) Otra variación	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Art 5 Fecha de implementación:

⁹ Si una de las condiciones no se cumple y el cambio no está específicamente listado como tipo II.

B.I.a.2 Cambios del proceso de fabricación de la sustancia activa		Tipo de procedimiento		
<input type="checkbox"/> a)	Cambio de importancia menor del proceso de fabricación de la sustancia activa	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/> b)	Cambio sustancial del proceso de fabricación de la sustancia activa, que pueda tener efectos significativos para la calidad, seguridad o eficacia del medicamento.	II		
<input type="checkbox"/> c)	El cambio se refiere a una sustancia biológica o inmunológica o al uso de una sustancia obtenida por medios químicos diferentes para la fabricación de un medicamento biológico o inmunológico que no esté relacionada con un protocolo.	II		
<input type="checkbox"/> d)	. El cambio se refiere a un medicamento a base de plantas y existe un cambio en el origen geográfico, la ruta de fabricación o la producción	II		
<input type="checkbox"/> e)	Cambio de importancia menor a la parte restringida de un archivo principal de sustancia activa	IB		
<input type="checkbox"/> z)	Otra variación	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II		

⁹ Si una de las condiciones no se cumple y el cambio no está específicamente listado como tipo II.

B.I.a.3 Cambio del tamaño del lote (incluyendo los intervalos de tamaños de lotes) de sustancia activa o productos intermedios		Tipo de procedimiento		
<input type="checkbox"/> a)	Hasta un aumento de 10 veces del tamaño de lote aprobado actualmente	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/> b)	Reducción del tamaño del lote	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/> c)	El cambio requiere una evaluación de la comparabilidad de una sustancia activa biológica o inmunológica	II		
<input type="checkbox"/> d)	Un aumento de más de 10 veces del tamaño de lote aprobado actualmente	IB		
<input type="checkbox"/> e)	La escala de una sustancia activa biológica o inmunológica se aumenta o disminuye sin modificar el proceso (por ejemplo, duplicación de la línea de producción)	IB		
<input type="checkbox"/> z)	Otra variación	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II		<input type="checkbox"/> Art 5 Fecha de implementación:

⁹ Si una de las condiciones no se cumple y el cambio no está específicamente listado como tipo II.

B.I.a.4 Cambio de las pruebas o límites en proceso aplicados durante la fabricación de la sustancia activa	Tipo de procedimiento		
<input type="checkbox"/> a) Reducción de los límites en proceso	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/> b) Adición de una nueva prueba y límites en proceso	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/> c) Supresión de una prueba en proceso no significativa	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/> d) Ampliación de las pruebas y límites en proceso que puedan tener un efecto importante sobre la calidad de la sustancia activa en general	II		
<input type="checkbox"/> e) Supresión de una prueba en proceso que pueda tener un efecto importante sobre la calidad de la sustancia activa en general	II		
<input type="checkbox"/> f) Adición o sustitución de una prueba en proceso como resultado de un problema de seguridad o calidad	IB		
<input type="checkbox"/> z) Otra variación	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> Art 5 Fecha de implementación:

⁹ Si una de las condiciones no se cumple y el cambio no está específicamente listado como tipo II.

B.I.a.5 Cambios de la sustancia activa de una vacuna estacional, prepandémica o pandémica contra la gripe humana	Tipo de procedimiento
<input type="checkbox"/> a) Sustitución de la cepa o cepas de una vacuna estacional, prepandémica o pandémica contra la gripe humana	II

B.I.b Cambio en el control de la sustancia activa	Tipo de procedimiento		
<input type="checkbox"/> z) Otra variación	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> Art 5 Fecha de implementación:

B.I.b.1 Cambio de los parámetros o límites de especificación de una sustancia activa, material de partida, producto intermedio o reactivo utilizado en el proceso de fabricación de la sustancia activa	Tipo de procedimiento		
<input type="checkbox"/> a) Reducción de los límites de especificación de medicamentos con arreglo a la aprobación oficial del lote	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/> b) Reducción de los límites de especificación	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/> c) Adición de un nuevo parámetro a la especificación con su correspondiente método de prueba	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/> d) Supresión de un parámetro de especificación no significativo (por ejemplo, supresión de un parámetro obsoleto)	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/> e) Supresión de un parámetro de especificación que pueda tener un efecto importante sobre la calidad de la sustancia activa o el producto terminado en general	II		
<input type="checkbox"/> f) Cambio fuera de los límites de las especificaciones aprobados para la sustancia activa	II		

<input type="checkbox"/> g)	Ampliación de los límites de las especificaciones aprobados para los materiales de partida o productos intermedios, que puedan tener un efecto importante sobre la calidad de la sustancia activa o el producto terminado en general	II	
<input type="checkbox"/> h)	Adición o sustitución (excepto sustancias biológicas o inmunológicas) de un parámetro de especificación como resultado de un problema de seguridad o calidad	IB	
<input type="checkbox"/> z)	Otra variación	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Art 5 Fecha de implementación:

⁹ Si una de las condiciones no se cumple y el cambio no está específicamente listado como tipo II.

B.I.b.2 Cambio del procedimiento de prueba de la sustancia activa o material de partida, reactivo o producto intermedio utilizado en el proceso de fabricación de la sustancia activa		Tipo de procedimiento		
<input type="checkbox"/> a)	Cambios de importancia menor de un procedimiento de prueba aprobado	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/> b)	Supresión de un procedimiento de prueba para la sustancia activa o un material de partida, reactivo o producto intermedio, si ya se ha autorizado procedimiento de prueba alternativo	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/> c)	Otros cambios de un procedimiento de prueba (incluyendo sustitución o adición) para un reactivo, que no tenga un efecto significativo sobre la calidad de la sustancia activa en general	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/> d)	Cambio (sustitución) de un método de prueba biológico, inmunológico o inmunoquímico o un método que utilice un reactivo biológico para una sustancia activa biológica, por ejemplo, mapa de péptidos, perfil de glucoforma, etc.	II		
<input type="checkbox"/> e)	Otros cambios de un procedimiento de prueba (incluyendo sustitución o adición) para la sustancia activa o un material de partida o producto intermedio	IB		

⁹ Si una de las condiciones no se cumple y el cambio no está específicamente listado como tipo II.

B.I.c Cambio en el sistema de cierre de la sustancia activa		Tipo de procedimiento		
<input type="checkbox"/> z)	Otra variación	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II		<input type="checkbox"/> Art 5 Fecha de implementación:

B.I.c.1 Cambio del acondicionamiento primario de la sustancia activa		Tipo de procedimiento		
<input type="checkbox"/> a)	Composición cualitativa o cuantitativa	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/> b)	Composición cualitativa o cuantitativa para sustancias activas biológicas o inmunológicas estériles no congeladas	II		
<input type="checkbox"/> c)	Sustancias activas líquidas (no estériles)	IB		
<input type="checkbox"/> z)	Otra variación	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II		<input type="checkbox"/> Art 5 Fecha de implementación:

⁹ Si una de las condiciones no se cumple y el cambio no está específicamente listado como tipo II.

B.I.c.2 Cambio de los parámetros o límites de las especificaciones del acondicionamiento primario de la sustancia		Tipo de procedimiento		
<input type="checkbox"/>	a) Reducción de los límites de especificación	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/>	b) Adición de un nuevo parámetro a la especificación con su correspondiente método de prueba	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/>	c) Supresión de un parámetro de especificación no significativo (por ejemplo, supresión de un parámetro obsoleto)	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/>	d) Adición o sustitución de un parámetro de especificación como resultado de un problema de seguridad o calidad	IB		
<input type="checkbox"/>	z) Otra variación	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> Art 5 Fecha de implementación:

⁹ Si una de las condiciones no se cumple y el cambio no está específicamente listado como tipo II.

B.I.c.3 Cambio del procedimiento de prueba para el acondicionamiento primario de la sustancia activa		Tipo de procedimiento		
<input type="checkbox"/>	a) Cambios de importancia menor de un procedimiento de prueba aprobado	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/>	b) Otros cambios de un procedimiento de prueba (incluyendo sustitución o adición)	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/>	c) Supresión de un procedimiento de prueba si ya se ha autorizado un procedimiento de prueba alternativo	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:

⁹ Si una de las condiciones no se cumple y el cambio no está específicamente listado como tipo II.

B.I.d.1 Cambio del período de reanálisis o de almacenamiento o las condiciones de almacenamiento de la sustancia activa, cuando en el expediente aprobado no figure un certificado de conformidad con la Farmacopea Europea que abarque el período de reanálisis		Tipo de procedimiento		
a) Período de reanálisis o almacenamiento				
<input type="checkbox"/>	1. Reducción	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/>	2. Extensión del período de reanálisis basada en la extrapolación de datos de estabilidad no conformes con las directrices ICH(*)	II		
<input type="checkbox"/>	3. Extensión del período de almacenamiento de una sustancia activa biológica o inmunológica no conforme con un protocolo de estabilidad aprobado	II		
<input type="checkbox"/>	4. Extensión o introducción de un período de reanálisis o almacenamiento basado en datos en tiempo real	IB		
b) Condiciones de almacenamiento				
<input type="checkbox"/>	1. Adopción de condiciones de almacenamiento más estrictas para la sustancia activa	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/>	2. Cambio de las condiciones de almacenamiento de sustancias activas biológicas o inmunológicas, cuando los estudios de estabilidad no se han realizado de conformidad con el protocolo de estabilidad aprobado vigente	II		
<input type="checkbox"/>	3. Cambio de las condiciones de almacenamiento de la sustancia activa	IB		
<input type="checkbox"/>	z) Otra variación	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> Art 5

		Fecha de implementación:
--	--	---------------------------------

⁹ Si una de las condiciones no se cumple y el cambio no está específicamente listado como tipo II.

B.I.e.1 Introducción de un nuevo espacio de diseño o extensión de un espacio de diseño aprobado para una sustancia activa, en lo relativo a:	Tipo de procedimiento
<input type="checkbox"/> a) Una operación unitaria del proceso de fabricación de la sustancia activa, incluyendo los controles o procedimientos de prueba del proceso resultantes	II
<input type="checkbox"/> b) Procedimientos de prueba para los materiales de partida, reactivos y productos intermedios, o la sustancia activa	II

	Tipo de procedimiento
<input type="checkbox"/> B.I.e.2 Introducción de un protocolo de gestión de cambios para la sustancia activa posterior a la autorización	II

	Tipo de procedimiento	
<input type="checkbox"/> B.I.e.3 Supresión de un protocolo de gestión de cambios aprobado para la sustancia activa	<input type="checkbox"/> IA _{IN} <input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:

⁹ Si una de las condiciones no se cumple y el cambio no está específicamente listado como tipo II.

B.II.a Cambio en la descripción y en la composición del producto terminado	Tipo de procedimiento	
<input type="checkbox"/> z) Otra variación	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Art 5 Fecha de implementación:

B.II.a.1. Cambio o adición de las marcas de impresión, relieve u otras marcas, incluyendo sustitución o adición de las tintas utilizadas para marcar el producto.	Tipo de procedimiento	
<input type="checkbox"/> a) Cambios de las marcas de impresión, relieve y otras marcas	<input type="checkbox"/> IA _{IN} <input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/> b) Cambios de las incisiones o líneas de puntos destinadas a dividir el producto en dosis iguales	IB	
<input type="checkbox"/> z) Otra variación	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Art 5 Fecha de implementación:

⁹ Si una de las condiciones no se cumple y el cambio no está específicamente listado como tipo II.

B.II.a.2 Cambio de la forma o dimensiones de la forma farmacéutica	Tipo de procedimiento	
<input type="checkbox"/> a) Comprimidos, cápsulas, supositorios y óvulos vaginales de liberación inmediata	<input type="checkbox"/> IA _{IN} <input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/> b) Formas farmacéuticas gastroresistentes modificadas o de liberación prolongada y comprimidos con incisiones destinadas a dividirlos en dosis iguales	IB	
<input type="checkbox"/> z) Otra variación	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Art 5 Fecha de implementación:

--	--	--

⁹ Si una de las condiciones no se cumple y el cambio no está específicamente listado como Tipo II.

B.II.a.3 Cambios de la composición (excipientes) del producto terminado		Tipo de procedimiento		
a) Cambios de los componentes del sistema de aromatizantes y colorantes				
<input type="checkbox"/>	1. Adición, supresión o sustitución	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/>	2. Aumento o reducción	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/>	3. Medicamentos veterinarios biológicos para administración oral en los cuales el agente aromatizante o colorante es importante para la ingestión por parte de las especies animales	II		
b) Otros excipientes				
<input type="checkbox"/>	1. Cualquier ajuste de importancia menor de la composición cuantitativa de los excipientes del producto terminado	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/>	2. Cambios cualitativos o cuantitativos de uno o más excipientes que puedan tener efectos importantes para la seguridad, calidad o eficacia del medicamento	II		
<input type="checkbox"/>	3. Cambio relacionado con un producto biológico o inmunológico	II		
<input type="checkbox"/>	4. Cualquier nuevo excipiente que incluya el uso de materiales de origen humano o animal para los cuales deba realizarse una evaluación de los datos relativos a seguridad viral o riesgo de EET	II		
<input type="checkbox"/>	5. Cambios que se basen en un estudio de bioequivalencia	II		
<input type="checkbox"/>	6. Sustitución de un único excipiente por un excipiente comparable con las mismas características funcionales y a un nivel similar	IB		
<input type="checkbox"/>	z) Otra variación	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II		<input type="checkbox"/> Art 5 Fecha de implementación:

⁹ Si una de las condiciones no se cumple y el cambio no está específicamente listado como Tipo II.

B.II.a.4 Cambio del peso del recubrimiento de las formas de administración oral o cambio del peso de la cubierta de las cápsulas		Tipo de procedimiento		
<input type="checkbox"/>	a) Formas farmacéuticas sólidas de administración oral	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/>	b) Formas farmacéuticas gastrorresistentes modificadas o de liberación prolongada cuyo recubrimiento es un factor crítico para el mecanismo de liberación	II		
<input type="checkbox"/>	z) Otra variación	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II		<input type="checkbox"/> Art 5 Fecha de implementación:

⁹ Si una de las condiciones no se cumple y el cambio no está específicamente listado como Tipo II.

	Tipo de procedimiento
<input type="checkbox"/> B.II.a.5 Cambio de la concentración de un producto de administración parenteral de dosis única, en el que la cantidad de la sustancia activa por unidad de dosificación siga siendo la misma	II

	Tipo de procedimiento
<input type="checkbox"/> B.II.a.6 Supresión del contenedor del disolvente o diluyente del acondicionamiento	IB

B.II.b Cambios en la fabricación del producto terminado	Tipo de procedimiento	
<input type="checkbox"/> z) Otra variación	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Art 5 Fecha de implementación:

B.II.b.1 Sustitución o adición de un sitio de fabricación para una parte o la totalidad del proceso de fabricación del producto terminado	Tipo de procedimiento	
<input type="checkbox"/> a) Sitio del acondicionamiento secundario	<input type="checkbox"/> IA _{IN} <input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/> b) Sitio del acondicionamiento primario	<input type="checkbox"/> IA _{IN} <input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/> c) Sitio en el que se realiza cualquier operación de fabricación, excepto la liberación y control de lotes y el acondicionamiento secundario de medicamentos biológicos o inmunológicos	II	
<input type="checkbox"/> d) Sitio que requiere una inspección inicial o específica para el producto	II	
<input type="checkbox"/> e) Sitio en el que se realiza cualquier operación de fabricación, excepto la liberación y control de lotes y el acondicionamiento primario y secundario de medicamentos no estériles	IB	
<input type="checkbox"/> f) Sitio en el que se realiza cualquier operación de fabricación, excepto la liberación y control de lotes y el acondicionamiento secundario de medicamentos estériles, fabricados con un método aséptico, con excepción de los medicamentos biológicos o inmunológicos	IB	
<input type="checkbox"/> z) Otra variación	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Art 5 Fecha de implementación:

⁹ Si una de las condiciones no se cumple y el cambio no está específicamente listado como Tipo II.

B.II.b.2 Cambio de las medidas para la liberación de lotes y las pruebas de control de calidad del producto terminado	Tipo de procedimiento	
<input type="checkbox"/> a) Sustitución o adición de un sitio en el que se realizan el control o las pruebas de los lotes	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/> b) Sustitución o adición de un fabricante responsable de la liberación de los lotes		
<input type="checkbox"/> 1. Sin incluir control o prueba de los lotes	<input type="checkbox"/> IA _{IN} <input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de

			implementación:	
<input type="checkbox"/>	2. Includiendo control o prueba de los lotes	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/>	3. Includiendo control o prueba de los lotes de un producto biológico o inmunológico y uno de los métodos de prueba realizados en el sitio es un método biológico, inmunológico o inmunoquímico	II		

⁹ Si una de las condiciones no se cumple y el cambio no está específicamente listado como Tipo II.

B.II.b.3 Cambios del proceso de fabricación del producto terminado		Tipo de procedimiento		Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/>	a) Cambio de importancia menor del proceso de fabricación de una forma sólida o soluciones de administración oral de liberación inmediata	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁹	
<input type="checkbox"/>	b) Cambios sustanciales del proceso de fabricación que puedan tener efectos significativos para la calidad, seguridad o eficacia del medicamento	II		
<input type="checkbox"/>	c) El producto es un medicamento biológico o inmunológico y el cambio requiere una evaluación de comparabilidad	II		
<input type="checkbox"/>	d) Introducción de un método de esterilización terminal no estándar	II		
<input type="checkbox"/>	e) Introducción o aumento de la sobredosificación utilizada para la sustancia activa	II		
<input type="checkbox"/>	f) Cambio de importancia menor del proceso de fabricación de una suspensión acuosa de administración oral	IB		
<input type="checkbox"/>	z) Otra variación	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> Art 5 Fecha de implementación:

⁹ Si una de las condiciones no se cumple y el cambio no está específicamente listado como Tipo II.

B.II.b.4 Cambio del tamaño del lote (includiendo los intervalos de tamaños de lotes) del producto terminado		Tipo de procedimiento		Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/>	a) Hasta un aumento de 10 veces del tamaño de lote aprobado actualmente	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁹	
<input type="checkbox"/>	b) Reducción hasta 10 veces	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁹	
<input type="checkbox"/>	c) El cambio requiere una evaluación de la comparabilidad de un medicamento biológico o inmunológico	II		
<input type="checkbox"/>	d) El cambio se refiere a todas las demás formas farmacéuticas producidas mediante procesos de fabricación complejos	II		
<input type="checkbox"/>	e) Un aumento de más de 10 veces del tamaño de lote aprobado actualmente para liberación inmediata	IB		
<input type="checkbox"/>	f) La escala de un medicamento biológico o inmunológico se aumenta o disminuye sin modificar el proceso (por ejemplo, duplicación de la línea de producción)	IB		
<input type="checkbox"/>	z) Otra variación	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> Art 5 Fecha de implementación:

⁹ Si una de las condiciones no se cumple y el cambio no está específicamente listado como Tipo II.

B.II.b.5 Cambio de las pruebas o límites en proceso aplicados durante la fabricación del producto terminado	Tipo de procedimiento		
<input type="checkbox"/> a) Reducción de los límites en proceso	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/> b) Adición de nuevas pruebas y límites	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/> c) Supresión de una prueba en proceso no significativa	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/> d) Supresión de una prueba en proceso que pueda tener un efecto importante sobre la calidad del producto terminado en general	II		
<input type="checkbox"/> e) Ampliación de los límites IPC, que pueda tener un efecto importante sobre la calidad del producto terminado en general	II		
<input type="checkbox"/> f) Adición o sustitución de una prueba en proceso como resultado de un problema de seguridad o calidad	IB		
<input type="checkbox"/> z) Otra variación	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Art 5 Fecha de implementación:

⁹ Si una de las condiciones no se cumple y el cambio no está específicamente listado como Tipo II.

B.II.c Cambio en el control de los excipientes en el producto terminado	Tipo de procedimiento		
<input type="checkbox"/> z) Otra variación	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Art 5 Fecha de implementación:

B.II.c.1 Cambio de los parámetros o límites de especificación de un excipiente	Tipo de procedimiento		
<input type="checkbox"/> a) Reducción de los límites de especificación	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/> b) Adición de un nuevo parámetro a la especificación con su correspondiente método de prueba	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/> c) Supresión de un parámetro de especificación no significativo (por ejemplo, supresión de un parámetro obsoleto)	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/> d) Cambio fuera del intervalo de los límites de especificación aprobados	II		
<input type="checkbox"/> e) Supresión de un parámetro de especificación que pueda tener un efecto importante sobre la calidad del producto terminado en general	II		
<input type="checkbox"/> f) Adición o sustitución (excepto productos biológicos o inmunológicos) de un parámetro de especificación como resultado de un problema de seguridad o calidad	IB		
<input type="checkbox"/> z) Otra variación	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Art 5 Fecha de implementación:

⁹ Si una de las condiciones no se cumple y el cambio no está específicamente listado como Tipo II.

B.II.c.2 Cambio del procedimiento de prueba para un excipiente	Tipo de procedimiento

<input type="checkbox"/> a)	Cambios de importancia menor de un procedimiento de prueba aprobado	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/> b)	Supresión de un procedimiento de prueba si ya se ha autorizado un procedimiento de prueba alternativo	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/> c)	Sustitución de un método de prueba biológico, inmunológico o inmunológico o de un método que utilice un reactivo biológico	II		
<input type="checkbox"/> d)	Otros cambios de un procedimiento de prueba (incluyendo sustitución o adición)	IB		

⁹ Si una de las condiciones no se cumple y el cambio no está específicamente listado como Tipo II.

B.II.c.3 Cambio del origen de un excipiente o reactivo con riesgo de EET		Tipo de procedimiento		
a) De material de riesgo de EET de origen vegetal o sintético				
<input type="checkbox"/>	1. Para excipientes o reactivos no utilizados en la fabricación de una sustancia activa biológica o inmunológica o en un medicamento biológico o inmunológico	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/>	2. Para excipientes o reactivos utilizados en la fabricación de una sustancia activa biológica o inmunológica o en un medicamento biológico o inmunológico	IB		
<input type="checkbox"/> b)	Cambio o introducción de un material de riesgo de EET o sustitución de un material de riesgo de EET por otro material de riesgo de EET, no incluido en un certificado de conformidad EET	II		

⁹ Si una de las condiciones no se cumple y el cambio no está específicamente listado como Tipo II.

B.II.c.4 Cambio de la síntesis o recuperación de un excipiente no incluido en la farmacopea (si se describe en el expediente)		Tipo de procedimiento		
<input type="checkbox"/> a)	Cambio de importancia menor de la síntesis o recuperación de un excipiente no incluido en la farmacopea	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/> b)	Las especificaciones se ven afectadas o se produce un cambio de las propiedades fisicoquímicas del excipiente que podría influir sobre la calidad del producto terminado	II		
<input type="checkbox"/> c)	El excipiente es una sustancia biológica o inmunológica	II		
<input type="checkbox"/> z)	Otra variación	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II		<input type="checkbox"/> Art 5 Fecha de implementación:

⁹ Si una de las condiciones no se cumple y el cambio no está específicamente listado como Tipo II.

B.II.d Cambio en el control del producto terminado		Tipo de procedimiento		
<input type="checkbox"/> z)	Otra variación	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II		<input type="checkbox"/> Art 5 Fecha de implementación:

B.II.d.1 Cambio de los parámetros o límites de especificación del producto terminado		Tipo de procedimiento		
<input type="checkbox"/> a)	Reducción de los límites de especificación	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/> b)	Reducción de los límites de especificación de medicamentos con arreglo a la aprobación oficial del lote	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/> c)	Adición de un nuevo parámetro a la especificación con su correspondiente método de prueba	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/> d)	Supresión de un parámetro de especificación no significativo (por ejemplo, supresión de un parámetro obsoleto)	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/> e)	Cambio fuera del intervalo de los límites de especificación aprobados	II		
<input type="checkbox"/> f)	Supresión de un parámetro de especificación que pueda tener un efecto importante sobre la calidad del producto terminado en general	II		
<input type="checkbox"/> g)	Adición o sustitución (excepto productos biológicos o inmunológicos) de un parámetro de especificación como resultado de un problema de seguridad o calidad	IB		
<input type="checkbox"/> z)	Otra variación	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II		<input type="checkbox"/> Art 5 Fecha de implementación:

⁹ Si una de las condiciones no se cumple y el cambio no está específicamente listado como Tipo II.

B.II.d.2. Cambio del procedimiento de prueba para el producto terminado		Tipo de procedimiento		
<input type="checkbox"/> a)	Cambios de importancia menor de un procedimiento de prueba aprobado	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/> b)	Supresión de un procedimiento de prueba si ya se ha autorizado un método alternativo	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/> c)	Sustitución de un método de prueba biológico, inmunológico o inmunoquímico o de un método que utilice un reactivo biológico	II		
<input type="checkbox"/> d)	Otros cambios de un procedimiento de prueba (incluyendo sustitución o adición)	IB		

⁹ Si una de las condiciones no se cumple y el cambio no está específicamente listado como Tipo II.

	Tipo de procedimiento
<input type="checkbox"/> B.II.d.3 Modificaciones relativas a la introducción de la liberación en tiempo real o la liberación paramétrica en la fabricación del producto terminado	II

B.II.e Cambio en el sistema de cierre del contenedor del producto terminado	Tipo de procedimiento	
<input type="checkbox"/> z) Otra variación	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Art 5 Fecha de implementación:

B.II.e.1 Cambio del acondicionamiento primario del producto terminado	Tipo de procedimiento	
a) Composición cualitativa y cuantitativa		
<input type="checkbox"/> 1. Formas farmacéuticas sólidas	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/> 2. Formas farmacéuticas semisólidas y no estériles	IB	
<input type="checkbox"/> 3. Medicamentos estériles y biológicos o inmunológicos	II	
<input type="checkbox"/> 4. El cambio se refiere a un acondicionamiento de menor protección, en el que se han introducido cambios de las condiciones de almacenamiento o reducción del período de validez	II	
b) Tipo de envase		
<input type="checkbox"/> 1. Formas farmacéuticas sólidas, semisólidas y líquidas no estériles	IB	
<input type="checkbox"/> 2. Medicamentos estériles y biológicos o inmunológicos	II	
<input type="checkbox"/> z) Otra variación	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Art 5 Fecha de implementación:

⁹ Si una de las condiciones no se cumple y el cambio no está específicamente listado como Tipo II.

B.II.e.2 Cambio de los parámetros o límites de las especificaciones del acondicionamiento primario del producto terminado	Tipo de procedimiento	
<input type="checkbox"/> a) Reducción de los límites de especificación	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/> b) Adición de un nuevo parámetro a la especificación con su correspondiente método de prueba	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/> c) Supresión de un parámetro de especificación no significativo (por ejemplo, supresión de un parámetro obsoleto)	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/> d) Adición o sustitución de un parámetro de especificación como resultado de un problema de seguridad o calidad	IB	
<input type="checkbox"/> z) Otra variación	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Art 5 Fecha de implementación:

⁹ Si una de las condiciones no se cumple y el cambio no está específicamente listado como Tipo II.

B.II.e.3 Cambio del procedimiento de prueba para el acondicionamiento primario del producto terminado		Tipo de procedimiento		
<input type="checkbox"/>	a) Cambios de importancia menor de un procedimiento de prueba aprobado	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/>	b) Otros cambios de un procedimiento de prueba (incluyendo sustitución o adición)	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/>	c) Supresión de un procedimiento de prueba si ya se ha autorizado un procedimiento de prueba alternativo	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:

⁹ Si una de las condiciones no se cumple y el cambio no está específicamente listado como Tipo II.

B.II.e.4 Cambio de la forma o dimensiones del envase o cierre (acondicionamiento primario)		Tipo de procedimiento		
<input type="checkbox"/>	a) Medicamentos no estériles	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/>	b) El cambio de forma o dimensiones se refiere a una parte esencial del material de acondicionamiento que pueda tener efectos importantes para la administración, uso, seguridad o estabilidad del producto terminado.	II		
<input type="checkbox"/>	c) Medicamentos estériles	IB		

⁹ Si una de las condiciones no se cumple y el cambio no está específicamente listado como Tipo II.

B.II.e.5 Cambio del tamaño del envase del producto terminado		Tipo de procedimiento		
<input type="checkbox"/>	a) Cambio del número de unidades (por ejemplo, comprimidos, ampollas, etc.) en un envase			
<input type="checkbox"/>	1. Cambio dentro de los límites de los tamaños de envase aprobados actualmente	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/>	2. Cambio fuera de los límites de los tamaños de envase aprobados actualmente	IB		
<input type="checkbox"/>	b) Supresión de tamaños de envases	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/>	c) Cambio del peso o volumen de llenado de medicamentos estériles de administración parenteral para múltiples dosis (o de dosis única para uso parcial) y medicamentos biológicos o inmunológicos de administración parenteral para múltiples dosis	II		
<input type="checkbox"/>	d) Cambio del peso o volumen de llenado de medicamentos de administración no parenteral para múltiples dosis (o de dosis única para uso parcial)	IB		
<input type="checkbox"/>	z) Otra variación	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II		<input type="checkbox"/> Art 5 Fecha de implementación:

⁹ Si una de las condiciones no se cumple y el cambio no está específicamente listado como Tipo II.

B.II.e.6 Cambio de cualquier parte del material del acondicionamiento (primario) que no entre en contacto con la fórmula del producto terminado [como color de los tapones a presión, códigos de color de las anillas de las ampollas, cambio de la protección de las agujas (uso de un plástico diferente)]	Tipo de procedimiento		
<input type="checkbox"/> a) Cambio que afecte a la información sobre el producto	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/> b) Cambio que no afecte a la información sobre el producto	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:

⁹ Si una de las condiciones no se cumple y el cambio no está específicamente listado como Tipo II.

B.II.e.7 Cambio del proveedor de los componentes o dispositivos del acondicionamiento (si se menciona en el expediente)	Tipo de procedimiento		
<input type="checkbox"/> a) Supresión de un proveedor	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/> b) Sustitución o adición de un proveedor	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/> c) Cualquier cambio de los proveedores de separadores para inhaladores dosificadores	II		

⁹ Si una de las condiciones no se cumple y el cambio no está específicamente listado como Tipo II.

B.II.f.1 Cambio del período de validez o de las condiciones de almacenamiento del producto terminado	Tipo de procedimiento		
a) Reducción del período de validez del producto terminado			
<input type="checkbox"/> 1. Envasado para su venta	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/> 2. Tras ser abierto	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/> 3. Después de su dilución o reconstitución	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
b) Extensión del período de validez del producto terminado			
<input type="checkbox"/> 1. Envasado para su venta (basado en datos en tiempo real)			
<input type="checkbox"/> 2. Tras ser abierto (basado en datos en tiempo real)			
<input type="checkbox"/> 3. Después de su dilución o reconstitución (basado en datos en tiempo real)			
<input type="checkbox"/> 4. Extensión del período de validez basada en la extrapolación de datos de estabilidad no conformes con las directrices ICH(*)			
<input type="checkbox"/> 5. Extensión del período de almacenamiento de un medicamento biológico o inmunológico conforme con un protocolo de estabilidad aprobado			
<input type="checkbox"/> c) Cambio de las condiciones de almacenamiento de medicamentos biológicos, cuando los estudios de estabilidad no se han realizado de conformidad con el protocolo de estabilidad aprobado	II		
<input type="checkbox"/> d) Cambio de las condiciones de almacenamiento del producto terminado o del producto diluido o reconstituido	IB		
<input type="checkbox"/> z) Otra variación	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II
			<input type="checkbox"/> Art 5 Fecha de

		implementación:
--	--	-----------------

⁹ Si una de las condiciones no se cumple y el cambio no está específicamente listado como Tipo II.

B.II.g.1 Introducción de un nuevo espacio de diseño o extensión de un espacio de diseño aprobado para el producto terminado, excepto los productos biológicos, en lo relativo a	Tipo de procedimiento
<input type="checkbox"/> a) Una o varias operaciones unitarias del proceso de fabricación del producto terminado, incluyendo los controles o procedimientos de prueba del proceso resultantes	II
<input type="checkbox"/> b) Los procedimientos de prueba para los excipientes, productos intermedios o el producto terminado	II

	Tipo de procedimiento
<input type="checkbox"/> B.II.g.2 Introducción de un protocolo de gestión de cambios para el producto terminado posterior a la aprobación	II

	Tipo de procedimiento	
<input type="checkbox"/> B.II.g.3 Supresión de un protocolo de gestión de cambios aprobado para el producto terminado	<input type="checkbox"/> IA _{IN} <input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:

⁹ Si una de las condiciones no se cumple y el cambio no está específicamente listado como Tipo II.

B.III.1 Presentación de un certificado de conformidad con la Farmacopea Europea nuevo o actualizado:	Tipo de procedimiento
<ul style="list-style-type: none"> • Para una sustancia activa • Para un material de partida, reactivo o producto intermedio utilizado en el proceso de fabricación de la sustancia activa • Para un excipiente 	
a) Certificado de conformidad con la Farmacopea Europea para la monografía de Farmacopea Europea correspondiente	
<input type="checkbox"/> 1. Nuevo certificado de un fabricante ya aprobado	<input type="checkbox"/> IA _{IN} <input type="checkbox"/> IB ⁹ Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/> 2. Certificado actualizado de un fabricante ya aprobado	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB ⁹ Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/> 3. Nuevo certificado de un nuevo fabricante (sustitución o adición)	<input type="checkbox"/> IA _{IN} <input type="checkbox"/> IB ⁹ Fecha de implementación:
b) Certificado de conformidad EET de la Farmacopea Europea para una sustancia activa, material de partida, reactivo, producto intermedio o excipiente	
<input type="checkbox"/> 1. Nuevo certificado para una sustancia activa de un nuevo fabricante o uno ya aprobado	<input type="checkbox"/> IA _{IN} <input type="checkbox"/> IB ⁹ Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/> 2. Nuevo certificado para un material de partida, reactivo, producto intermedio o excipiente de un nuevo fabricante o uno ya aprobado	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB ⁹ Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/> 3. Certificado actualizado de un fabricante ya aprobado	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB ⁹ Fecha de implementación:

⁹ Si una de las condiciones no se cumple y el cambio no está específicamente listado como Tipo II.

B.III.2 Cambio para ajustarse a la Farmacopea Europea o la farmacopea nacional de un Estado miembro		Tipo de procedimiento		
a) Cambio de la especificación o especificaciones de una sustancia no conforme con la Farmacopea Europea para ajustarse a esta o a la Farmacopea Nacional de un Estado miembro				
<input type="checkbox"/>	1. Sustancia activa	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/>	2. Excipiente o material de partida de una sustancia activa	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/>	b) Cambio para ajustarse a una actualización de la monografía correspondiente de la Farmacopea Europea o la farmacopea nacional de un Estado miembro	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/>	c) Cambio de las especificaciones de la farmacopea nacional de un Estado miembro a las de la Farmacopea Europea	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:

⁹ Si una de las condiciones no se cumple y el cambio no está específicamente listado como Tipo II.

B.IV Cambio in Productos sanitarios		Tipo de procedimiento		
<input type="checkbox"/>	z) Otra variación	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> Art 5 Fecha de implementación:

B.IV.1 Cambio de un dispositivo de dosificación o administración		Tipo de procedimiento		
a) Adición o sustitución de un dispositivo que no forme parte integrante del acondicionamiento primario				
<input type="checkbox"/>	1. Dispositivos con marca CE	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/>	2. Dispositivos sin marca CE, únicamente para medicamentos veterinarios	IB		
<input type="checkbox"/>	3. Separadores para inhaladores dosificadores	II		
<input type="checkbox"/>	b) Supresión de un dispositivo	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/>	c) Adición o sustitución de un dispositivo que forme parte integrante del acondicionamiento primario	II		

⁹ Si una de las condiciones no se cumple y el cambio no está específicamente listado como Tipo II.

B.IV.2 Cambio de los parámetros o límites de especificación de un dispositivo de dosificación o administración para medicamentos veterinarios		Tipo de procedimiento		
<input type="checkbox"/>	a) Reducción de los límites de especificación	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/>	b) Adición de un nuevo parámetro a la especificación con su correspondiente método de prueba	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/>	c) Ampliación de los límites de especificación aprobados, que puedan tener un efecto importante sobre la calidad del dispositivo en general	II		
<input type="checkbox"/>	d) Supresión de un parámetro de especificación que tenga un efecto importante sobre la calidad del dispositivo en general	II		

<input type="checkbox"/> e)	Adición de un parámetro de especificación como resultado de un problema de seguridad o calidad	IB		
<input type="checkbox"/> f)	Supresión de un parámetro de especificación no significativo (por ejemplo, supresión de un parámetro obsoleto)	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/> z)	Otra variación	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II		<input type="checkbox"/> Art 5 Fecha de implementación:

⁹ Si una de las condiciones no se cumple y el cambio no está específicamente listado como Tipo II.

B.IV.3 Cambio del procedimiento de prueba de un dispositivo de dosificación o administración para medicamentos		Tipo de procedimiento		
<input type="checkbox"/> a)	Cambio de importancia menor de un procedimiento de prueba aprobado	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/> b)	Otros cambios de un procedimiento de prueba (incluyendo sustitución o adición)	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/> c)	Supresión de un procedimiento de prueba si ya se ha autorizado un procedimiento de prueba alternativo	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:

⁹ Si una de las condiciones no se cumple y el cambio no está específicamente listado como Tipo II.

B.V.a.1 Inclusión de un archivo principal de plasma nuevo, actualizado o modificado en el expediente de la autorización de comercialización de un medicamento (segunda fase del procedimiento del APP)		Tipo de procedimiento		
<input type="checkbox"/> a)	Inclusión por primera vez de un nuevo archivo principal de plasma que afecta a las propiedades del producto terminado	II		
<input type="checkbox"/> b)	Inclusión por primera vez de un nuevo archivo principal de plasma que no afecte a las propiedades del producto terminado	IB		
<input type="checkbox"/> c)	Inclusión de un archivo principal de plasma actualizado o modificado, cuando los cambios afecten a las propiedades del producto terminado	IB		
<input type="checkbox"/> d)	Inclusión de un archivo principal de plasma actualizado o modificado, cuando los cambios no afecten a las propiedades del producto terminado	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:

⁹ Si una de las condiciones no se cumple y el cambio no está específicamente listado como Tipo II.

B.V.a.2 Inclusión de un archivo principal de antígenos de vacuna nuevo, actualizado o modificado en el expediente de la autorización de comercialización de un medicamento (segunda fase del procedimiento del APAV)		Tipo de procedimiento		
<input type="checkbox"/> a)	Inclusión por primera vez de un nuevo archivo principal de antígenos de vacuna	II		
<input type="checkbox"/> b)	Inclusión de un archivo principal de antígenos de vacuna actualizado o modificado, cuando los cambios afecten a las propiedades del producto terminado	IB		
<input type="checkbox"/> c)	Inclusión de un archivo principal de antígenos de vacuna actualizado o modificado, cuando los cambios no afecten a las propiedades del producto terminado	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:

⁹ Si una de las condiciones no se cumple y el cambio no está específicamente listado como Tipo II.

B.V.b.1 Actualización del expediente de calidad a raíz de una Decisión de la Comisión en virtud del procedimiento contemplado en los artículos 30 o 31 de la Directiva 2001/83/CE o en los artículos 34 o 35 de la Directiva 2001/82/CE (procedimiento de consulta)	Tipo de procedimiento		
<input type="checkbox"/> a) El cambio aplica los resultados de la consulta (*)	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/> b) La armonización del expediente de calidad no era parte de la consulta y la actualización tiene por finalidad armonizarlo	II		

⁹ Si una de las condiciones no se cumple y el cambio no está específicamente listado como Tipo II.

B.V.c.1 Actualización del expediente de calidad a fin de aplicar los cambios solicitados por la EMA o la autoridad nacional competente tras la evaluación de un protocolo de gestión de cambios.	Tipo de procedimiento		
<input type="checkbox"/> a) La aplicación del cambio no requiere datos de apoyo adicionales	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/> b) La aplicación del cambio requiere datos de apoyo adicionales	IB		
<input type="checkbox"/> c) Aplicación de un cambio para un medicamento biológico o inmunológico	IB		

⁹ Si una de las condiciones no se cumple y el cambio no está específicamente listado como Tipo II.

C.I Cambios de Seguridad y Eficacia en medicamentos de uso humano y en medicamentos de uso veterinario	Tipo de procedimiento		
<input type="checkbox"/> z) Otra variación	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II		<input type="checkbox"/> Art 5 Fecha de implementación:

C.I.1 Cambio del resumen de las características del producto, etiquetado o prospecto mediante un procedimiento en virtud de los artículos 30 o 31 de la Directiva 2001/83/CE o los artículos 34 o 35 de la Directiva 2001/82/CE (procedimiento de consulta)	Tipo de procedimiento		
<input type="checkbox"/> a) El medicamento está incluido en el ámbito definido en la consulta (*)	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/> b) El medicamento no está incluido en el ámbito definido en la consulta, pero el cambio aplica el resultado de esta y el titular de la autorización de comercialización no ha presentado nuevos datos complementarios	IB		
<input type="checkbox"/> c) El medicamento no está incluido en el ámbito definido en la consulta, pero el cambio aplica el resultado de esta con nuevos datos complementarios presentados por el titular de la autorización de comercialización	II		

⁹ Si una de las condiciones no se cumple y el cambio no está específicamente listado como Tipo II.

C.I.2 Cambio del resumen de las características del producto, etiquetado o prospecto de medicamentos genéricos, híbridos o biosimilares a raíz de la evaluación del mismo cambio en el producto de referencia	Tipo de procedimiento		
<input type="checkbox"/> a) Aplicación del cambio o cambios para los cuales el titular de la autorización de comercialización no ha presentado nuevos datos complementarios	IB		
<input type="checkbox"/> b) Aplicación del cambio o cambios que deben sustanciarse mediante nuevos datos complementarios presentados por el titular de la autorización de comercialización (por ejemplo, comparabilidad)	II		

C.I.3 . Aplicación del cambio o cambios solicitados por la EMA o la autoridad nacional competente a raíz de la evaluación de una restricción urgente de seguridad, un etiquetado de clase, un informe periódico de actualización, un plan de gestión de riesgos, una medida de seguimiento u obligación específica, la presentación de datos en virtud de los artículos 45 y 46 del Reglamento (CE) no 1901/2006, o modificaciones para reflejar el resumen de las características del producto Core SPC de una autoridad competente	Tipo de procedimiento
<input type="checkbox"/> a) Aplicación del cambio o cambios de redacción acordados para los cuales el titular de la autorización de comercialización no ha presentado nuevos datos complementarios	IB
<input type="checkbox"/> b) Aplicación del cambio o cambios que deben sustanciarse mediante nuevos datos complementarios presentados por el titular de la autorización de comercialización	II

	Tipo de procedimiento
<input type="checkbox"/> C.I.4 Modificaciones relativas a cambios significativos del resumen de las características del producto derivados en particular de nuevos datos de calidad, preclínicos, clínicos o de farmacovigilancia	II

C.I.5 Cambio en el status legal de un medicamento autorizado por procedimiento centralizado	Tipo de procedimiento
<input type="checkbox"/> a) Cambio de la situación jurídica de un medicamento autorizado mediante el procedimiento centralizado	IB
<input type="checkbox"/> b) Todos los demás cambios de situación jurídica	II

C.I.6 Cambios de la indicación o indicaciones terapéuticas	Tipo de procedimiento
<input type="checkbox"/> a) Adición de una nueva indicación terapéutica o modificación de una ya aprobada	II
<input type="checkbox"/> b) Supresión de una indicación terapéutica	IB

C.I.7 Supresión de:	Tipo de procedimiento
<input type="checkbox"/> a) Una forma farmacéutica	IB
<input type="checkbox"/> b) Una dosificación	IB

C.I.8 Introducción de un nuevo sistema de farmacovigilancia	Tipo de procedimiento
<input type="checkbox"/> a) Que no haya sido evaluado por la autoridad nacional competente o la EMA para otro medicamento del mismo titular de la autorización de comercialización	II
<input type="checkbox"/> b) Que haya sido evaluado por la autoridad nacional competente o la EMA para otro medicamento del mismo titular de la autorización de comercialización (*)	IB

C.I.9 Cambios de un sistema de farmacovigilancia ya existente descrito en la DDSF		Tipo de procedimiento		
<input type="checkbox"/>	a) Cambio de la persona cualificada encargada de la farmacovigilancia (QPPV)	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/>	b) Cambio de la información de contacto de la QPPV	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/>	c) Cambio del procedimiento de suplencia de la QPPV	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/>	d) Cambio de la base de datos de seguridad (por ejemplo, introducción de una nueva base de datos de seguridad, incluyendo la transferencia de la colección de datos de seguridad o análisis y notificación del nuevo sistema)	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/>	e) Cambios en los principales acuerdos contractuales con otras personas u organizaciones implicadas en el cumplimiento de las obligaciones de farmacovigilancia descritas en la DDSF, en particular cuando se subcontraten la notificación electrónica de los informes sobre casos de seguridad específicos, las principales bases de datos, la detección de señales o la compilación de los informes periódicos actualizados en materia de seguridad	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/>	f) Supresión de temas incluidos en los procedimientos escritos que describen actividades de farmacovigilancia	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/>	g) Cambio del centro que realiza actividades de farmacovigilancia	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/>	h) Otros cambios de la DDSF que no influyan sobre el funcionamiento del sistema de farmacovigilancia (por ejemplo, cambio del principal lugar de almacenamiento o archivo, cambios administrativos, actualización de siglas, cambio de la denominación de funciones o procedimientos)	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/>	i) Cambios de una DDSF a raíz de la evaluación de la misma DDSF en relación con otro medicamento del mismo titular de la autorización de comercialización	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/>	z) Otra variación	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II		<input type="checkbox"/> Art 5 Fecha de implementación:

⁹ Si una de las condiciones no se cumple y el cambio no está específicamente listado como Tipo II.

C.II Cambios en medicamentos de uso veterinario	Tipo de procedimiento	<input type="checkbox"/> Art 5 Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/> z) Otra variación	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	

<input type="checkbox"/> C.II.1 Modificaciones relativas a un cambio o adición de una especie no productora de alimentos	Tipo de procedimiento
	II

C.II.2 Supresión de una especie productora o no de alimentos.	Tipo de procedimiento
<input type="checkbox"/> a) Supresión resultante de un problema de seguridad	II
<input type="checkbox"/> b) Supresión no resultante de un problema de seguridad	IB

<input type="checkbox"/> C.II.3 Cambio del período de retirada de un medicamento veterinario	Tipo de procedimiento
	II

<input type="checkbox"/> C.II.4 Modificaciones relativas a la sustitución o adición de un serotipo, cepa, antígeno o combinación de serotipos, cepas o antígenos para una vacuna veterinaria contra la gripe aviar, la fiebre aftosa o la fiebre catarral ovina	Tipo de procedimiento
	II

<input type="checkbox"/> C.II.5 Modificaciones relativas a la sustitución de una cepa para una vacuna veterinaria contra la gripe equina	Tipo de procedimiento
	II

<input type="checkbox"/> C.II.6 Cambios del etiquetado o prospecto no relacionados con el resumen de las características del producto	Tipo de procedimiento
	IB

D Cambios en el PMF/VAMF	Tipo de procedimiento	
<input type="checkbox"/> z) Otra variación	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Art 5 Fecha de implementación:

	Tipo de procedimiento	
<input type="checkbox"/> D.1 Cambio del nombre o dirección del titular del certificado del APAV	<input type="checkbox"/> IA _{IN} <input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:

⁹ Si una de las condiciones no se cumple y el cambio no está específicamente listado como Tipo II.

	Tipo de procedimiento	
<input type="checkbox"/> D.2 Cambio del nombre o dirección del titular del APP	<input type="checkbox"/> IA _{IN} <input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:

⁹ Si una de las condiciones no se cumple y el cambio no está específicamente listado como Tipo II.

	Tipo de procedimiento	
<input type="checkbox"/> D.3 Cambio o cesión del actual titular del certificado del APP a un nuevo titular de este certificado, es decir, otra persona jurídica	<input type="checkbox"/> IA _{IN} <input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:

⁹ Si una de las condiciones no se cumple y el cambio no está específicamente listado como Tipo II.

	Tipo de procedimiento	
<input type="checkbox"/> D.4 Cambio del nombre o dirección de un centro de transfusión sanguínea, incluidos los centros de recogida de sangre o plasma	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:

⁹ Si una de las condiciones no se cumple y el cambio no está específicamente listado como Tipo II.

	Tipo de procedimiento
<input type="checkbox"/> D.5 Sustitución o adición de un centro de recogida de sangre o plasma dentro de un centro de transfusión sanguínea que ya figure en el APP	IB

	Tipo de procedimiento	
<input type="checkbox"/> D.6 Supresión o cambio de situación (en funcionamiento o fuera de servicio) de los establecimientos o centros utilizados para la recogida de sangre o plasma o para analizar donaciones o bancos de plasma	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:

⁹ Si una de las condiciones no se cumple y el cambio no está específicamente listado como Tipo II.

	Tipo de procedimiento
<input type="checkbox"/> D.7 Adición de un nuevo centro de transfusión sanguínea no incluido en el APP para la recogida de sangre o plasma	II

	Tipo de procedimiento
<input type="checkbox"/> D.8 Sustitución o adición de un centro de recogida de sangre para analizar donaciones o bancos de plasma dentro de un centro que ya figure en el APP	IB

	Tipo de procedimiento
<input type="checkbox"/> D.9 Adición de un nuevo centro de transfusión sanguínea no incluido en el APP para analizar las donaciones o bancos de plasma	II

	Tipo de procedimiento
<input type="checkbox"/> D.10 Sustitución o adición de un nuevo centro de transfusión sanguínea en el que se almacene plasma	IB

	Tipo de procedimiento		Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/> D.11 Supresión de un centro de transfusión sanguínea en el que se almacene plasma	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁹	

⁹ Si una de las condiciones no se cumple y el cambio no está específicamente listado como Tipo II.

	Tipo de procedimiento
<input type="checkbox"/> D.12 Sustitución o adición de una organización que interviene en el transporte de plasma	IB

	Tipo de procedimiento		Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/> D.13 Supresión de una organización que interviene en el transporte de plasma	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁹	

⁹ Si una de las condiciones no se cumple y el cambio no está específicamente listado como Tipo II.

	Tipo de procedimiento		Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/> D.14 Adición de un kit de prueba provisto de la marca CE para analizar donaciones, cuando sea nuevo o una sustitución de uno ya existente	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁹	

⁹ Si una de las condiciones no se cumple y el cambio no está específicamente listado como Tipo II.

D.15 Adición de un kit de prueba no provisto de la marca CE para analizar donaciones, cuando sea nuevo o una sustitución de uno ya existente	Tipo de procedimiento		Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/> a) El nuevo kit no ha sido aprobado previamente en el APP para analizar donaciones en un centro de transfusión sanguínea	II		
<input type="checkbox"/> b) El nuevo kit ha sido aprobado previamente en el APP para analizar donaciones en un centro de transfusión sanguínea	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ⁹	

⁹ Si una de las condiciones no se cumple y el cambio no está específicamente listado como Tipo II.

	Tipo de procedimiento
<input type="checkbox"/> D.16 Cambio del kit o método utilizado para analizar bancos (análisis de anticuerpos o antígenos, o pruebas de NAT)	II

	Tipo de procedimiento	
<input type="checkbox"/> D.17 Introducción o extensión de un procedimiento para el período de retención.	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:

⁹ Si una de las condiciones no se cumple y el cambio no está específicamente listado como Tipo II.

	Tipo de procedimiento
<input type="checkbox"/> D.18 Retirada de un período de retención o reducción de su duración	IB

D.19 Sustitución o adición de contenedores de sangre (por ejemplo, bolsas, botellas)	Tipo de procedimiento	
<input type="checkbox"/> a) Los nuevos contenedores de sangre llevan la marca CE	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/> b) Los nuevos contenedores de sangre no llevan la marca CE	II	

⁹ Si una de las condiciones no se cumple y el cambio no está específicamente listado como Tipo II.

D.20 Cambio de almacenamiento o transporte	Tipo de procedimiento	
<input type="checkbox"/> a) Condiciones de almacenamiento o transporte	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:
<input type="checkbox"/> b) Período máximo de almacenamiento del plasma	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB ⁹	Fecha de implementación:

⁹ Si una de las condiciones no se cumple y el cambio no está específicamente listado como Tipo II.

	Tipo de procedimiento
<input type="checkbox"/> D.21 . Introducción de una prueba para los marcadores virales, cuando esta introducción tenga efectos importantes para la evaluación del riesgo viral	II

	Tipo de procedimiento
<input type="checkbox"/> D.22 Cambio de la preparación del banco de plasma (por ejemplo, método de fabricación, tamaño del banco, almacenamiento de las muestras del banco de plasma)	IB

	Tipo de procedimiento
<input type="checkbox"/> D.23 Cambio de las medidas que se adoptarían si se descubriera posteriormente que algunas donaciones deberían haberse excluido del procesamiento (procedimiento retrospectivo)	II



MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO
DIRECCION GENERAL DE FARMACIA Y PRODUCTOS SANITARIOS

ANEXO I

Sección de archivo de especialidades farmacéuticas
Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios
MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

Asunto: PRESENTACIÓN DE DOCUMENTACIÓN PARA LA REVALIDACIÓN
QUINQUENAL DE LA ESPECIALIDAD
NUMEROLABORATORIO

Adjunto le remito la documentación correspondiente a la revalidación
quinquenal de la especialidad que figura en el asunto, que consta de los siguientes
documentos:

a) DATOS ADMINISTRATIVOS (PARTE IA) cumplimentados según la circular 17/93.

- En papel
 - Incluye contratos de fabricación
 - Incluye contratos de control
 - Incluye contratos de comercialización
- En disco para fines informáticos (1)

b) CARACTERÍSTICAS DE LA ESPECIALIDAD

- Fotocopia del embalaje (2)
- Fotocopia del acondicionamiento primario (2)
- Prospecto (3)
- Ficha Técnica (4)

c) INFORMES DE EXPERTO

- Informe de la parte II
- Informe de la parte III
- Informe de la parte IV

d) DOCUMENTACIÓN ADICIONAL DE ACTUALIZACIÓN DEL EXPEDIENTE

- Documentación de la parte II
- Documentación de la parte III
- Documentación de la parte IV

e) OTROS ASPECTOS A CONSIDERAR SOBRE LA ESPECIALIDAD

- Relativos a la composición
- Relativos a la Ficha Técnica/Prospecto

Ena.....de.....de....

Fdo. El Director Técnico.

(1) según las instrucciones de la circular que al efecto se publique

(2) Para serigrafados u otros acondicionamientos primarios en los que no sea factible hacer fotocopia, transcribir fielmente el texto

(3) Si no existe prospecto porque la totalidad de la información figura en el acondicionamiento primario, presentar fotocopia o en su defecto transcripción fiel del texto

(4) Sólo debe presentarse cuando la especialidad disponga de ficha técnica autorizada por la DGFPSS