Consejo de la Unión Europea

Bruselas, 28 de septiembre de 2026
(OR. en)

7106/2/26
REV 2

Expediente interinstitucional:
2023/0132(COD)

SAN 133
PHARM 32
MI 220
COMPET 290
ENV 204
PI 31
UK 58
CODEC 401
PARLNAT

ACTOS LEGISLATIVOS Y OTROS INSTRUMENTOS

Asunto:	Posición del Consejo en primera lectura con vistas a la adopción de la DIRECTIVA DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO por la que se establece un código de la Unión sobre medicamentos de uso humano y por la que se derogan las Directivas 2001/83/CE y 2009/35/CE

DIRECTIVA (UE) 2026/…
DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO

de …

por la que se establece un código de la Unión sobre medicamentos de uso humano y por la que se derogan las Directivas 2001/83/CE y 2009/35/CE

(Texto pertinente a efectos del EEE)

EL PARLAMENTO EUROPEO Y EL CONSEJO DE LA UNIÓN EUROPEA,

Visto el Tratado de Funcionamiento de la Unión Europea, y en particular su artículo 114, apartado 1, y su artículo 168, apartado 4, letra c),

Vista la propuesta de la Comisión Europea,

Previa transmisión del proyecto de acto legislativo a los Parlamentos nacionales,

Visto el dictamen del Comité Económico y Social Europeo[1],

Previa consulta al Comité de las Regiones,

De conformidad con el procedimiento legislativo ordinario[2],

---

1 DO C, C/2024/879, 6.2.2024, ELI: http://data.europa.eu/eli/C/2024/879/oj.

2 Posición del Parlamento Europeo de 10 de abril de 2024 (DO C, C/2025/1328, 13.3.2025, ELI: http://data.europa.eu/eli/C/2025/1328/oj) y posición del Consejo en primera lectura de … (no publicada aún en el Diario Oficial). Posición del Parlamento Europeo de … (no publicada aún en el Diario Oficial).

Considerando lo siguiente:

(1) La legislación farmacéutica general de la Unión consistente, entre otros actos, en la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo[3], se estableció en 1965 con el doble objetivo de proteger la salud pública y armonizar el mercado interior de los medicamentos. Desde entonces se ha desarrollado considerablemente, pero estos objetivos generales han guiado todas las reformas. Esta legislación regula la concesión de autorizaciones de comercialización para todos los medicamentos de uso humano mediante la definición de condiciones y procedimientos para la entrada y la permanencia en el mercado. Constituye un principio fundamental que la autorización de comercialización solo se conceda a los medicamentos que tengan una relación beneficio-riesgo favorable tras evaluar su calidad, seguridad y eficacia.

(2) La reforma exhaustiva más reciente de la legislación farmacéutica general de la Unión se efectuó entre 2001 y 2004, y posteriormente se efectuaron reformas específicas sobre el seguimiento posterior a la autorización (farmacovigilancia) y sobre los medicamentos falsificados. En los casi veinte años transcurridos desde la última reforma exhaustiva, el sector farmacéutico ha cambiado y se ha globalizado, tanto en términos de desarrollo como de fabricación. Además, la ciencia y la tecnología han evolucionado a un ritmo rápido. Sin embargo, siguen existiendo necesidades médicas no cubiertas, es decir, enfermedades sin tratamientos o con tratamientos inadecuados para los grupos de pacientes afectados. Además, cabe la posibilidad de que algunos pacientes no se beneficien de las innovaciones porque el precio de los medicamentos sea excesivo para ellos o porque los medicamentos no se introduzcan en el mercado del Estado miembro de que se trate. También ha aumentado la concienciación sobre el impacto ambiental de los medicamentos. Más recientemente, la pandemia de COVID-19 ha puesto a prueba el marco jurídico.

---

[3] 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 (DO L 311 de 28.11.2001, p. 67, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2001/83/oj).

(3) La presente Directiva contribuye a la aplicación del principio de «Una sola salud», poniendo de relieve la interconexión demostrada entre la salud de las personas, los animales y los ecosistemas, y la necesidad de incluir estas tres dimensiones a la hora de hacer frente a las amenazas para la salud pública. La presión sobre el medio ambiente y la degradación de este, incluida la pérdida de biodiversidad, contribuyen a la transmisión de enfermedades entre los seres humanos y los animales, así como a su carga de enfermedad. Además, la contaminación procedente de ingredientes farmacéuticos activos repercute negativamente en la calidad de las aguas y los ecosistemas y provoca un rápido aumento de la resistencia a los antimicrobianos, lo que plantea riesgos para la salud pública a escala mundial.

(4) La presente Directiva forma parte de la aplicación de la Estrategia Farmacéutica para Europa, adoptada por la Comisión en su Comunicación de 25 de noviembre de 2020. Tiene por objeto promover la innovación, en particular, para las necesidades médicas no cubiertas, al mismo tiempo que se reduce la carga normativa y el impacto ambiental de los medicamentos; crear un entorno atractivo para la investigación, el desarrollo y la fabricación de medicamentos en la Unión; garantizar el acceso de los pacientes a medicamentos innovadores y de uso establecido, así como la asequibilidad de estos, prestando especial atención a mejorar la seguridad del suministro y a hacer frente a los riesgos de escasez, teniendo en cuenta los retos de los mercados más pequeños de la Unión; y crear un sistema equilibrado y competitivo que garantice que los medicamentos sigan siendo asequibles para los sistemas sanitarios y los pacientes y que recompense al mismo tiempo la innovación.

(5) Como complemento de la presente Directiva, la Unión adopta otras medidas, como la «Estrategia para las Ciencias de la Vida», que se define en la Comunicación de la Comisión de 2 de julio de 2025, con el fin de reforzar el ecosistema farmacéutico europeo para acelerar la investigación y el desarrollo de nuevos medicamentos y apoyar la innovación.

(6) Existen diversos programas de la Unión que se utilizan para financiar proyectos de investigación farmacéutica, como Horizonte Europa, InvestEU, UEproSalud, la política de cohesión y el Programa Europa Digital. La Unión también ha de dar prioridad en sus objetivos de investigación a la participación en colaboraciones entre distintos países de modo que la investigación transnacional pueda cubrir necesidades de salud pública.

(7) Toda norma en materia de autorización, fabricación, supervisión, distribución y uso de medicamentos tiene por objetivo esencial la protección de la salud pública. Dichas normas también deben garantizar la libre circulación de los medicamentos y la eliminación de los obstáculos al comercio de medicamentos para todos los pacientes en la Unión.

(8) La presente Directiva es coherente con los objetivos de la Unión en lo que respecta a la promoción de la investigación, la innovación, la digitalización, el comercio, el desarrollo internacional y la competitividad industrial.

(9) El marco jurídico aplicable a los medicamentos de uso humano también debe tener en cuenta las necesidades de las empresas del sector farmacéutico y del comercio de medicamentos dentro de la Unión, sin poner en peligro la calidad, la seguridad y la eficacia de los medicamentos.

(10) Como Partes en la Convención de las Naciones Unidas sobre los Derechos de las Personas con Discapacidad, de 12 de diciembre de 2006, la Unión y sus Estados miembros están vinculados, en el marco de sus competencias, por las disposiciones de la Convención. Ello incluye el derecho de acceso a la información tal como se recoge en el artículo 21 de dicha Convención y el derecho a gozar del más alto nivel posible de salud sin discriminación por motivos de discapacidad tal como se recoge en el artículo 25 de dicha Convención.

(11) La presente Directiva mantiene el nivel de armonización que ya se ha alcanzado en la legislación farmacéutica de la Unión. En lo necesario y adecuado, reduce aún más las disparidades que subsisten, con disposiciones sobre la supervisión y el control de los medicamentos y sobre los derechos y obligaciones que incumben a las autoridades competentes de los Estados miembros con vistas a garantizar el cumplimiento de los requisitos legales. A la luz de la experiencia adquirida con la aplicación de la legislación farmacéutica de la Unión y la evaluación de su funcionamiento, el marco jurídico debe adaptarse a los avances científicos y tecnológicos, a las condiciones actuales del mercado y a la realidad económica en la Unión. Los avances científicos y tecnológicos dan lugar a la innovación y al desarrollo de medicamentos, también en los ámbitos terapéuticos en los que aún existe una necesidad médica no cubierta. Con el fin de aprovechar estos avances, la legislación farmacéutica de la Unión debe adaptarse para responder a avances científicos como la genómica, dar cabida a los medicamentos de vanguardia, por ejemplo, los medicamentos personalizados, los tratamientos novedosos y la transformación tecnológica, como el análisis de datos, las herramientas digitales y el uso de la inteligencia artificial. Estas adaptaciones también contribuyen a la competitividad de la industria farmacéutica de la Unión.

(12) La reforma de la Directiva 2001/83/CE se centra en las disposiciones que son pertinentes para alcanzar sus objetivos específicos. Por lo tanto, cubre todas las disposiciones, excepto las relativas a los medicamentos falsificados, los medicamentos homeopáticos y los medicamentos tradicionales a base de plantas. Sin embargo, en aras de la claridad, es necesario derogar la Directiva 2001/83/CE y sustituirla por una nueva directiva. Por consiguiente, las disposiciones actuales de la Directiva 2001/83/CE sobre medicamentos falsificados, medicamentos homeopáticos y medicamentos tradicionales a base de plantas se mantienen en la presente Directiva sin cambios sustantivos en comparación con las armonizaciones anteriores. No obstante, en vista de los cambios en la gobernanza de la Agencia Europea de Medicamentos (en lo sucesivo, «Agencia»), el Comité de Medicamentos a base de Plantas se sustituye por un grupo de trabajo. Además, los requisitos en materia de etiquetado de los medicamentos homeopáticos se han actualizado para incluir información adicional sobre la interacción entre los medicamentos homeopáticos y otros medicamentos.

(13) Sin perjuicio de lo dispuesto en la presente Directiva, los Estados miembros siguen siendo los únicos responsables de su propia seguridad nacional. Son responsables de defender sus funciones públicas esenciales, entre ellas, garantizar su integridad territorial y salvaguardar la seguridad nacional. En particular, en virtud del artículo 346 del TFUE, ningún Estado miembro está obligado a facilitar información cuya divulgación considere contraria a los intereses esenciales de su seguridad. Por este motivo, los Estados miembros deben poder renunciar a exigir algunos de los requisitos de información relacionados con la comercialización de medicamentos cuando estos se suministren con fines militares o de defensa y en la medida en que la aplicación de dichos requisitos implique un riesgo para la seguridad o la defensa nacionales.

(14) Los medicamentos para enfermedades raras y para niños deben estar sujetos a las mismas condiciones que cualquier otro medicamento en relación con su calidad, seguridad y eficacia, por ejemplo, en lo que se refiere a los procedimientos de autorización de comercialización y a los requisitos de calidad y farmacovigilancia. No obstante, también se les aplican requisitos específicos teniendo en cuenta sus características propias. Estos requisitos, actualmente establecidos en distintos actos jurídicos, deben integrarse en el marco jurídico farmacéutico general de la Unión con el fin de garantizar la claridad y la coherencia de todas las medidas aplicables a tales medicamentos. Además, dado que algunos medicamentos autorizados para uso pediátrico son autorizados por los Estados miembros, deben incorporarse disposiciones específicas a la presente Directiva. Es importante afrontar los problemas surgidos en relación con los medicamentos para niños, como, por ejemplo, el de no completar a tiempo los estudios clínicos pediátricos o no obtener los datos necesarios para la autorización de comercialización en tiempo oportuno, lo que se traduce en un retraso considerable en la autorización de medicamentos para niños en comparación con la autorización de medicamentos para adultos.

(15) Debe mantenerse el sistema de una directiva y un reglamento para la legislación farmacéutica general de la Unión con el fin de evitar la fragmentación de la legislación nacional sobre medicamentos de uso humano, dado que la legislación nacional se basa en un sistema de autorizaciones de comercialización concedidas por las autoridades competentes de los Estados miembros (autorizaciones de comercialización nacionales) y autorizaciones de comercialización concedidas por la Unión (autorizaciones de comercialización centralizadas). Las autorizaciones de comercialización nacionales se conceden y gestionan sobre la base del Derecho nacional por el que se ejecuta la legislación farmacéutica de la Unión. La evaluación de la legislación farmacéutica general de la Unión no ha demostrado que la elección del instrumento jurídico haya causado problemas específicos ni haya creado falta de armonización. Además, un dictamen de la Plataforma REFIT, en el estudio anual de la carga administrativa de 2019, puso de manifiesto que no había apoyo entre los Estados miembros para convertir la Directiva 2001/83/CE en un reglamento.

(16) La presente Directiva debe funcionar en sinergia con el Reglamento (UE) 2026/… del Parlamento Europeo y del Consejo[4+] para posibilitar la innovación y promover la competitividad de la industria farmacéutica de la Unión, en particular de las microempresas, pequeñas y medianas empresas. A este respecto, se propone un sistema equilibrado de incentivos que recompense sobre todo la innovación en ámbitos con necesidades médicas no cubiertas, así como la innovación derivada del desarrollo en la Unión. Además, se incentiva a las empresas a solicitar anticipadamente autorizaciones de comercialización dentro de la Unión para que la innovación llegue más rápidamente a la Unión y a sus pacientes. A fin de que el sistema regulador sea más eficiente y favorable a la innovación, la presente Directiva también tiene por objeto reducir la carga administrativa y simplificar los procedimientos para las empresas.

---

4 Reglamento (UE) 2026/… del Parlamento Europeo y del Consejo, de …, por el que se establecen los procedimientos de la Unión para la autorización y la supervisión de los medicamentos de uso humano, se establecen las normas por las que se rige la Agencia Europea de Medicamentos, se modifican los Reglamentos (CE) n.º 1394/2007 y (UE) n.º 536/2014 y se derogan los Reglamentos (CE) n.º 141/2000, (CE) n.º 726/2004 y (CE) n.º 1901/2006 (DO L …, ELI: …).

+ DO: insértese en el texto el número del Reglamento que figura en el documento ST 7105/26 [2023/0131(COD)] y en la nota a pie de página correspondiente el número, la fecha de adopción y la referencia de publicación de dicho Reglamento, incluido su número ELI.

(17) Deben aclararse las definiciones y el ámbito de aplicación de la legislación farmacéutica de la Unión con el fin de alcanzar unos niveles elevados de calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos y abordar, sin cambiar el ámbito de aplicación general, los posibles vacíos normativos debidos a avances científicos y tecnológicos, por ejemplo, los medicamentos de bajo volumen, la fabricación «de cabecera» o los medicamentos personalizados que no impliquen un proceso de fabricación industrial.

(18) A fin de evitar la duplicación de requisitos para los medicamentos recogidos en la presente Directiva y en el Reglamento (UE) 2026/…[+], las normas generales en materia de calidad, seguridad, eficacia y riesgo para el medio ambiente de los medicamentos establecidas en la presente Directiva deben ser aplicables tanto a los medicamentos amparados por una autorización de comercialización nacional como a los amparados por una autorización de comercialización centralizada. Por lo tanto, los requisitos para una solicitud de autorización de comercialización de un medicamento deben ser válidos para ambos y las disposiciones relativas al régimen de prescripción, la información sobre el medicamento, la protección normativa de datos y la protección normativa comercial, así como las disposiciones sobre fabricación, suministro, publicidad, supervisión y controles, y otros requisitos deben ser también aplicables a los medicamentos amparados por una autorización de comercialización centralizada.

[+] DO: insértese en el texto el número del Reglamento que figura en el documento ST 7105/26 [2023/0131(COD)].

(19) La determinación de si un medicamento se ajusta a la definición de dicho término ha de hacerse caso por caso, teniendo en cuenta los factores enunciados en la presente Directiva, como la presentación del medicamento o sus propiedades farmacológicas, inmunológicas o metabólicas.

(20) Para tener en cuenta tanto la aparición de nuevas terapias como el número creciente de productos denominados «frontera» entre el sector de los medicamentos y otros sectores, resulta conveniente cambiar determinadas definiciones y excepciones, con el fin de evitar cualquier duda sobre la legislación aplicable. Del mismo modo, se debe aclarar que en situaciones en las que un producto se ajusta plenamente a la definición de medicamento contenida en la presente Directiva, pero también se ajusta a la definición de algún producto regulado por otro acto legislativo, se deben aplicar las disposiciones sobre medicamentos establecidas con arreglo a la presente Directiva. Además, para garantizar la claridad de las disposiciones aplicables, conviene también mejorar la coherencia de la terminología empleada en la legislación farmacéutica de la Unión e indicar claramente los productos excluidos del ámbito de aplicación de la presente Directiva.

(21) La nueva definición de sustancia de origen humano (en lo sucesivo, «SoHO», por sus siglas en inglés de «Substances of Human Origin»), introducida mediante el Reglamento (UE) 2024/1938 del Parlamento Europeo y el Consejo[5], incluye cualquier sustancia obtenida del cuerpo humano del modo que sea, tanto si contiene células como si no y con independencia de si se ajusta a la definición de «sangre», «tejido» o «célula», por ejemplo, la leche materna humana, la microbiota intestinal y cualquier otra SoHO que pueda aplicarse a seres humanos en el futuro. Estas sustancias de origen humano, distintas de los tejidos y las células, pueden convertirse en medicamentos derivados de SoHO distintos de los medicamentos de terapia avanzada cuando la SoHO se somete a un proceso industrial que implica la mezcla de donaciones, la sistematización, la reproducibilidad y operaciones realizadas de forma habitual o por lotes que dan lugar a un medicamento de uniformidad normalizada. La mezcla de un número limitado de donaciones para la preparación de las SoHO no es en sí misma un proceso industrial. Cuando un proceso se refiera a la extracción de un ingrediente activo de una SoHO distinta de los tejidos y las células o a la transformación de una SoHO distinta de los tejidos y las células mediante la modificación de sus propiedades intrínsecas, el medicamento también debe considerarse un derivado de SoHO. Cuando un proceso se refiera a la concentración, la separación, la inactivación de patógenos o el aislamiento de elementos, o a una combinación de estos procesos, en la preparación de las SoHO, normalmente no debe considerarse que tal proceso de por sí modifica sus propiedades intrínsecas.

---

[5] Reglamento (UE) 2024/1938 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de junio de 2024, sobre las normas de calidad y seguridad de las sustancias de origen humano destinadas a su aplicación en el ser humano y por el que se derogan las Directivas 2002/98/CE y 2004/23/CE (DO L, 2024/1938 de 17.7.2024, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2024/1938/oj).

(22) Según los conocimientos científicos actuales, los haptenos, cuando se combinan con una sustancia portadora endógena, son alérgenos y deben interpretarse como tales a efectos de la legislación farmacéutica.

(23) Para evitar dudas, conviene subrayar que la seguridad y la calidad de los órganos humanos destinados al trasplante están reguladas exclusivamente por la Directiva 2010/53/UE del Parlamento Europeo y del Consejo[6] y la seguridad y la calidad de las SoHO destinadas a la reproducción médicamente asistida están reguladas exclusivamente por el Reglamento (UE) 2024/1938.

[6] Directiva 2010/53/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 7 de julio de 2010, sobre normas de calidad y seguridad de los órganos humanos destinados al trasplante (DO L 207 de 6.8.2010, p. 14, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2010/53/oj).

(24) Los medicamentos de terapia avanzada preparados ocasionalmente en un Estado miembro de acuerdo con normas de calidad específicas y utilizados dentro de ese Estado miembro en un hospital y bajo la responsabilidad profesional exclusiva de un médico con el fin de cumplir una prescripción médica individual de un medicamento hecho a medida para atender las necesidades del paciente concreto deben disfrutar de una exención de los requisitos generales establecidos en la presente Directiva y en el Reglamento (UE) 2026/…[+], si bien garantizando que no se socaven las disposiciones pertinentes de la Unión sobre calidad y seguridad (en lo sucesivo, «medicamentos de terapia avanzada preparados al amparo de una exención hospitalaria»). La experiencia ha demostrado que existen diferencias considerables en la aplicación de la exención hospitalaria entre los Estados miembros. Para mejorar la aplicación de la exención hospitalaria, la presente Directiva introduce medidas para la recogida y la notificación de datos, así como para la revisión de estos anualmente por parte de las autoridades competentes y para su publicación por la Agencia en un repositorio. Además, la Agencia debe preparar un informe sobre la aplicación de la exención hospitalaria sobre la base de las contribuciones de los Estados miembros con el fin de evaluar si debe elaborarse un marco adaptado para determinados medicamentos de terapia avanzada menos complejos que se hayan desarrollado y utilizado al amparo de la exención hospitalaria. Cuando, debido a problemas de seguridad, se revoque una autorización para la fabricación y el uso de un medicamento de terapia avanzada al amparo de una exención hospitalaria, la autoridad competente pertinente del Estado miembro debe comunicarlo a la Agencia, que debe difundir a su vez esa información a las autoridades competentes de los demás Estados miembros.

[+] DO: insértese en el texto el número del Reglamento que figura en el documento ST 7105/26 [2023/0131(COD)].

(25) La presente Directiva debe entenderse sin perjuicio de la Directiva 2013/59/Euratom del Consejo[7], también en lo que respecta a la justificación y optimización de la protección de los pacientes y otras personas sometidas a exposición médica a radiaciones ionizantes. En el caso de los radiofármacos utilizados con fines terapéuticos, las autorizaciones de comercialización, la posología y las normas de administración han de cumplir los requisitos de dicha Directiva por lo que respecta a la planificación individual de las exposiciones del volumen blanco y a la adecuada verificación de su realización, teniendo en cuenta que las dosis de los volúmenes y tejidos fuera del blanco deben ser lo más bajas que sea razonablemente posible y estar de acuerdo con el fin radioterapéutico deseado de la exposición.

[7] Directiva 2013/59/Euratom del Consejo, de 5 de diciembre de 2013, por la que se establecen normas de seguridad básicas para la protección contra los peligros derivados de la exposición a radiaciones ionizantes, y se derogan las Directivas 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom y 2003/122/Euratom (DO L 13 de 17.1.2014, p. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2013/59/oj).

(26) En interés de la salud pública, solo debe permitirse la introducción de un medicamento en el mercado en la Unión cuando se haya concedido una autorización de comercialización de dicho medicamento y se hayan demostrado su calidad, seguridad y eficacia. No obstante, deben preverse exenciones a dichos requisitos en situaciones caracterizadas por una necesidad urgente de administrar un medicamento para atender las necesidades especiales del paciente concreto o en el caso de que se sospeche o confirme una propagación de agentes patógenos, toxinas, agentes químicos o radiación nuclear que puedan causar daños. En particular, para atender necesidades especiales, debe permitirse a los Estados miembros disponer exenciones de los requisitos establecidos en la presente Directiva para los medicamentos que se suministren en respuesta a una prescripción para uso compasivo o a una prescripción para uso compasivo prevista, elaborados o utilizados de acuerdo con las indicaciones de un profesional sanitario autorizado y destinados a atender las necesidades especiales del paciente concreto bajo la responsabilidad personal directa de dicho profesional sanitario autorizado. También debe permitirse a los Estados miembros autorizar temporalmente el uso y la distribución de un medicamento no autorizado en respuesta a alguna sospecha o confirmación de propagación de agentes patógenos, toxinas, agentes químicos o radiación nuclear que puedan causar daños.

(27) Las farmacias, incluidas las farmacias de los hospitales, desempeñan un papel crucial en el suministro de medicamentos a los pacientes. Preparan medicamentos específicos, conocidos como fórmulas magistrales, que están personalizados para atender las necesidades especiales del paciente concreto a partir de las instrucciones escritas de un médico. En ciertas situaciones, para atender las necesidades del paciente concreto, es necesario preparar esas fórmulas magistrales por adelantado sobre la base de prescripciones médicas previas dentro de un plazo definido. Esto puede incluir situaciones de urgencia en las que se necesita disponer de inmediato de la fórmula magistral o de situaciones en las que es necesaria la preparación por adelantado para garantizar la exactitud de la dosis o la calidad del medicamento. Las razones meramente económicas no deben poder justificar el recurso a esta posibilidad.

(28) Además, las farmacias se encargan de preparar medicamentos estándar, conocidos como preparados oficinales. Dichos medicamentos se preparan de acuerdo con las directrices establecidas que figuran en las farmacopeas. Los preparados oficinales están concebidos para un uso general y obedecen a recetas normalizadas establecidas por organismos farmacéuticos oficiales. A diferencia de las fórmulas magistrales, no están personalizados para el paciente concreto. En general, dichos preparados deben estar exentos de los requisitos de autorización establecidos en la presente Directiva, aunque quedan sujetos a las regulaciones nacionales.

(29) En casos excepcionales, para garantizar la disponibilidad de medicamentos específicos o de alternativas adecuadas para los pacientes en un Estado miembro, dicho Estado miembro debe tener la posibilidad de eximir temporalmente dichos medicamentos de los requisitos establecidos en la presente Directiva, para atender las necesidades específicas del paciente concreto en dicho Estado miembro. Además, para mitigar la escasez de forma eficaz en un Estado miembro, es importante atender las necesidades de los pacientes a nivel poblacional y permitir la preparación de dichos medicamentos bajo condiciones estrictas. Ningún otro motivo, como los intereses financieros, debe ser una justificación para permitir dichas exenciones, las cuales nunca deben tener por objeto distorsionar la competencia, deben interpretarse de manera restrictiva y solo deben utilizarse para mitigar o resolver una escasez en un Estado miembro o en una situación en la que no haya ningún medicamento autorizado pertinente disponible en el mercado. En cualquier caso, los Estados miembros deben hacer todo lo posible para encontrar alternativas adecuadas con arreglo a lo dispuesto en la presente Directiva y en el Reglamento (UE) 2026/…[+].

[+] DO: insértese en el texto el número del Reglamento que figura en el documento ST 7105/26 [2023/0131(COD)].

(30) Se considera que la mejora del acceso a la información contribuye a sensibilizar a la opinión pública acerca de la evaluación y la autorización de medicamentos. Al evaluar la solicitud de autorización de comercialización del medicamento, la autoridad competente del Estado miembro debe elaborar un informe de evaluación sobre la calidad, la seguridad, la eficacia y la evaluación del riesgo para el medio ambiente, según proceda, del medicamento y especificar los motivos de su dictamen. La autoridad competente del Estado miembro debe poner a disposición pública un resumen del informe de evaluación y un resumen de la evaluación del riesgo para el medio ambiente, previa supresión de cualquier información de carácter comercial confidencial, redactados de manera comprensible para el público. En la medida en que la información de la evaluación del riesgo para el medio ambiente implique información medioambiental en el sentido de la Directiva 2003/4/CE del Parlamento Europeo y del Consejo[8], se debe aplicar lo dispuesto en dicha Directiva.

(31) Las decisiones de conceder una autorización de comercialización deben adoptarse a partir de criterios científicos objetivos sobre la calidad, la seguridad y la eficacia del medicamento de que se trate, excluyendo consideraciones económicas o de otro tipo. No obstante, con carácter excepcional, los Estados miembros deben tener la posibilidad de prohibir la utilización en su territorio de determinados medicamentos.

(32) Los datos y documentos que deben adjuntarse a la solicitud de autorización de comercialización de un medicamento deben demostrar que la eficacia terapéutica del producto supera los riesgos potenciales. La relación beneficio-riesgo de todos los medicamentos se evalúa en el momento de su introducción en el mercado y en cualquier otro momento que la autoridad competente del Estado miembro o la Agencia, según proceda, juzgue oportuno.

---

[8] Directiva 2003/4/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 28 de enero de 2003, relativa al acceso del público a la información medioambiental y por la que se deroga la Directiva 90/313/CEE del Consejo (DO L 41 de 14.2.2003, p. 26, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2003/4/oj).

(33) En el contexto del desarrollo y la autorización de comercialización de medicamentos, es fundamental que se preste especial atención a la composición de los ensayos clínicos, a fin de garantizar la exhaustividad de los datos clínicos y, en su caso, la equidad de género.

(34) Dado que las fuerzas del mercado por sí solas han resultado insuficientes para estimular una investigación adecuada, así como el desarrollo y la autorización de comercialización de medicamentos para la población pediátrica, se debe establecer un sistema de obligaciones, recompensas e incentivos.

(35) Por consiguiente, en el caso de los medicamentos nuevos o cuando se desarrollen indicaciones pediátricas de medicamentos ya autorizados protegidos por patentes o certificados complementarios de protección, es preciso introducir la obligación de presentar, en el momento de cumplimentar las solicitudes de autorización de comercialización o de nuevas indicaciones terapéuticas, nuevas formas farmacéuticas o nuevas vías de administración, bien los resultados de estudios en la población pediátrica de conformidad con un plan de investigación pediátrica aprobado, bien la prueba de que se cuenta con una dispensa o un aplazamiento. No obstante, para evitar exponer a los pacientes, sobre todo a los niños, a ensayos clínicos innecesarios o debido a la naturaleza de los medicamentos, dicha obligación no debe aplicarse en el caso de los medicamentos genéricos o los medicamentos biosimilares y los medicamentos autorizados mediante el procedimiento de uso médico bien establecido, ni tampoco debe aplicarse en el caso de los medicamentos homeopáticos y los medicamentos tradicionales a base de plantas autorizados mediante los procedimientos de registro simplificado previstos en la presente Directiva.

(36) Para garantizar que los datos en los que se basa la autorización de comercialización relativos al uso en niños de un medicamento que se vaya a autorizar con arreglo a la presente Directiva y al Reglamento (UE) 2026/…[+] se hayan elaborado correctamente, las autoridades competentes del Estado miembro deben comprobar el cumplimiento del plan de investigación pediátrica aprobado, con sus correspondientes dispensas y aplazamientos, durante la evaluación científica de las solicitudes válidas de autorización de comercialización.

(37) En el caso de los medicamentos amparados por un certificado complementario de protección con arreglo al Reglamento (CE) n.º 469/2009 del Parlamento Europeo y del Consejo[9], debe concederse una recompensa en forma de prórroga de seis meses de dicho certificado, cuando se cumplan todas las medidas incluidas en el plan de investigación pediátrica aprobado yen la información sobre el producto se incluye información pertinente sobre los resultados de los estudios realizados.

[+] DO: insértese en el texto el número del Reglamento que figura en el documento ST 7105/26 [2023/0131(COD)].

[9] Reglamento (CE) n.º 469/2009 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de mayo de 2009, relativo al certificado complementario de protección para los medicamentos (DO L 152 de 16.6.2009, p. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2009/469/oj).

(38) Determinados datos y documentos que suelen tener que incluirse en la solicitud de autorización de comercialización no deben exigirse si un medicamento es un medicamento genérico o un medicamento biosimilar que está autorizado o ha sido autorizado en la Unión. Tanto los medicamentos genéricos como los biosimilares son importantes para garantizar que más pacientes puedan acceder a medicamentos a precios más asequibles y para crear un mercado interior competitivo. En una declaración conjunta, las autoridades competentes de los Estados miembros confirmaron que la experiencia con medicamentos biosimilares aprobados en los últimos quince años ha demostrado que, en términos de eficacia, seguridad e inmunogenicidad, estos son comparables al medicamento de referencia y, por lo tanto, son intercambiables y pueden utilizarse en lugar del medicamento de referencia (o viceversa) o sustituirse por otro medicamento biosimilar del mismo medicamento de referencia.

(39) La experiencia demuestra que es recomendable especificar con precisión los casos en que, con vistas a la obtención de la autorización de comercialización de un medicamento esencialmente similar a un medicamento autorizado, no sea necesario proporcionar los resultados de las pruebas toxicológicas y farmacológicas o de los estudios clínicos, sin dejar de velar por que no se desfavorezca a las empresas innovadoras. Para estas categorías específicas de medicamentos, un procedimiento abreviado debe permitir a los solicitantes basarse en datos presentados por solicitantes anteriores y, por lo tanto, presentar solo cierta documentación específica.

(40) En el caso de los medicamentos genéricos, solo debe demostrarse la equivalencia del medicamento genérico con el medicamento de referencia. En el caso de los medicamentos biosimilares, solo deben proporcionar a las autoridades competentes de los Estados miembros o a la Agencia, según proceda, los resultados de las pruebas y los estudios de comparabilidad. En el caso de los medicamentos híbridos, es decir, aquellos en que el medicamento no responde a la definición de «medicamento genérico» ni presenta diferencias de concentración, forma farmacéutica, vía de administración o indicaciones terapéuticas respecto a las del medicamento de referencia, los resultados de las pruebas no clínicas o los estudios clínicos pertinentes se deben proporcionar en la medida necesaria para establecer un puente científico con los datos en que se basa la autorización de comercialización del medicamento de referencia. Lo mismo se aplica a los medicamentos biohíbridos, es decir, a los casos en los que el medicamento biológico no responde a la definición de «medicamento biosimilar» o difiere en la concentración, la forma farmacéutica, la vía de administración o las indicaciones terapéuticas respecto al medicamento biológico de referencia. Cuando proceda, el puente científico debe establecer que las propiedades de la sustancia activa del medicamento híbrido o del medicamento biohíbrido no difieren significativamente en lo relativo a la seguridad o la eficacia. En caso de que difieran significativamente con respecto a dichas propiedades, el solicitante de la autorización de comercialización debe presentar una solicitud completa.

(41) La toma de decisiones de regulación sobre el desarrollo, la autorización de comercialización y la supervisión de medicamentos debe poder ir apoyada de un acceso a datos de salud, incluidos los datos de la vida real, es decir, los datos de salud generados fuera de los estudios clínicos, y su análisis, según corresponda. Las autoridades competentes de los Estados miembros o la Agencia, según proceda, deben poder utilizar dichos datos, también a través de la infraestructura interoperable del Espacio Europeo de Datos de Salud. Los datos generados mediante métodos informáticos, como la modelización y simulación por ordenador, la modelización molecular, la modelización mecanicista, el gemelo digital y la inteligencia artificial, según corresponda, también podrían utilizarse para apoyar la toma de decisiones de regulación.

(42) Cualquier estudio que implique el uso de animales y aporte información esencial sobre la calidad, la seguridad y la eficacia de un medicamento debe tener en cuenta los principios de reemplazo, reducción y refinamiento, y aplicarlos de conformidad con la Directiva 2010/63/UE del Parlamento Europeo y del Consejo[10] en lo que se refiere al cuidado y el uso de animales vivos para fines científicos, y debe realizarse únicamente cuando sea necesario y optimizarse a fin de ofrecer los resultados más satisfactorios con el menor número de animales. Los procedimientos de ensayo deben diseñarse para evitar causar dolor, sufrimiento, angustia o daño duradero a los animales y deben seguir las directrices de la Agencia y del Consejo Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos de los Productos Farmacéuticos para Uso Humano. El solicitante de la autorización de comercialización no debe llevar a cabo ensayos con animales cuando se disponga de métodos de ensayo científicamente satisfactorios que no impliquen el uso de animales. Entre ellos pueden figurar modelos *in vitro*, como los sistemas microfisiológicos, incluidos los órganos en chip, los modelos de cultivos celulares (2D y 3D), los organoides y los modelos basados en células madre humanas; las herramientas informáticas o los modelos de extrapolación. Cuando no se disponga de métodos de ensayo científicamente satisfactorios que no impliquen el uso de animales, los solicitantes que realicen ensayos con animales deben velar por que se aplique lo dispuesto en la Directiva 2010/63/UE, incluidos los principios de reemplazo, reducción y refinamiento de los ensayos con animales para fines científicos, en relación con cualquier estudio con animales realizado para fundamentar la solicitud.

---

[10] Directiva 2010/63/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 22 de septiembre de 2010, relativa a la protección de los animales utilizados para fines científicos (DO L 276 de 20.10.2010, p. 33, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2010/63/oj).

(43) Deben establecerse procedimientos para facilitar los ensayos conjuntos con animales, siempre que sea posible, a fin de evitar los ensayos innecesarios con animales vivos de conformidad con la Directiva 2010/63/UE. Los solicitantes de autorizaciones de comercialización y los titulares de dichas autorizaciones deben hacer todo lo posible por reutilizar los resultados de los estudios con animales y por hacer públicos los resultados de estos estudios. En el caso de las solicitudes abreviadas, los solicitantes de autorizaciones de comercialización deben remitirse a los estudios pertinentes realizados para el medicamento de referencia.

(44) Con respecto a los ensayos clínicos, en particular, los realizados fuera de la Unión, sobre medicamentos que vayan a autorizarse en la Unión, en el momento de la evaluación de la solicitud de autorización de comercialización debe verificarse si en la realización de los ensayos se respetaron principios de buenas prácticas clínicas y requisitos éticos equivalentes a los del Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo[11].

[11] Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE (DO L 158 de 27.5.2014, p. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2014/536/oj).

(45) En determinadas circunstancias, existe la posibilidad de conceder autorizaciones de comercialización, sujetas a obligaciones o condiciones específicas, con carácter condicional o en circunstancias excepcionales. La presente Directiva debe permitir que los medicamentos con una autorización de comercialización estándar para nuevas indicaciones terapéuticas se autoricen con carácter condicional o en circunstancias excepcionales, en circunstancias similares. Los medicamentos autorizados con carácter condicional o en circunstancias excepcionales deben cumplir, en principio, los requisitos de una autorización de comercialización estándar, salvo en condiciones o casos excepcionales específicos indicados en la autorización de comercialización condicional o excepcional pertinente, y deben someterse a un examen específico del cumplimiento de las condiciones u obligaciones específicas impuestas. Los motivos de denegación de una autorización de comercialización deben aplicarse *mutatis mutandis* en tales casos.

(46) En casos justificados, incluso cuando se hayan presentado datos exhaustivos sobre seguridad y eficacia, las autoridades competentes de los Estados miembros podrían imponer la realización de estudios posautorización, para mejorar el uso seguro y eficaz del medicamento o permitir una optimización del tratamiento basada en pruebas.

(47) Asimismo, debe ser posible imponer a los titulares de autorizaciones de comercialización la obligación de realizar estudios posautorización de evaluación del riesgo para el medio ambiente, recopilar datos de seguimiento o información sobre el uso o poner en marcha medidas de mitigación de riesgos adecuadas cuando sea necesario seguir investigando o mitigando las preocupaciones detectadas o potenciales sobre los riesgos para el medio ambiente o la salud pública, incluida la resistencia a los antimicrobianos, después de que se haya comercializado el medicamento.

(48) Si las autoridades competentes estiman que hay razones para considerar que un medicamento puede presentar un riesgo potencial grave para la salud pública, debe efectuarse una evaluación científica del medicamento, sujeta a los procedimientos correspondientes, que conduzca a una decisión sobre si mantener, modificar, suspender o revocar la autorización de comercialización. Las autoridades competentes también deben poder actuar cuando no se cumplan las condiciones asociadas a la autorización, incluida la obligación de efectuar estudios posautorización de evaluación del riesgo para el medio ambiente.

(49) A excepción de los medicamentos sujetos al procedimiento centralizado de autorización de comercialización establecido por el Reglamento (UE) 2026/…[+], la autorización de comercialización de un medicamento debe concederla la autoridad competente de un Estado miembro. A fin de evitar cargas administrativas y financieras innecesarias para los solicitantes de autorizaciones de comercialización y las autoridades competentes de los Estados miembros, la evaluación completa y en profundidad de la solicitud de autorización de comercialización de un medicamento solo debe realizarse una vez. Por tanto, conviene establecer procedimientos especiales para el reconocimiento mutuo de las autorizaciones de comercialización nacionales. Además, debe ser posible presentar la misma solicitud de autorización de comercialización mediante el procedimiento descentralizado en paralelo en varios Estados miembros a efectos de una evaluación común bajo la dirección de uno de los Estados miembros afectados.

(50) Por otra parte, deben establecerse normas en el marco de dichos procedimientos de autorización para resolver sin demora indebida las discrepancias entre Estados miembros en un grupo de coordinación de los procedimientos descentralizados y de reconocimiento mutuo (en lo sucesivo, «grupo de coordinación») relativos a medicamentos. En caso de discrepancias entre Estados miembros acerca de la calidad, seguridad o eficacia de un medicamento, debe realizarse una evaluación científica de la cuestión de acuerdo con un criterio de la Unión, que conduzca a una decisión única sobre los puntos objeto de discrepancia, que debe ser vinculante para los Estados miembros afectados. Dicha decisión debe adoptarse siguiendo un procedimiento rápido que garantice una estrecha colaboración entre la Comisión y los Estados miembros.

[+] DO: insértese en el texto el número del Reglamento que figura en el documento ST 7105/26 [2023/0131(COD)].

(51) En casos de discrepancia importante irresoluble, el asunto debe solventarse mediante una decisión de la Comisión. No obstante, el asunto debe poder remitirse al Comité de Medicamentos de Uso Humano para que emita un dictamen científico antes de que la Comisión adopte su decisión mediante un acto de ejecución.

(52) Para proteger mejor la salud pública y evitar la duplicidad innecesaria de esfuerzos mientras se estudian las solicitudes de autorización de comercialización de los medicamentos, los Estados miembros deben redactar de forma sistemática informes de evaluación respecto de todos los medicamentos que hayan autorizado y compartir dichos informes previa solicitud. Además, cualquier Estado miembro debe poder suspender el estudio de una solicitud de autorización de comercialización de un medicamento que esté tramitándose en otro Estado miembro con vistas al reconocimiento de la decisión que adopte este último Estado miembro.

(53) Para garantizar un acceso lo más amplio posible a los medicamentos, un Estado miembro interesado en tener acceso a un medicamento concreto para el que exista una solicitud de autorización de comercialización en el marco del procedimiento descentralizado o del procedimiento de reconocimiento mutuo debe poder decidir participar en el procedimiento y ser así un Estado miembro afectado por ese procedimiento.

(54) Para conseguir una mayor disponibilidad de medicamentos, sobre todo en los mercados de menor tamaño, cuando un solicitante no solicite una autorización de comercialización para un medicamento en el contexto del procedimiento de reconocimiento mutuo en un Estado miembro determinado, dicho Estado miembro debe poder autorizar la introducción en el mercado del medicamento cuando esté justificado por motivos de salud pública.

(55) En cuanto a los medicamentos genéricos cuyo medicamento de referencia haya obtenido una autorización de comercialización mediante el procedimiento centralizado, los solicitantes de una autorización de comercialización deben poder elegir, en ciertas condiciones, uno de los dos procedimientos, a saber el procedimiento nacional o el procedimiento centralizado. Del mismo modo, se debe seguir pudiendo optar por el procedimiento descentralizado o por el de reconocimiento mutuo en el caso de determinados medicamentos, incluso si constituyen innovaciones terapéuticas o aportan un beneficio a la sociedad o a los pacientes. Dado que los medicamentos genéricos representan una parte importante del mercado de medicamentos, debe facilitarse su acceso al mercado de la Unión a la luz de la experiencia adquirida y, por tanto, deben simplificarse aún más los procedimientos para implicar a otros Estados miembros afectados por el procedimiento de autorización de comercialización.

(56) La simplificación de los procedimientos no debe repercutir en las normas de calidad ni en la calidad de la evaluación científica de los medicamentos para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos, por lo que debe mantenerse, en principio, el mismo período de evaluación científica. Sin embargo, la presente Directiva prevé la reducción del período global para el procedimiento de autorización de comercialización de 210 a 180 días.

(57) Los Estados miembros deben garantizar que las autoridades competentes de los Estados miembros dispongan de los recursos financieros adecuados para desempeñar sus tareas con arreglo a la presente Directiva y al Reglamento (UE) 2026/...[+]. Además, los Estados miembros deben garantizar que las autoridades competentes de los Estados miembros asignen recursos adecuados a efectos de su contribución al trabajo de la Agencia, teniendo en cuenta la remuneración basada en los costes que reciben de la Agencia.

[+] DO: insértese en el texto el número del Reglamento que figura en el documento ST 7105/26 [2023/0131(COD)].

(58) Por lo que se refiere al acceso a los medicamentos, los cambios anteriores de la legislación farmacéutica de la Unión han abordado esta cuestión estableciendo una evaluación acelerada de las solicitudes de autorización de comercialización o permitiendo las autorizaciones condicionales de comercialización de medicamentos que atiendan necesidades médicas no cubiertas. Si bien esas medidas aceleraron la autorización de terapias innovadoras y prometedoras en algunos ámbitos, no se han abordado aún determinadas prioridades de salud pública. Además, esos medicamentos no siempre llegan al paciente, y los pacientes de la Unión siguen teniendo distintos niveles de acceso a los medicamentos. El acceso de los pacientes a los medicamentos depende de muchos factores. Los titulares de autorizaciones de comercialización no están obligados a comercializar un medicamento en todos los Estados miembros; pueden decidir no comercializar sus medicamentos en uno o varios Estados miembros o retirarlos de ellos, a menudo por razones comerciales. Las políticas nacionales en materia de fijación de precios y de reembolso, el tamaño de la población, la organización de los sistemas sanitarios y los procedimientos administrativos nacionales son otros factores que influyen en el lanzamiento al mercado y el acceso de los pacientes.

(59) Abordar el acceso desigual de los pacientes a los medicamentos y su asequibilidad se han convertido en prioridades clave de la Estrategia Farmacéutica para Europa, tal como también se ha destacado en las Conclusiones del Consejo de 27 de junio de 2016 sobre el refuerzo del equilibrio de los sistemas farmacéuticos en la Unión Europea y sus Estados miembros[12], y de 15 de junio de 2021 sobre el acceso a los medicamentos y a los productos sanitarios para una UE más fuerte y resiliente[13], y en una Resolución del Parlamento Europeo, de 2 de marzo de 2017, sobre las opciones de la Unión para mejorar el acceso a los medicamentos[14]. Los Estados miembros pidieron mecanismos e incentivos revisados para el desarrollo de medicamentos, que se adaptasen al nivel de las necesidades médicas no cubiertas, garantizando al mismo tiempo la sostenibilidad del sistema sanitario, el acceso de los pacientes y la disponibilidad de medicamentos asequibles en todos los Estados miembros. Supervisar y evaluar el acceso a los medicamentos en la Unión es importante para entender los resultados alcanzados.

(60) El acceso a los medicamentos también incluye la asequibilidad. A este respecto, la legislación farmacéutica de la Unión respeta la competencia de los Estados miembros en materia de fijación de precios y de reembolso. De forma complementaria, aspira a tener un impacto positivo en la asequibilidad y la sostenibilidad de los sistemas sanitarios con medidas que apoyen la competencia que generan los medicamentos genéricos y los medicamentos biosimilares. La competencia que generan los medicamentos genéricos y los medicamentos biosimilares también debería, a su vez, mejorar el acceso de los pacientes a los medicamentos.

---

12 DO C 269 de 23.7.2016, p. 31.
13 DO C 269I de 7.7.2021, p. 3.
14 DO C 263 de 25.7.2018, p. 4.

(61) Para garantizar el diálogo entre todos los agentes del ciclo de vida de los medicamentos, el Comité Farmacéutico debe celebrar debates sobre cuestiones estratégicas relacionadas con la aplicación de las normas relativas al acceso a los medicamentos y a su disponibilidad. La Comisión debe poder invitar a los organismos responsables de la evaluación de las tecnologías sanitarias a que se refiere el Reglamento (UE) 2021/2282 del Parlamento Europeo y del Consejo[15] o a los organismos nacionales responsables de la fijación de precios y de los reembolsos, según proceda, a participar en las deliberaciones del Comité Farmacéutico.

(62) Aunque las decisiones sobre la fijación de precios y los reembolsos son competencia de los Estados miembros, la Estrategia Farmacéutica para Europa anunció acciones para promover la cooperación de los Estados miembros a fin de mejorar la asequibilidad. La Comisión ha transformado el grupo de Autoridades Nacionales Competentes para la Fijación de Precios y el Reembolso y de Organismos Públicos de Asistencia Sanitaria (NCAPR), que ha pasado de ser un foro *ad hoc* a una plataforma de cooperación voluntaria continua con el objetivo de intercambiar información y mejores prácticas sobre las políticas en materia de fijación de precios, pago y contratación para mejorar la asequibilidad y la rentabilidad de los medicamentos y la sostenibilidad del sistema sanitario. La Comisión se ha comprometido a intensificar esta colaboración y a seguir contribuyendo al intercambio de información entre las autoridades nacionales, especialmente por lo que se refiere a la contratación pública en materia de medicamentos, sin dejar de respetar plenamente las competencias de los Estados miembros en este ámbito. La Comisión también debe poder invitar a los miembros de las NCAPR a participar en las deliberaciones del Comité Farmacéutico sobre temas que puedan repercutir en las políticas en materia de fijación de precios o de reembolso, como el incentivo para el lanzamiento al mercado previsto en la presente Directiva.

---

[15] Reglamento (UE) 2021/2282 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de diciembre de 2021, sobre evaluación de las tecnologías sanitarias y por el que se modifica la Directiva 2011/24/UE (DO L 458 de 22.12.2021, p. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2021/2282/oj).

(63) La adquisición conjunta, ya sea dentro de un país o entre países, puede mejorar el acceso a los medicamentos, así como la asequibilidad y la seguridad del suministro de estos, en particular, para los países más pequeños. Los Estados miembros interesados en la adquisición conjunta de medicamentos pueden hacer uso de la Directiva 2014/24/UE del Parlamento Europeo y del Consejo[16], que establece los procedimientos de compra para los compradores públicos, y los Reglamentos (UE) 2022/2371[17] y (UE, Euratom) 2024/2509[18] del Parlamento Europeo y del Consejo. A petición de los Estados miembros, la Comisión puede apoyar a los Estados miembros interesados mediante la facilitación de la coordinación para permitir el acceso de los pacientes de la Unión a los medicamentos, así como el intercambio de información, en particular, en el caso de los medicamentos para enfermedades raras y crónicas.

---

16 Directiva 2014/24/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 26 de febrero de 2014, sobre contratación pública y por la que se deroga la Directiva 2004/18/CE (DO L 94 de 28.3.2014, p. 65, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2014/24/oj).

17 Reglamento (UE) 2022/2371 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 23 de noviembre de 2022, sobre las amenazas transfronterizas graves para la salud y por el que se deroga la Decisión n.º 1082/2013/UE (DO L 314 de 6.12.2022, p. 26, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2022/2371/oj).

18 Reglamento (UE, Euratom) 2024/2509 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 23 de septiembre de 2024, sobre las normas financieras aplicables al presupuesto general de la Unión (DO L, 2024/2509, 26.9.2024, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2024/2509/oj).

(64) Es necesario establecer una definición basada en criterios de «necesidad médica no cubierta» para incentivar el desarrollo de medicamentos en ámbitos terapéuticos insuficientemente atendidos en la actualidad. Para garantizar que el concepto de necesidad médica no cubierta refleje los avances científicos y tecnológicos y los conocimientos actuales sobre enfermedades insuficientemente atendidas, la Agencia debe especificar, en forma de directrices científicas, las condiciones relativas a la mejora clínicamente significativa de la eficacia, o de la seguridad con una eficacia al menos comparable, con respecto a los medicamentos existentes u otros métodos de prevención, diagnóstico o tratamiento autorizados en la Unión. Las directrices deben incluir criterios de valoración de la eficacia clínica, como la supervivencia, los síntomas y la calidad de vida relacionada con la salud, y criterios de valoración de la seguridad clínica, como los efectos secundarios, y proporcionar más detalles técnicos sobre su evaluación. La Agencia debe recabar la contribución de un amplio abanico de autoridades u organismos que intervienen a lo largo del ciclo de vida de los medicamentos en el marco del proceso de consulta establecido en virtud del Reglamento (UE) 2026/…[+]. y también debe tener en cuenta las iniciativas científicas a escala de la Unión o entre Estados miembros relacionadas con el análisis de las necesidades médicas no cubiertas, la carga de enfermedad y el establecimiento de prioridades para la investigación y el desarrollo. La Agencia también debe recabar contribuciones de otras partes interesadas pertinentes, incluidas poblaciones de pacientes pertinentes.

(65) La inclusión de nuevas indicaciones terapéuticas en un medicamento autorizado contribuye a la mejora del acceso de los pacientes a terapias adicionales y, por tanto, debe incentivarse.

(66) Debe apoyarse el reposicionamiento de medicamentos para nuevas indicaciones terapéuticas, ya que puede aportar importantes beneficios para la salud de los pacientes de manera oportuna y asequible.

[+] DO: insértese en el texto el número del Reglamento que figura en el documento ST 7105/26 [2023/0131(COD)].

(67) Por lo que respecta a las solicitudes de autorización de comercialización de medicamentos que contengan una nueva sustancia activa, debe incentivarse la presentación de ensayos clínicos que incluyan como comparador un tratamiento existente basado en pruebas, de acuerdo con un asesoramiento científico proporcionado por la Agencia. Con ello se pretende fomentar la generación de pruebas clínicas comparativas pertinentes y que, en consecuencia, puedan emplearse para apoyar las evaluaciones posteriores de las tecnologías sanitarias y las decisiones sobre la fijación de precios y los reembolsos por parte de los Estados miembros.

(68) Siempre que sea posible, las autoridades competentes de los Estados miembros y la Agencia deben apoyar el diseño de ensayos clínicos comparativos a la hora de proporcionar asesoramiento científico previo a la autorización.

(69) El titular de una autorización de comercialización de medicamentos introducidos en el mercado de un Estado miembro debe garantizar, dentro de los límites de su responsabilidad, el suministro adecuado y continuo de un medicamento durante toda su vida útil, lo que incluye mantener unos niveles de existencias adecuados para los distribuidores mayoristas, las farmacias u otras personas autorizadas a suministrar medicamentos, de modo que se cubran las necesidades de los pacientes en dicho Estado miembro. Los Estados miembros pueden especificar en su legislación nacional la obligación de que los titulares de una autorización de comercialización garanticen un suministro adecuado de medicamentos a los distribuidores mayoristas para garantizar que se cubran las necesidades de los pacientes en los Estados miembros.

(70) El acceso a los medicamentos en todos los Estados miembros y la garantía de un suministro de medicamentos oportuno, estable, fiable y de alta calidad son objetivos esenciales para lograr un elevado nivel general de protección de la salud humana en los Estados miembros, contribuyendo así a la protección de la salud y la vida humanas en la Unión. La responsabilidad de garantizar un suministro de medicamentos oportuno, adecuado y continuo, de modo que se cubran las necesidades de los pacientes en un Estado miembro, recae principalmente en el titular de una autorización de comercialización. En principio, cuando se concede una autorización de comercialización, el titular de dicha autorización introduce el medicamento en el mercado por iniciativa propia. Sin embargo, la práctica demuestra que, en algunos Estados miembros, la introducción en el mercado de medicamentos autorizados no se produce, se retrasa o se produce en cantidades que no se corresponden con las necesidades de esos Estados miembros. Por consiguiente, por motivos de protección de la salud pública y teniendo en debida consideración el principio de proporcionalidad y de conformidad con el Derecho de la Unión, en particular, en lo que respecta a la libre circulación de mercancías y a la competencia, los Estados miembros deben poder exigir al titular de una autorización de comercialización que tome medidas específicas con vistas a cumplir sus obligaciones de suministro y lanzamiento al mercado con arreglo a la presente Directiva y al Reglamento (UE) 2026/…[+]. A tal fin, los Estados miembros deben poder solicitar al titular de la autorización de comercialización que adopte una o varias de las siguientes medidas: presentar una solicitud válida de fijación de precios y de reembolso, participar en cualquier procedimiento nacional o de la Unión de contratación o establecer y ejecutar un plan de implantación que sea aceptable para el Estado miembro en cuestión. La ejecución del plan de implantación debe garantizar un suministro suficiente y continuo para satisfacer las necesidades de los pacientes en el Estado miembro en cuestión.

[+] DO: insértese en el texto el número del Reglamento que figura en el documento ST 7105/26 [2023/0131(COD)].

(71) Un plan de implantación tiene por objeto garantizar un suministro predecible y continuo de medicamentos en un Estado miembro determinado. Responde a la necesidad de que exista una planificación coordinada entre el titular de una autorización de comercialización y las autoridades competentes de los Estados miembros. Permitiría a las autoridades nacionales anticipar la disponibilidad y planificar medidas de salud pública, y a las empresas planificar la fabricación y la distribución. A petición de un Estado miembro, el titular de una autorización de comercialización debe preparar un proyecto de plan de implantación en el que se especifiquen las cantidades y el calendario de suministro del medicamento durante un período de tiempo determinado, teniendo en cuenta las necesidades de suministro declaradas por el Estado miembro y otras consideraciones objetivas, como la capacidad de fabricación o distribución. Sobre la base del proyecto de plan de implantación presentado por el titular de una autorización de comercialización, el Estado miembro de que se trate y el titular de una autorización de comercialización deben debatir el plan, que requerirá el acuerdo final del Estado miembro de que se trate. Posteriormente, tanto el Estado miembro como el titular de una autorización de comercialización pueden exigir una actualización del plan de implantación para reflejar cualquier cambio importante, como la evolución de la demanda o cambios en la capacidad de fabricación o distribución. Para el desarrollo, acuerdo, adaptación y ejecución efectiva del plan de implantación, el titular de una autorización de comercialización y el Estado miembro deben estar obligados a cooperar plenamente y a proporcionar información oportuna y exacta.

(72) Los titulares de autorizaciones de comercialización y los Estados miembros deben hacer todo lo posible por lograr un suministro de mutuo acuerdo de medicamentos acorde con las necesidades del Estado miembro de que se trate, sin retrasar indebidamente el ejercicio por la otra parte de sus derechos en virtud de la presente Directiva ni obstaculizar indebidamente el ejercicio de dichos derechos..

(73) La asistencia sanitaria transfronteriza, también en virtud de la Directiva 2011/24/UE, es una vía adicional para que los pacientes accedan a un tratamiento que, de otro modo, podría no estar a su disposición, especialmente en los casos en los que el medicamento no pueda administrarse al paciente en su Estado miembro de origen.

(74) La posibilidad de utilizar licencias obligatorias en situaciones de emergencia nacional o en otras circunstancias de extrema urgencia se establece de manera expresa en el Acuerdo sobre los Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio («Acuerdo ADPIC»)[19]. Cuando una autoridad competente de la Unión haya concedido una licencia obligatoria de conformidad con el Reglamento (UE) 2025/2645 del Parlamento Europeo y del Consejo[20] o con arreglo a marcos de concesión de licencias obligatorias, la protección normativa de datos o la protección normativa comercial, si siguen en vigor, pueden entorpecer el uso efectivo de la licencia obligatoria, ya que impiden la autorización de medicamentos genéricos y, por tanto, el acceso a los medicamentos necesarios para hacer frente a la crisis. Por este motivo, la protección normativa de datos y la protección normativa comercial deben suspenderse cuando se haya expedido una licencia obligatoria. Esta suspensión de la protección normativa de datos y de la protección normativa comercial solo debe permitirse en relación con la licencia obligatoria concedida y su beneficiario. La suspensión debe cumplir el objetivo, el alcance territorial, la duración y el objeto de la licencia obligatoria concedida.

---

19 DO L 336 de 23.12.1994, p. 214.

20 Reglamento (UE) 2025/2645 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 2025, sobre la concesión de licencias obligatorias para la gestión de crisis y por el que se modifica el Reglamento (CE) n.º 816/2006 (DO L, 2025/2645, 30.12.2025, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2025/2645/oj).

(75) La suspensión de la protección normativa de datos y de la protección normativa comercial debe concederse únicamente durante el período de vigencia de la licencia obligatoria en los Estados miembros en los que se haya concedido la licencia obligatoria. Una «suspensión» de la protección normativa de los datos y de la protección normativa comercial significa que la protección normativa de los datos y la protección normativa comercial no surten efecto alguno en relación con el licenciatario concreto de la licencia obligatoria mientras dicha licencia esté en vigor. Cuando finalice la licencia obligatoria, la protección normativa de los datos y la protección normativa comercial deben volver a tener efecto. Sin embargo, el cómputo del período de licencia obligatoria no queda interrumpido y, por tanto, la suspensión no debe dar lugar a una ampliación de la duración original de la protección normativa.

(76) En la actualidad, los solicitantes de autorizaciones de comercialización de medicamentos genéricos, biosimilares, híbridos y biohíbridos pueden realizar estudios, ensayos y actividades para cumplir los subsiguientes requisitos prácticos necesarios para obtener las aprobaciones que exija la normativa para dichos medicamentos durante el período de protección de la patente o del certificado complementario de protección del medicamento de referencia, sin que ello se considere una violación de la patente o del certificado complementario de protección. Sin embargo, la aplicación de esta excepción limitada está fragmentada en toda la Unión y se considera necesario, para facilitar la entrada en el mercado de medicamentos genéricos, biosimilares, híbridos y biohíbridos, aclarar el ámbito de aplicación de esta excepción a fin de garantizar su aplicación armonizada en todos los Estados miembros, tanto en términos de los beneficiarios como de las actividades incluidas. La excepción tiene que limitarse a la realización de los estudios, ensayos y otras actividades necesarios para obtener una autorización de comercialización, a la realización de evaluaciones de las tecnologías sanitarias y a la obtención de la aprobaciones en materia de fijación de precios y de reembolso, así como a la presentación de una solicitud para licitaciones de contratación, en la medida en que la presentación de una solicitud para licitaciones de contratación no implique la venta o la oferta para la venta del medicamento de que se trate durante el período de protección, aunque dichas actividades puedan necesitar cantidades importantes de producción de ensayo para demostrar la fiabilidad de la fabricación. Durante el período de protección de la patente o del certificado complementario de protección del medicamento de referencia, no se puede realizar ningún uso comercial de los medicamentos finales obtenidos a efectos del proceso de aprobación exigida por la normativa.

(77) La excepción debe permitir, entre otras actividades, realizar estudios que respalden las aprobaciones en materia de fijación de precios y de reembolso, así como la fabricación o adquisición de sustancias activas protegidas por patentes con el fin de solicitar autorizaciones de comercialización durante el período de protección de la patente o del certificado complementario de protección del medicamento de referencia, de manera que se contribuya a que los medicamentos genéricos y biosimilares entren en el mercado el primer día después de que haya expirado el período de protección de la patente o del certificado complementario de protección, y se tenga acceso oportuno a dichos medicamentos.

(78) Las autoridades competentes deben denegar la validación de una solicitud de autorización de comercialización relativa a los datos de un medicamento de referencia basándose únicamente en los motivos establecidos en la presente Directiva. Lo mismo se aplica a cualquier decisión de conceder, modificar, suspender, restringir o revocar una autorización de comercialización. Las autoridades competentes no pueden basar su decisión en ningún otro motivo. En particular, tal decisión no debe basarse en el estado de la patente o del certificado complementario de protección del medicamento de referencia. De dichas normas también se desprende que la protección de los derechos de propiedad intelectual e industrial no constituye un motivo válido para denegar, revocar o suspender decisiones relacionadas con las aprobaciones en materia de fijación de precios y reembolso, los procedimientos de evaluación de tecnologías sanitarias o, cuando proceda, las solicitudes para licitaciones de contratación. Los Estados miembros siguen teniendo libertad para introducir normas que garanticen que el suministro de un medicamento esté disponible en su mercado tras la expiración del período de protección de la patente o del certificado complementario de protección.

(79) El principio de «Una sola salud» es necesario para hacer frente a la resistencia a los antimicrobianos, una de las amenazas actuales más importantes para la salud. Se requieren altos niveles de cooperación entre sectores y a escala mundial. La presente Directiva pone en marcha una acción coordinada para garantizar la prevención y la minimización de los riesgos para el medio ambiente a lo largo de toda la cadena de suministro y el uso y la eliminación de los antimicrobianos, para generar concienciación entre los pacientes, consumidores y profesionales sanitarios, y promover un uso prudente y responsable de los antimicrobianos.

(80) A fin de encarar el reto de la resistencia a los antimicrobianos, cuando un envase de antimicrobianos esté destinado a la dispensación directa al paciente, los antimicrobianos deben envasarse en cantidades adecuadas para el ciclo terapéutico adecuado para dicho medicamento y las normas nacionales sobre antimicrobianos sujetos a prescripción médica deben garantizar que se dispensen de forma que se corresponda con las cantidades descritas en la prescripción médica.

(81) La comunicación de información a los profesionales sanitarios y a los pacientes sobre el uso, el almacenamiento y la eliminación adecuados de antimicrobianos es una responsabilidad conjunta de los titulares de autorizaciones de comercialización y de los Estados miembros. Los Estados miembros deben garantizar que exista un sistema de recogida y gestión adecuado para todos los medicamentos no utilizados o caducados.

(82) Los farmacéuticos y otros profesionales sanitarios deben desempeñar un papel en la gestión de los antimicrobianos, incluido el asesoramiento sobre el uso prudente de antibióticos y otros antimicrobianos, y en su correcta eliminación.

(83) Aunque la presente Directiva restringe el uso de antimicrobianos al establecer categorías de antimicrobianos sujetos a prescripción médica, debido a la creciente resistencia a los antimicrobianos en la Unión, las autoridades competentes de los Estados miembros deben considerar otras medidas como, por ejemplo, la ampliación del régimen de prescripción de los antimicrobianos, iniciativas para un uso prudente de los antimicrobianos en los hospitales, teniendo en cuenta que el uso combinado de varias sustancias activas antimicrobianas puede representar un especial riesgo, una formación suficiente de los profesionales sanitarios sobre la gestión en relación con el uso de antimicrobianos y el uso obligatorio de pruebas diagnósticas antes de prescribirlos. Las autoridades competentes de los Estados miembros deben considerar estas medidas adicionales en función del nivel de resistencia a los antimicrobianos que exista en su territorio y de las necesidades de los pacientes. Por lo que se refiere a los antimicrobianos de uso tópico, los Estados miembros deben tener la posibilidad de renunciar al régimen obligatorio de «sujeto a prescripción médica», en particular teniendo en cuenta la dosis única máxima, la dosis diaria máxima, la concentración, la forma farmacéutica y determinados tipos de envases.

(84) La contaminación de aguas y suelos con residuos farmacéuticos es un problema medioambiental emergente, y existen pruebas científicas de que la presencia de esas sustancias en el medio ambiente derivada de su fabricación, uso y eliminación supone un riesgo para el medio ambiente y la salud pública. La evaluación de la legislación ha mostrado que es necesario reforzar las medidas existentes para reducir el impacto del ciclo de vida de los medicamentos en el medio ambiente y la salud pública. Las medidas previstas en la presente Directiva complementan la legislación medioambiental principal, en particular, la Directiva 91/271/CEE del Consejo[21], así como las Directivas 2000/60/CE[22], 2006/118/CE[23], 2008/98/CE[24], 2008/105/CE[25], 2010/75/UE[26] y 2020/2184[27] del Parlamento Europeo y del Consejo.

---

21 Directiva 91/271/CEE del Consejo, de 21 de mayo de 1991, sobre el tratamiento de las aguas residuales urbanas (DO L 135 de 30.5.1991, p. 40, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/1991/271/oj).

22 Directiva 2000/60/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 23 de octubre de 2000, por la que se establece un marco comunitario de actuación en el ámbito de la política de aguas (DO L 327 de 22.12.2000, p. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2000/60/oj).

23 Directiva 2006/118/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de diciembre de 2006, relativa a la protección de las aguas subterráneas contra la contaminación y el deterioro (DO L 372 de 27.12.2006, p. 19, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2006/118/oj).

24 Directiva 2008/98/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 19 de noviembre de 2008, sobre los residuos y por la que se derogan determinadas Directivas (DO L 312 de 22.11.2008, p. 3, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2008/98/oj).

25 Directiva 2008/105/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 2008, relativa a las normas de calidad ambiental en el ámbito de la política de aguas, por la que se modifican y derogan ulteriormente las Directivas 82/176/CEE, 83/513/CEE, 84/156/CEE, 84/491/CEE y 86/280/CEE del Consejo, y por la que se modifica la Directiva 2000/60/CE (DO L 348 de 24.12.2008, p. 84, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2008/105/oj).

26 Directiva 2010/75/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 24 de noviembre de 2010, sobre emisiones industriales y emisiones derivadas de la cría de ganado (prevención y control integrados de la contaminación) (DO L 334 de 17.12.2010, p. 17, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2010/75/oj).

27 Directiva (UE) 2020/2184 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 2020, relativa a la calidad de las aguas destinadas al consumo humano (DO L 435 de 23.12.2020, p. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2020/2184/oj).

(85) Las solicitudes de autorización de comercialización de medicamentos en la Unión deben incluir una evaluación del riesgo para el medio ambiente y medidas de mitigación de riesgos. No obstante, cuando los solicitantes de autorizaciones de comercialización de medicamentos genéricos y biosimilares elaboren sus evaluaciones del riesgo para el medio ambiente deben poder hacer referencia a los estudios de evaluación del riesgo para el medio ambiente realizados para el medicamento de referencia o a los estudios de evaluación del riesgo para el medio ambiente realizados para cualquier otro medicamento que contenga las mismas sustancias activas. Lo mismo se aplica a los medicamentos híbridos y medicamentos biohíbridos y a los medicamentos de asociación en dosis fija. Si los solicitantes no presentan una evaluación del riesgo para el medio ambiente completa o suficientemente fundamentada o si no proponen medidas de mitigación de riesgos para abordar suficientemente los riesgos detectados en dicha evaluación, debe denegarse la autorización de comercialización. La evaluación del riesgo para el medio ambiente debe actualizarse cuando se disponga de nuevos datos o conocimientos sobre los riesgos pertinentes.

(86) Los solicitantes de autorizaciones de comercialización deben tener en cuenta los procedimientos de evaluación del riesgo con arreglo a otros marcos jurídicos de la Unión que puedan aplicarse a las sustancias químicas en función de su uso. Además de la presente Directiva, existen otros cuatro marcos jurídicos principales: i) el Reglamento (CE) n.º 1907/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo[28] [productos químicos industriales (REACH)]; ii) el Reglamento (UE) n.º 528/2012 del Parlamento Europeo y del Consejo[29] (biocidas); iii) el Reglamento (CE) n.º 1107/2009 del Parlamento Europeo y del Consejo[30] (plaguicidas); y iv) el Reglamento (UE) 2019/6 del Parlamento Europeo y del Consejo[31] (medicamentos veterinarios). En su Comunicación sobre el Pacto Verde Europeo de 11 de diciembre de 2019, la Comisión propuso el enfoque «una evaluación por sustancia» para las sustancias químicas, con el fin de aumentar la eficiencia del sistema de registro y reducir los costes y los ensayos innecesarios con animales.

---

28 Reglamento (CE) n.º 1907/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 18 de diciembre de 2006, relativo al registro, la evaluación, la autorización y la restricción de las sustancias y mezclas químicas (REACH), por el que se crea la Agencia Europea de Sustancias y Mezclas Químicas, se modifica la Directiva 1999/45/CE y se derogan el Reglamento (CEE) n.º 793/93 del Consejo y el Reglamento (CE) n.º 1488/94 de la Comisión, así como la Directiva 76/769/CEE del Consejo y las Directivas 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE y 2000/21/CE de la Comisión (DO L 396 de 30.12.2006, p. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2006/1907/oj).

29 Reglamento (UE) n.º 528/2012 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 22 de mayo de 2012, relativo a la comercialización y el uso de los biocidas (DO L 167 de 27.6.2012, p. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2012/528/oj).

30 Reglamento (CE) n.º 1107/2009 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 21 de octubre de 2009, relativo a la comercialización de productos fitosanitarios y por el que se derogan las Directivas 79/117/CEE y 91/414/CEE del Consejo (DO L 309 de 24.11.2009, p. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2009/1107/oj).

31 Reglamento (UE) 2019/6 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 11 de diciembre de 2018, sobre medicamentos veterinarios y por el que se deroga la Directiva 2001/82/CE (DO L 4 de 7.1.2019, p. 43, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2019/6/oj).

(87) Las emisiones y los vertidos de antimicrobianos al medio ambiente procedentes de las plantas de fabricación pueden provocar resistencia a los antimicrobianos, lo que constituye una preocupación mundial independientemente de dónde se produzcan las emisiones y vertidos. Por lo tanto, el ámbito de la evaluación del riesgo para el medio ambiente debe ampliarse para cubrir el riesgo de selección de la resistencia a los antimicrobianos durante todo el ciclo de vida de los antimicrobianos, incluida la fabricación. A fin de especificar la información técnica para efectuar la evaluación del riesgo para el medio ambiente, la Agencia debe publicar directrices sobre cómo medir la resistencia a los antimicrobianos distinta de la resistencia a los antibióticos.

(88) La presente Directiva también debe incluir disposiciones para un enfoque basado en el riesgo en relación con las obligaciones en materia de evaluación del riesgo para el medio ambiente que incumben a quienes eran titulares de autorizaciones de comercialización antes de octubre de 2005 y la creación de un sistema de monografías sobre la evaluación del riesgo para el medio ambiente para las sustancias activas. Este sistema de monografías sobre la evaluación del riesgo para el medio ambiente debe estar a disposición de los solicitantes cuando efectúen una evaluación para una nueva solicitud de autorización de comercialización.

(89) En el caso de los medicamentos autorizados antes de octubre de 2005, que no hayan sido objeto de una evaluación del riesgo para el medio ambiente, deben introducirse disposiciones específicas para establecer un programa de priorización basado en el riesgo para la presentación o actualización de la evaluación del riesgo para el medio ambiente por parte de los titulares de autorizaciones de comercialización. En el caso de los medicamentos genéricos, biosimilares, híbridos y biohíbridos y de los medicamentos de asociación en dosis fija cuyo medicamento de referencia se hubiera autorizado antes del 30 de octubre de 2005 y esté incluido en ese programa, la evaluación del riesgo para el medio ambiente podría presentarse después de que la Agencia haya hecho público el resultado de la evaluación del riesgo para el medio ambiente del medicamento de referencia correspondiente, salvo que los titulares de la autorización de comercialización afectados hayan participado en un estudio conjunto de evaluación del riesgo para el medio ambiente para la sustancia activa de que se trate. Lo mismo debe aplicarse a las nuevas solicitudes de autorización de comercialización de dichos medicamentos genéricos, biosimilares, híbridos y biohíbridos y de los medicamentos de asociación en dosis fija cuyo medicamento de referencia se hubiera autorizado antes del 30 de octubre de 2005 y esté incluido en ese programa.

(90) Irlanda del Norte ha dependido tradicionalmente del suministro de medicamentos desde el Reino Unido o a través de otras partes del Reino Unido distintas de Irlanda del Norte. A raíz de la retirada del Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte de la Unión Europea y de la Comunidad Europea de la Energía Atómica, para evitar la escasez de medicamentos y, en última instancia, garantizar un nivel elevado de protección de la salud pública se han establecido disposiciones específicas. La presente Directiva sustituye a la Directiva 2001/83/CE que figura en el anexo 2, punto 20, del Protocolo sobre Irlanda/Irlanda del Norte (en lo sucesivo, «Marco de Windsor») y serían aplicables, por tanto, al Reino Unido y en él en lo que respecta a Irlanda del Norte, de conformidad con el artículo 5, apartado 4, del Marco de Windsor, en relación con su artículo 13, apartado 3. Para garantizar que las disposiciones específicas que ya se han establecido sigan siendo eficaces, procede disponer, por tanto, que determinadas disposiciones de la presente Directiva no sean aplicables al Reino Unido ni en él en lo que respecta a Irlanda del Norte. Deben delegarse en la Comisión los poderes para adoptar actos con arreglo al artículo 290 del Tratado de Funcionamiento de la Unión Europea, a fin de modificar o completar determinadas normas cuya aplicación debe suspenderse cuando la Comisión constate que el nivel de protección de la salud pública garantizado por el Reino Unido ya no equivale sustancialmente al que se garantiza en la Unión, o cuando la Comisión carezca de información suficiente para poder determinar si el Reino Unido garantiza un nivel de protección sustancialmente equivalente y dicha situación no se subsane en el plazo establecido. Reviste especial importancia que la Comisión lleve a cabo las consultas oportunas durante la fase preparatoria, en particular con expertos, y que esas consultas se realicen de conformidad con los principios establecidos en el Acuerdo interinstitucional de 13 de abril de 2016 sobre la mejora de la legislación[32]. En particular, a fin de garantizar una participación equitativa en la preparación de los actos delegados, el Parlamento Europeo y el Consejo reciben toda la documentación al mismo tiempo que los expertos de los Estados miembros, y sus expertos tienen acceso sistemáticamente a las reuniones de los grupos de expertos de la Comisión que se ocupen de la preparación de actos delegados.

[32] DO L 123 de 12.5.2016, p.1, ELI: http://data.europa.eu/eli/agree_interinstit/2016/512/oj.

(91) Para garantizar que todos los niños de la Unión tengan acceso a medicamentos específicamente autorizados para uso pediátrico, cuando un plan de investigación pediátrica aprobado haya conducido a la autorización de una indicación pediátrica de un medicamento ya comercializado para otras indicaciones terapéuticas, el titular de la autorización de comercialización debe estar obligado a introducir el medicamento en los mismos mercados en un plazo de dos años a partir de la fecha en que el medicamento se autorice para dicha indicación pediátrica..

(92) En interés de la salud pública, es necesario garantizar la disponibilidad permanente de medicamentos seguros y eficaces autorizados para indicaciones pediátricas. Por lo tanto, cuando el titular de una autorización de comercialización tenga la intención de retirar del mercado un medicamento de este tipo, deben existir medidas para que la población pediátrica pueda seguir teniendo acceso al medicamento de que se trate. Para contribuir a lograrlo, debe informarse a las autoridades competentes de los Estados miembros o a la Agencia, según proceda, con antelación suficiente de cualquier intención de retirada, y esta lo hará público.

(93) A fin de evitar cargas administrativas y financieras innecesarias tanto para los titulares de las autorizaciones de comercialización como para las autoridades competentes de los Estados miembros o para la Agencia, según proceda, deben introducirse determinadas medidas de racionalización, en consonancia con el principio de «digital por defecto». Deben introducirse solicitudes electrónicas de autorizaciones de comercialización y de modificaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización.

(94) Como norma general, no deben elaborarse ni presentarse planes de gestión de riesgos para medicamentos genéricos y medicamentos biosimilares, teniendo en cuenta que el medicamento de referencia dispone de un plan de este tipo, excepto en casos específicos en los que deba proporcionarse un plan de gestión de riesgos. Además, los planes de gestión de riesgos para medicamentos híbridos y medicamentos biohíbridos deben limitarse a las diferencias entre dichos medicamentos y el medicamento de referencia, como se indica en la solicitud de autorización de comercialización, siempre que no existan medidas adicionales de minimización de riesgos para el medicamento de referencia y que la autorización de comercialización del medicamento de referencia no se haya retirado antes de presentar la solicitud.

(95) Por regla general, las autorizaciones de comercialización deben concederse por tiempo indefinido. Si, excepcionalmente, se ha concedido una autorización de comercialización nacional por tiempo limitado, el titular de dicha autorización de comercialización debe poder presentar una solicitud para renovarla. Las decisiones de renovación solo deben poder basarse en una nueva evaluación de la relación beneficio-riesgo del medicamento.

(96) En caso de riesgo para la salud pública, el titular de la autorización de comercialización o las autoridades competentes de los Estados miembros o la Comisión deben poder imponer restricciones urgentes de seguridad o eficacia por iniciativa propia. En tal caso, cuando se inicie el procedimiento de remisión en interés de la Unión, debe evitarse cualquier duplicación de las evaluaciones.

(97) Para atender las necesidades de los pacientes, un número cada vez mayor de medicamentos innovadores se derivan o se combinan con otros medicamentos que pueden fabricarse o someterse a ensayo y regularse en virtud de más de un marco jurídico de la Unión. Del mismo modo, las mismas plantas reciben cada vez más supervisiones de las autoridades establecidas en virtud de diferentes marcos jurídicos de la Unión. Para garantizar una producción y una supervisión seguras y eficientes de dichos medicamentos y un suministro adecuado a los pacientes, es importante garantizar la coherencia entre dichos marcos. La coherencia y una armonización adecuada solo pueden garantizarse mediante una cooperación apropiada en el desarrollo de las prácticas y los principios aplicados en virtud de los distintos marcos jurídicos de la Unión. Por consiguiente, debe incluirse una cooperación apropiada en varias disposiciones de la presente Directiva, como las relativas al asesoramiento en materia de clasificación, la supervisión o la elaboración de directrices.

(98) En el caso de los productos que combinan un medicamento y un producto sanitario, incluido un producto sanitario para diagnóstico *in vitro*, debe especificarse la aplicabilidad de los dos marcos reguladores, a saber, el Reglamento (UE) 2017/745[33] o el (UE) 2017/746[34] del Parlamento Europeo y del Consejo, y debe garantizarse la interacción adecuada entre la presente Directiva y los otros dos marcos reguladores aplicables. Lo mismo debe aplicarse a las combinaciones de medicamentos con productos que no sean productos sanitarios.

---

[33] Reglamento (UE) 2017/745 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 5 de abril de 2017, sobre los productos sanitarios, por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE, el Reglamento (CE) n.º 178/2002 y el Reglamento (CE) n.º 1223/2009 y se derogan las Directivas 90/385/CEE y 93/42/CEE del Consejo (DO L 117 de 5.5.2017, p. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2017/745/oj).

[34] Reglamento (UE) 2017/746 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 5 de abril de 2017, sobre los productos sanitarios para diagnóstico in vitro y por el que se derogan la Directiva 98/79/CE y la Decisión 2010/227/UE de la Comisión (DO L 117 de 5.5.2017, p. 176, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2017/746/oj).

(99) Para garantizar que las autoridades competentes dispongan de toda la información necesaria para su evaluación en el caso de combinaciones integradas de un medicamento con un producto sanitario o de combinaciones de un medicamento con un producto que no sea un producto sanitario, el solicitante de la autorización de comercialización debe presentar datos que demuestren el uso seguro y eficaz de la combinación integrada del medicamento con el producto sanitario o de la combinación de un medicamento con el otro producto. La autoridad competente debe evaluar la relación beneficio-riesgo de la combinación integrada del medicamento con el producto sanitario o la combinación del medicamento con el producto que no sea un producto sanitario, teniendo en cuenta la idoneidad del uso del medicamento junto con el producto sanitario o con el otro producto.

(100) Para garantizar que las autoridades competentes de los Estados miembros o la Agencia, según proceda, dispongan de toda la información necesaria para efectuar la evaluación de los medicamentos de uso exclusivo con un producto sanitario o con un producto sanitario para diagnóstico *in vitro*, es decir, medicamentos presentados en un envase con un producto sanitario o con un producto sanitario para diagnóstico *in vitro,* o que vayan a utilizarse con un producto sanitario o con un producto sanitario para diagnóstico *in vitro* mencionado en el resumen de las características del producto, el solicitante de la autorización de comercialización debe presentar datos que demuestren el uso seguro y eficaz del medicamento teniendo en cuenta su uso con el producto sanitario o el producto sanitario para diagnóstico *in vitro*. Las autoridades competentes de los Estados miembros o la Agencia, según proceda, deben evaluar la relación beneficio-riesgo del medicamento, teniendo también en cuenta el uso del medicamento con el producto sanitario o con el producto sanitario para diagnóstico *in vitro*.

(101) La presente Directiva también aclara que un producto sanitario que forme parte de una combinación integrada de un medicamento con un producto sanitario o con un producto sanitario para diagnóstico *in vitro* debe cumplir los requisitos generales de seguridad y funcionamiento establecidos en el anexo I del Reglamento (UE) 2017/745. Un medicamento de uso exclusivo con un producto sanitario o con un producto sanitario para diagnóstico *in vitro* ha de cumplir todos los requisitos establecidos en los Reglamentos (UE) 2017/745 o (UE) 2017/746, según proceda. Si la acción de un medicamento de uso exclusivo con un producto sanitario o con un producto sanitario para diagnóstico *in vitro* no es accesoria a la del producto sanitario o a del producto sanitario para diagnóstico *in vitro,* el medicamento debe cumplir los requisitos de la presente Directiva y del Reglamento (UE) 2026/…[+], teniendo en cuenta su uso con el producto sanitario o con el producto sanitario para diagnóstico *in vitro*, sin perjuicio de los requisitos específicos de los Reglamentos (UE) 2017/745 o (UE) 2017/746, según proceda.

[+] DO: insértese en el texto el número del Reglamento que figura en el documento ST 7105/26 [2023/0131(COD)].

(102) En el caso de las combinaciones integradas de un medicamento con un producto sanitario, medicamentos de uso exclusivo con productos sanitarios o con un producto sanitario para diagnóstico *in vitro,* y combinaciones de un medicamento con un producto que no sea un producto sanitario, las autoridades competentes de los Estados miembros o la Agencia, según proceda, también deben poder pedir al solicitante de la autorización de comercialización que transmita toda la información adicional necesaria, y el solicitante de la autorización de comercialización debe estar obligado a presentar la información solicitada. En el caso de los medicamentos de uso exclusivo con un producto sanitario o con un producto sanitario para diagnóstico *in vitro,* cuyo uso no sea accesorio al del producto sanitario o al del producto sanitario para diagnóstico *in vitro*, el solicitante de la autorización de comercialización debe presentar también, a petición de las autoridades competentes de los Estados miembros o de la Agencia, según proceda, cualquier información adicional relacionada con el producto sanitario o con el producto sanitario para diagnóstico *in vitro*, teniendo en cuenta su uso con el medicamento y que sea pertinente para el seguimiento posterior a la autorización del medicamento, sin perjuicio de los requisitos específicos del Reglamento (UE) 2026/...[+].

(103) En el caso de las combinaciones integradas de un medicamento con un producto sanitario y de las combinaciones de un medicamento con un producto que no sea un producto sanitario, el titular de la autorización de comercialización también debe asumir la responsabilidad general de todos los productos en términos de conformidad del medicamento con los requisitos de la presente Directiva y del Reglamento (UE) 2026/...[+] y debe garantizar la coordinación del flujo de información entre los sectores a lo largo del procedimiento de evaluación y del ciclo de vida del medicamento.

[+] DO: insértese en el texto el número del Reglamento que figura en el documento ST 7105/26 [2023/0131(COD)].

(104) Con el fin de garantizar la calidad, la seguridad y la eficacia de los medicamentos en todas las fases de fabricación y distribución, el titular de la autorización de comercialización debe ser responsable, cuando sea necesario, de rastrear una sustancia activa, excipiente o cualquier otra sustancia que se haya utilizado en la fabricación de un medicamento y que esté destinada a formar parte de este o que se espere que esté presente en este, por ejemplo, impurezas, productos de degradación o contaminantes.

(105) En interés de la salud pública, los titulares de autorizaciones de comercialización deben estar en disposición de garantizar la trazabilidad de cualquier sustancia utilizada, destinada a estar presente en un medicamento o con probabilidad de estarlo en todas las fases de fabricación y distribución, y deben poder identificar a cualquier persona física o jurídica que haya suministrado dichas sustancias. Por consiguiente, deben establecerse procedimientos y sistemas para proporcionar dicha información cuando sea necesaria para garantizar la calidad, la seguridad o la eficacia de los medicamentos.

(106) Se reconoce que el desarrollo de los productos farmacéuticos es un ámbito en el que la ciencia y la tecnología no dejan de avanzar. En las últimas décadas han surgido nuevas categorías de medicamentos, tales como los medicamentos biológicos, los medicamentos biosimilares, los medicamentos de terapia avanzada y, en el futuro, las fagoterapias. En algunos casos, estas categorías de productos necesitan disposiciones adaptadas para tener plenamente en cuenta sus características específicas. Por esta razón, un marco jurídico con visión de futuro debe incluir disposiciones que permitan dichos marcos adaptados sometidos a criterios estrictos y en virtud de una habilitación de la Comisión guiada por las aportaciones científicas de la Agencia.

(107) Las adaptaciones necesarias para determinados medicamentos o categorías de medicamentos pueden implicar requisitos específicos y adaptaciones técnicas específicas de los requisitos con respecto a los medicamentos estándar. En particular, podrían incluir cambios en los requisitos de los expedientes de dichos medicamentos, la forma en que los solicitantes demuestran su calidad, seguridad y eficacia o controles de fabricación adaptados y requisitos relativos a las prácticas correctas de fabricación, así como métodos de control adicionales antes de su administración y uso y durante estos. No obstante, dichas adaptaciones no deben ir más allá de lo necesario para alcanzar el objetivo de adaptación a las características o los métodos específicos relacionados con el medicamento o la categoría de medicamentos de que se trate.

(108) Con el fin de aumentar la preparación y la capacidad de respuesta frente a las amenazas para la salud, en particular, la aparición de resistencia a los antimicrobianos, pueden resultar útiles marcos adaptados para facilitar cambios rápidos en la composición de los antimicrobianos a fin de preservar su eficacia. El uso de plataformas establecidas permitiría una adaptación eficiente y oportuna de dichos medicamentos al contexto clínico.

(109) Para optimizar el uso de los recursos tanto para los solicitantes de una autorización de comercialización como para las autoridades competentes y evitar la duplicación de las evaluaciones de las sustancias activas químicas de los medicamentos, los solicitantes de una autorización de comercialización deben poder basarse en un certificado del archivo maestro de la sustancia activa o en un certificado de idoneidad en relación con la monografía de la Farmacopea Europea, en lugar de presentar los datos pertinentes como se exige de conformidad con el anexo II. La Agencia debe poder conceder un certificado del archivo maestro de la sustancia activa en los casos en que los datos pertinentes sobre la sustancia activa en cuestión no estén ya cubiertos por una monografía de la Farmacopea Europea o por otro certificado del archivo maestro de la sustancia activa. Cuando se utilice, como parte de la solicitud de autorización de comercialización, un certificado de idoneidad en relación con una monografía de la Farmacopea Europea o un certificado del archivo maestro de la sustancia activa, debe ser posible proporcionar, como parte del expediente de autorización de comercialización, datos de calidad adicionales que no estén incluidos en dichos procesos, a fin de demostrar la idoneidad de la sustancia activa en el contexto de su uso previsto en el medicamento. La Comisión debe estar facultada para establecer el procedimiento para la evaluación única de un archivo maestro de la sustancia activa. Para optimizar aún más el uso de los recursos, la Comisión debe estar facultada para permitir el uso de un sistema de certificación también para archivos maestros de calidad adicionales, es decir, para sustancias activas distintas de las sustancias activas químicas o para otras sustancias presentes o utilizadas en la fabricación de un medicamento, que se exija de conformidad con el anexo II, por ejemplo, en el caso de nuevos excipientes, adyuvantes, precursores radiofarmacéuticos y productos intermedios de sustancias activas, cuando el producto intermedio sea una sustancia activa química por sí mismo o se utilice en combinación con una sustancia biológica.

(110) El concepto de archivo maestro de tecnología de plataforma permite basarse en datos —que abarcan aspectos de la información de calidad, clínica y no clínica— evaluados previamente en la solicitud de autorización de comercialización de un medicamento. Las tecnologías de plataforma incluyen, sin ser exhaustivos, sistemas de vectores virales y bacterianos, métodos de proteínas recombinantes, secuencias de ácido nucleico, vectores virales y bacterianos y enfoques de biología sintética, como oligonucleótidos y ARNm. El archivo maestro de tecnología de plataforma que documenta la tecnología de plataforma debe ser certificado por la Agencia para permitir usos futuros. En el contexto de la solicitud de autorizaciones de comercialización, los medicamentos desarrollados y fabricados con archivos maestros de tecnología de plataforma han de centrarse en la adaptación de la plataforma para responder a las características particulares del medicamento en cuestión. Esta metodología evita la duplicación de evaluaciones y reduce a lo mínimo la repetición de estudios y, así, racionaliza los procesos de desarrollo y evaluación normativa de los medicamentos. Un requisito fundamental para la aplicación efectiva de la tecnología de plataforma es la presencia de un conjunto común de datos que pueda aplicarse a todos los medicamentos que utilicen la misma tecnología. Para justificar el uso de un archivo maestro de tecnología de plataforma, los solicitantes están obligados a demostrar la aplicabilidad del conjunto común de datos, fundamentar la plataforma de desarrollo y fabricación, y proporcionar una justificación científica que subraye la pertinencia de los datos de la plataforma para el medicamento en cuestión. Ya que el propietario de un archivo maestro de tecnología de plataforma y el titular de la autorización de comercialización no tienen por qué ser la misma persona —por ejemplo, algunas tecnologías de plataforma pueden tener su origen en la investigación y desarrollo en el ámbito académico—, el titular de la autorización de comercialización que se basa en un archivo maestro de tecnología de plataforma debe conservar la plena responsabilidad de su autorización de comercialización, incluidas las partes cubiertas por el archivo maestro.

(111) Por motivos de salud pública y coherencia jurídica, y a fin de reducir la carga administrativa y aumentar la previsibilidad para los operadores económicos, las modificaciones de cualquier tipo en las autorizaciones de comercialización deben estar sujetas a normas armonizadas.

(112) Una vez concedida la autorización de comercialización de un medicamento, sus términos deben poder modificarse. Si bien los elementos fundamentales de una modificación se establecen en la presente Directiva, la Comisión debe estar facultada para complementar estos elementos estableciendo otros elementos necesarios, adaptar el sistema a los avances científicos y tecnológicos, incluida la digitalización, y garantizar que se evite una carga administrativa innecesaria tanto para los titulares de autorizaciones de comercialización como para las autoridades competentes de los Estados miembros.

(113) Las autoridades competentes de los Estados miembros deben estar facultadas para evaluar pruebas adicionales que puedan afectar a la relación beneficio-riesgo de los medicamentos, además de lo que proporcionen los titulares de autorizaciones de comercialización. Cuando esté justificado, las autoridades competentes de los Estados miembros deben poder recomendar que el titular de la autorización de comercialización modifique los términos de su autorización de comercialización.

(114) Los avances científicos y tecnológicos en el análisis y la infraestructura de datos proporcionan un valioso apoyo al desarrollo, la autorización de comercialización y la supervisión de los medicamentos. La transformación digital ha afectado a la toma de decisiones de regulación, puesto que permite que esta se base más en los datos y multiplica las posibilidades de que las autoridades reguladoras accedan a las pruebas a lo largo de todo el ciclo de vida de un medicamento. La presente Directiva reconoce a las autoridades competentes de los Estados miembros la capacidad para acceder a datos presentados por personas distintas del solicitante o el titular de la autorización de comercialización y analizarlos. Sobre esta base, las autoridades competentes de los Estados miembros deben tomar la iniciativa para recomendar que se actualice el resumen de las características del producto en caso de que nuevos datos sobre la eficacia o la seguridad repercutan en la relación beneficio-riesgo de un medicamento.

(115) El acceso a los datos de cada paciente procedentes de estudios clínicos en un formato estructurado que permita realizar análisis estadísticos puede ayudar a los reguladores a comprender las pruebas presentadas y fundamentar la toma de decisiones de regulación sobre la relación beneficio-riesgo de un medicamento. La introducción de esta posibilidad en la legislación es importante para fomentar las evaluaciones de riesgos y beneficios basadas en datos en todas las fases del ciclo de vida de un medicamento. Por consiguiente, la presente Directiva faculta a las autoridades competentes de los Estados miembros para solicitar, en caso necesario, dichos datos como parte de la evaluación de las solicitudes iniciales de autorización de comercialización y las solicitudes de autorización posteriores a la comercialización. Debido al carácter sensible de los datos de salud, las autoridades competentes deben proteger sus operaciones de tratamiento y garantizar que estas respetan los principios en materia de protección de datos de licitud, lealtad y transparencia, limitación de la finalidad, minimización de datos, exactitud, limitación del plazo de conservación, integridad y confidencialidad. Cuando, a los efectos de la presente Directiva, sea necesario el tratamiento de datos personales, este debe realizarse de conformidad con el Derecho de la Unión sobre protección de datos personales. Cualquier tratamiento de datos personales en virtud de la presente Directiva debe llevarse a cabo de conformidad con los Reglamentos (UE) 2016/679[35] y (UE) 2018/1725[36] del Parlamento Europeo y del Consejo.

---

[35] Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y por el que se deroga la Directiva 95/46/CE (Reglamento General de Protección de Datos) (DO L 119 de 4.5.2016, p. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2016/679/oj).

[36] Reglamento (UE) 2018/1725 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 23 de octubre de 2018, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales por las instituciones, órganos y organismos de la Unión, y a la libre circulación de esos datos, y por el que se derogan el Reglamento (CE) n.º 45/2001 y la Decisión n.º 1247/2002/CE (DO L 295 de 21.11.2018, p. 39, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2018/1725/oj).

(116) Las normas de farmacovigilancia son necesarias a fin de proteger la salud pública, para prevenir, detectar y evaluar las reacciones adversas a los medicamentos introducidos en el mercado de la Unión, puesto que el perfil de seguridad completo de los medicamentos solo puede conocerse tras su introducción en el mercado.

(117) A fin de garantizar la seguridad de los medicamentos tras su comercialización, los sistemas de farmacovigilancia en la Unión deben adaptarse permanentemente a los avances científicos y técnicos.

(118) Es necesario tener en cuenta los cambios resultantes de la armonización internacional de las definiciones, la terminología y el desarrollo tecnológico en el ámbito de la farmacovigilancia.

(119) Con el uso creciente de las redes electrónicas para comunicar información sobre reacciones adversas a los medicamentos comercializados en la Unión se pretende hacer posible que las autoridades competentes compartan la información al mismo tiempo. Para simplificar la notificación de sospechas de reacciones adversas, los titulares de autorizaciones de comercialización y los Estados miembros solo deben comunicar dichas reacciones a la base de datos y la red de tratamiento de datos de farmacovigilancia de la Unión a que se refiere el Reglamento (UE) 2026/...[+] (en lo sucesivo, «base de datos Eudravigilance»). La base de datos Eudravigilance debe estar equipada para transmitir de inmediato a los Estados miembros en cuyo territorio se haya producido la reacción, las notificaciones de sospechas de reacciones adversas que haya recibido de los titulares de una autorización de comercialización. La Agencia, en consulta con la Comisión, los Estados miembros y los titulares de autorizaciones de comercialización, debe poder elaborar y publicar una guía detallada sobre el seguimiento de las bases de datos pertinentes sobre reacciones adversas mantenidas fuera de la Unión y la introducción en la base de datos Eudravigilance de la información pertinente de dichas bases de datos.

[+] DO: insértese en el texto el número del Reglamento que figura en el documento ST 7105/26 [2023/0131(COD)].

(120) Los Estados miembros y los titulares de autorizaciones de comercialización deben disponer de un sistema de farmacovigilancia para recopilar información que sea útil en el control de los medicamentos, incluida información sobre sospechas de reacciones adversas derivadas del uso de un medicamento tanto de acuerdo con los términos de la autorización de comercialización como al margen de tales términos, incluidos el uso fuera de indicación, la sobredosis, el mal uso, el abuso y los errores de medicación por parte de pacientes y profesionales sanitarios. Los errores relacionados con la prescripción, dispensación, almacenamiento, preparación y administración de un medicamento son tipos comunes de errores de medicación. Los Estados miembros y los titulares de autorizaciones de comercialización deben registrar las sospechas de reacciones adversas y notificarlas a la base de datos Eudravigilance para el seguimiento de la seguridad de los medicamentos. Las notificaciones deben formar parte de la evaluación continua de la relación beneficio-riesgo de los medicamentos. En los informes periódicos actualizados en materia de seguridad deben incluirse resúmenes de los datos pertinentes para la relación beneficio-riesgo. Los titulares de autorizaciones de comercialización también deben registrar y comunicar información sobre las reacciones adversas que se produzcan en el contexto de los estudios posautorización, incluidos los estudios posautorización sobre poblaciones específicas, como los niños, para evaluar la relación beneficio-riesgo.

(121) Redunda en interés de la Unión velar por la coherencia de los sistemas de farmacovigilancia de, por una parte, los medicamentos autorizados por el procedimiento centralizado y, por otra, de los autorizados por otros procedimientos.

(122) Los titulares de autorizaciones de comercialización deben estar obligados a ejercer una farmacovigilancia continua de los medicamentos que introducen en el mercado, también durante un período adecuado tras la retirada o la revocación de la autorización de comercialización.

(123) El uso de colorantes en medicamentos humanos y veterinarios está regulado actualmente por la Directiva 2009/35/CE del Parlamento Europeo y del Consejo[37], y está restringido a los autorizados de conformidad con el Reglamento (CE) n.º 1333/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo[38], cuyas especificaciones se establecen en el Reglamento (UE) n.º 231/2012 de la Comisión[39]. El uso de excipientes distintos de los colorantes en los medicamentos debe cumplir las normas de la Unión sobre medicamentos y se evalúa dentro del perfil beneficio-riesgo general de un medicamento.

(124) La experiencia ha demostrado la necesidad de mantener en cierta medida el principio de utilizar en los medicamentos los colorantes autorizados como aditivos alimentarios. No obstante, también conviene prever una evaluación específica del uso de un colorante en los medicamentos cuando se retire un aditivo alimentario de la lista de aditivos alimentarios autorizados de la Unión. Por lo tanto, en este caso concreto, la Agencia debe efectuar su propia evaluación del uso del colorante de que se trate en los medicamentos, teniendo en cuenta el dictamen de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria y sus pruebas científicas subyacentes, así como cualquier prueba científica adicional, y prestando especial atención al uso del colorante de que se trate en los medicamentos. La Agencia también debe encargarse del seguimiento de cualquier prueba científica relacionada con los colorantes conservados únicamente para usos médicos específicos. En consecuencia, debe derogarse la Directiva 2009/35/CE.

---

37 Directiva 2009/35/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 23 de abril de 2009, relativa a las materias que pueden añadirse a los medicamentos para su coloración (DO L 109 de 30.4.2009, p. 10, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2009/35/oj).

38 Reglamento (CE) n.º 1333/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 2008, sobre aditivos alimentarios (DO L 354 de 31.12.2008, p. 16, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2008/1333/oj).

39 Reglamento (UE) n.º 231/2012 de la Comisión, de 9 de marzo de 2012, por el que se establecen especificaciones para los aditivos alimentarios que figuran en los anexos II y III del Reglamento (CE) n.º 1333/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo (DO L 83 de 22.3.2012, p. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2012/231/oj).

(125) Por lo que se refiere a la supervisión y las inspecciones, la fabricación y la importación de excipientes, excipientes funcionales, de materiales de partida, o productos intermedios, deben estar sometidos a vigilancia debido a su posible acción accesoria con respecto a la sustancia activa y a su posible repercusión en la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos.

(126) El objetivo principal de toda norma en materia de fabricación y distribución de medicamentos es la protección de la salud pública.

(127) Las autorizaciones de fabricación y distribución mayorista deben estar supeditadas a determinadas condiciones esenciales por cuyo cumplimiento debe velar el Estado miembro de que se trate y cada Estado miembro debe reconocer las autorizaciones concedidas por otros Estados miembros.

(128) Se debe garantizar que, en los Estados miembros, la supervisión y el control de la fabricación y la distribución de medicamentos lo efectúen representantes oficiales de la autoridad competente que cumplan unas condiciones mínimas de cualificación.

(129) Puede haber casos en los que las actividades de fabricación de medicamentos, incluidos los ensayos, deban llevarse a cabo en lugares situados cerca de los pacientes, teniendo en cuenta las propiedades específicas del medicamento y consideraciones relacionadas con su calidad, seguridad y eficacia, por ejemplo, medicamentos de terapia avanzada con un período de validez corto, o casos en los que la autoridad competente considere que la proximidad al paciente tratado o la personalización para el paciente concreto son en beneficio del paciente. En dichos casos, puede resultar necesario descentralizar la fabricación en múltiples plantas para llegar a los pacientes de toda la Unión. El uso de la fabricación descentralizada debe ser aprobado durante el procedimiento de autorización de comercialización cuando lo considere adecuado la autoridad competente del Estado miembro o la Agencia. Cuando las fases de fabricación estén descentralizadas, deben llevarse a cabo bajo la responsabilidad de la persona cualificada de una planta central autorizada. No debe exigirse que las plantas descentralizadas obtengan una autorización de fabricación distinta de la concedida a la planta central pertinente, sino que deben ser registradas y supervisadas por la autoridad competente del Estado miembro en el que estén situadas. En el caso de los medicamentos que contienen una SoHO, o que consisten en ella o se derivan de ella, las plantas descentralizadas han de registrarse como entidades de SoHO, tal como se define en el Reglamento (UE) 2024/1938 y con arreglo a él, para las actividades de revisión y evaluación de la admisibilidad de los donantes, examen de los donantes y obtención, cuando proceda. Con respecto a las plantas descentralizadas que entran en el ámbito de aplicación de la presente Directiva y que participan en actividades reguladas por otros actos jurídicos de la Unión, a fin de garantizar su funcionamiento eficaz, las autoridades competentes de los Estados miembros que supervisan la planta central y las plantas descentralizadas deben cooperar e intercambiar información con las autoridades que supervisan dichas actividades en virtud de otros actos jurídicos de la Unión. Esta cooperación debe abarcar, cuando proceda, la coordinación de las actividades de autorización, registro y supervisión, incluidas las inspecciones conjuntas, relacionadas con la planta central y las plantas descentralizadas, con el fin de garantizar la eficiencia de dichas actividades.

(130) Debe garantizarse la calidad de los medicamentos fabricados o disponibles en la Unión, exigiendo que las sustancias activas de su composición respeten los principios relativos a las prácticas correctas de fabricación de estos medicamentos. .

(131) La verificación del cumplimiento de los requisitos legales de fabricación, distribución y uso de medicamentos por parte de las entidades pertinentes a través de un sistema de supervisión reviste una importancia fundamental para garantizar la consecución efectiva de los objetivos de la presente Directiva. Por consiguiente, las autoridades competentes de los Estados miembros deben estar facultadas para realizar inspecciones *in situ* o a distancia en el marco del sistema de supervisión en todas las fases de fabricación, distribución y uso de medicamentos o sustancias activas. Se ha demostrado que es necesario reforzar las disposiciones de la Unión relativas a las inspecciones y crear una base de datos de la Unión sobre los resultados de estas inspecciones. Las autoridades competentes de los Estados miembros deben poder confiar en los resultados de las inspecciones realizadas por autoridades reguladoras de confianza no pertenecientes a la Unión. Para preservar la eficacia de las inspecciones, las autoridades competentes también deben tener la posibilidad de realizar inspecciones conjuntas y también, cuando sea necesario, inspecciones sin previo aviso.

(132) Las autoridades competentes deben determinar la frecuencia de los controles teniendo en cuenta el riesgo y el nivel de cumplimiento previsto en las distintas situaciones. Conforme a ese enfoque, esas autoridades competentes deben poder asignar recursos allí donde el riesgo sea más alto. En algunos casos, el sistema de supervisión debe aplicarse con independencia del nivel de riesgo o de sospecha de incumplimiento, por ejemplo, en el contexto de la concesión de autorizaciones de fabricación.

(133) En el marco del procedimiento de «Certificación de la idoneidad en relación con las monografías de la Farmacopea Europea», la Dirección Europea de Calidad del Medicamento y la Asistencia Sanitaria del Consejo de Europa, ha de verificar, mediante inspecciones, si los datos presentados por el solicitante confirman la idoneidad de las monografías para controlar la pureza química, la calidad microbiológica y, si procede, el riesgo de encefalopatía espongiforme transmisible. También ha de verificar si la fabricación cumple las prácticas correctas de fabricación en el caso de las sustancias activas. En función del resultado de la inspección, la Dirección Europea de Calidad del Medicamento y la Asistencia Sanitaria del Consejo de Europa o el Estado miembro que participe en la inspección expide un certificado de conformidad o de no conformidad con las prácticas correctas de fabricación.

(134) Cada empresa fabricante o importadora de medicamentos debe instaurar un mecanismo mediante el cual pueda garantizarse que toda la información comunicada respecto a un medicamento está en conformidad con las condiciones de uso aprobadas.

(135) Es preciso armonizar las condiciones en las que se dispensan los medicamentos al público.

(136) En relación con el suministro de medicamentos al público, toda persona que se desplace por la Unión tiene derecho a llevar consigo una cantidad razonable de medicamentos obtenidos lícitamente para su uso personal. También debe ser posible que una persona establecida en un Estado miembro obtenga una cantidad razonable de medicamentos procedentes de otro Estado miembro, si esos medicamentos se destinan a su uso personal.

(137) En virtud del Reglamento (UE) 2026/...[+], algunos medicamentos son objeto de una autorización de comercialización centralizada. En este contexto, es necesario establecer el régimen de prescripción de los medicamentos amparados por una autorización de comercialización centralizada. En consecuencia, es importante fijar los criterios sobre los que se basarán las decisiones de la Unión.

(138) Conviene armonizar también los principios básicos aplicables al régimen de prescripción de los medicamentos en la Unión o en el Estado miembro de que se trate, inspirándose en los principios ya establecidos en la materia por el Consejo de Europa y en los trabajos de armonización realizados en el marco de la Convención Única de las Naciones Unidas de 1961 sobre Estupefacientes y el Convenio sobre Sustancias Sicotrópicas de las Naciones Unidas de 1971.

(139) Muchas operaciones de distribución mayorista de medicamentos pueden abarcar simultáneamente varios Estados miembros.

(140) Procede controlar el conjunto de la cadena de distribución de medicamentos, desde su fabricación o su importación en la Unión hasta su despacho al público, de forma que quede garantizado que los medicamentos se conservan, transportan y manipulan en condiciones adecuadas. Las disposiciones que conviene adoptar con este objetivo facilitarán considerablemente la retirada del mercado de medicamentos defectuosos y permitirán luchar más eficazmente contra las imitaciones fraudulentas.

[+] DO: insértese en el texto el número del Reglamento que figura en el documento ST 7105/26 [2023/0131(COD)].

(141) Cualquier persona que participe en la distribución mayorista de medicamentos debe ser titular de una autorización especial. No obstante, conviene eximir de la obligación de obtener una autorización especial a los farmacéuticos y a otras personas autorizadas para suministrar medicamentos al público que se limitan a esta actividad. Sin embargo, para controlar el conjunto de la cadena de distribución de medicamentos, es necesario que los farmacéuticos y otras personas autorizadas para suministrar medicamentos al público conserven registros en los que se indiquen los movimientos de entrada.

(142) Algunos Estados miembros imponen determinadas obligaciones de servicio público a los distribuidores mayoristas que suministran medicamentos a los farmacéuticos y a otras personas autorizadas para suministrar medicamentos al público. Dichos Estados miembros deben poder seguir imponiendo dichas obligaciones a los distribuidores mayoristas establecidos en su territorio. Asimismo, deben poder aplicarlas a los titulares de una autorización de distribución mayorista concedida por otro Estado miembro siempre que no impongan ninguna obligación más estricta que las que imponen a sus propios distribuidores mayoristas y que dichas obligaciones puedan considerarse justificadas por razones de protección de la salud pública y se ajusten al objetivo de dicha protección.

(143) Es conveniente regular cómo deben presentarse el etiquetado y los prospectos. El prospecto debe ser accesible, fácilmente legible y claramente comprensible por los usuarios, incluidos en particular los grupos de pacientes destinatarios, y debe ser indeleble. Las decisiones de diseño deben obedecer a criterios de funcionalidad y legibilidad, más que de estética.

(144) Las disposiciones relativas a la información a los usuarios deben garantizar un nivel elevado de protección de los consumidores, para permitir el uso correcto de los medicamentos a partir de una información completa y comprensible.

(145) La introducción en el mercado de los medicamentos cuyo etiquetado y prospecto cumplan lo dispuesto en la presente Directiva no debe prohibirse ni obstaculizarse por motivos relacionados con el etiquetado o el prospecto.

(146) El uso de posibilidades electrónicas y tecnológicas para prospectos que no sean en papel puede facilitar el acceso a los medicamentos y su distribución. Debe garantizar siempre una información de igual calidad para todos los pacientes en comparación con la información en papel sobre el producto. Además, puede permitir otras formas de transmisión de dicha información a personas con deficiencias sensoriales, por ejemplo, a través de medios audiovisuales o de otro tipo.

(147) Los Estados miembros tienen distintos niveles de alfabetización digital y acceso a internet. Además, las necesidades de los pacientes y los profesionales sanitarios pueden diferir. Por lo tanto, es necesario que los Estados miembros dispongan de una facultad discrecional con respecto a la adopción de medidas que permitan que los prospectos estén disponibles exclusivamente en formato electrónico para categorías específicas de medicamentos o para todos los medicamentos, garantizando al mismo tiempo que ningún paciente se quede atrás, teniendo en cuenta las necesidades de las diferentes categorías de edad y los diferentes niveles de alfabetización digital de la población, y velando por que la información sobre el producto sea fácilmente accesible para todos los pacientes. Cuando proceda, los Estados miembros deben considerar la posibilidad de permitir que los prospectos estén disponibles únicamente en formato electrónico, garantizando al mismo tiempo el pleno cumplimiento de las normas sobre protección de datos personales, en particular el Reglamento (UE) 2016/679, y deben evitar la identificación, la elaboración de perfiles o el seguimiento de las personas, así como adherirse a las normas armonizadas elaboradas a escala de la Unión.

(148) Cuando los Estados miembros decidan que el prospecto solo debe estar disponible en formato electrónico, los titulares de autorizaciones de comercialización afectados deben velar por que una versión en papel del prospecto esté disponible para los pacientes, previa solicitud y de forma gratuita. Los titulares de autorizaciones de comercialización también deben garantizar el cumplimiento de todas las especificaciones, normas comunes y formatos especificados por los actos de ejecución y las orientaciones pertinentes, y que la información en formato digital sea fácilmente accesible para todos los pacientes, por ejemplo, mediante la inclusión en el embalaje exterior del producto de un elemento legible digitalmente, por ejemplo, un código QR, un código matricial de datos, un código de barras o cualquier otra tecnología adecuada que dirija al paciente a la versión electrónica del prospecto de manera sencilla y eficaz.

(149) El uso de envases para varios países que, además, sean multilingües puede ser una herramienta para el acceso a los medicamentos, en particular para los mercados pequeños y en emergencias de salud pública. Cuando se utilicen estos envases, los Estados miembros deben poder permitir también el uso en el etiquetado y en el prospecto de una lengua oficial de la Unión de comprensión común en los Estados miembros en los que se comercialice el envase multilingüe para varios países.

(150) La seguridad del suministro en Malta sigue viéndose obstaculizada por la escasa disponibilidad de medicamentos con prospectos en las lenguas oficiales de dicho Estado miembro. Por esta razón, conviene permitir que las autoridades competentes de Malta mantengan en vigor las autorizaciones de comercialización que hayan sido concedidas o mantenidas en vigor de conformidad con el artículo 126 *quater* de la Directiva 2001/83/CE y que sean válidas en el momento de la entrada en vigor de la presente Directiva, o cuya vigencia haya sido prorrogada de conformidad con dicho artículo, hasta después de que las normas relativas a la información electrónica de los productos sean aplicables en todos los Estados miembros, teniendo también en cuenta la aplicación diferida de dichas normas a los medicamentos que ya hayan sido introducidos en el mercado.

(151) Para garantizar un alto nivel de transparencia del apoyo público a la investigación y el desarrollo de medicamentos, la presentación de información sobre cualquier contribución pública al desarrollo de un medicamento concreto debe ser un requisito para todos los medicamentos. Sin embargo, dada la dificultad práctica que entraña la determinación del modo en que los instrumentos de financiación pública indirecta, como son las ventajas fiscales, han apoyado un medicamento concreto, la obligación de informar solo debe afectar a la ayuda financiera pública directa, como son las subvenciones o los contratos directos, recibida de cualquier organismo del sector público, organismo financiado con fondos públicos, organismo de carácter filantrópico u organización o fondo sin ánimo de lucro. Por consiguiente, las disposiciones de la presente Directiva garantizan, sin perjuicio de las normas sobre protección de datos confidenciales y personales, la transparencia en relación con cualquier ayuda financiera directa recibida de cualquier organismo del sector público u organismo financiado con fondos públicos, organismo de carácter filantrópico u organización o fondo sin ánimo de lucro para llevar a cabo cualquier actividad de investigación y desarrollo de medicamentos.

(152) Para garantizar la exactitud de la información sobre la ayuda financiera pública que hace pública el titular de la autorización de comercialización, dicha información debe ser objeto de auditoría por un auditor externo independiente.

(153) A fin de garantizar una presentación de información armonizada y coherente sobre cualquier contribución pública al desarrollo de un medicamento concreto, la Comisión debe adoptar actos de ejecución para establecer los principios y el formato a los que debe atenerse el titular de la autorización de comercialización al comunicar dicha información.

(154) La presente Directiva se entiende sin perjuicio de la aplicación de las medidas adoptadas en virtud de la Directiva 2006/114/CE del Parlamento Europeo y del Consejo[40] o de la Directiva 2005/29/CE del Parlamento Europeo y del Consejo[41]. Por consiguiente, las disposiciones de la presente Directiva relativas a la publicidad de medicamentos deben considerarse, cuando proceda, una *lex specialis* con respecto a la Directiva 2005/29/CE.

---

40 Directiva 2006/114/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de diciembre de 2006, sobre publicidad engañosa y publicidad comparativa (DO L 376 de 27.12.2006, p. 21, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2006/114/oj).

41 Directiva 2005/29/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 11 de mayo de 2005, relativa a las prácticas comerciales desleales de las empresas en sus relaciones con los consumidores en el mercado interior, que modifica la Directiva 84/450/CEE del Consejo, las Directivas 97/7/CE, 98/27/CE y 2002/65/CE del Parlamento Europeo y del Consejo y el Reglamento (CE) n.º 2006/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo («Directiva sobre las Prácticas Comerciales Desleales») (DO L 149 de 11.6.2005, p. 22, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2005/29/oj).

(155) La publicidad de los medicamentos, incluso de medicamentos no sujetos a prescripción médica, puede tener repercusión en la salud pública y distorsionar la competencia. Por lo tanto, la publicidad de medicamentos debe cumplir determinados criterios. Las personas facultadas para prescribir, administrar o suministrar medicamentos pueden evaluar adecuadamente la información que aporta la publicidad gracias a sus conocimientos, su formación y su experiencia. La publicidad de medicamentos dirigida a personas que no pueden evaluar adecuadamente el riesgo que conlleva su uso puede dar lugar a un uso indebido o excesivo del medicamento, con posibles perjuicios para la salud pública. Por lo tanto, debe prohibirse la publicidad destinada al público en general de medicamentos que estén disponibles solo con prescripción médica. Además, en virtud de la Directiva 2010/13/UE del Parlamento Europeo y del Consejo[42], se prohíbe la distribución gratuita de muestras al público en general con fines promocionales, así como la televenta de medicamentos. Ha de ser posible, respetando determinadas condiciones restrictivas, proporcionar muestras gratuitas de medicamentos a las personas facultadas para prescribirlos o suministrarlos, con el fin de que se familiaricen con los nuevos medicamentos y adquieran experiencia en su manejo.

[42] Directiva 2010/13/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 10 de marzo de 2010, sobre la coordinación de determinadas disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros relativas a la prestación de servicios de comunicación audiovisual (Directiva de Servicios de Comunicación Audiovisual) (DO L 95 de 15.4.2010, p. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2010/13/oj).

(156) La publicidad de medicamentos debe tener como objetivo difundir información objetiva e imparcial sobre el medicamento. A tal efecto, está expresamente prohibido destacar aspectos negativos de otro medicamento o sugerir que un medicamento anunciado podría ser más seguro o más eficaz que otro medicamento. La comparación de medicamentos solo debe permitirse si se basa en la información sustentada objetivamente por los resúmenes de las características de los productos de que se trate. Esta prohibición se aplica a cualquier medicamento, incluidos los medicamentos biosimilares, por lo que sería engañoso sugerir, en la publicidad, que un medicamento biosimilar no sería intercambiable por el medicamento biológico original u otro medicamento biosimilar semejante al mismo medicamento biológico original. Otras disposiciones estrictas sobre la publicidad negativa y comparativa de medicamentos de la competencia deben tener por objeto prohibir las afirmaciones que puedan inducir a error a las personas facultadas para prescribirlos, administrarlos o suministrarlos.

(157) Debe considerarse que la difusión de información que incite a la compra de medicamentos se incluye en el concepto de publicidad de medicamentos, incluso cuando dicha información no se refiera a un medicamento concreto, sino a medicamentos no especificados.

(158) La publicidad de medicamentos debe estar sujeta a condiciones estrictas y a un control eficaz y adecuado. A este respecto, conviene remitirse a los mecanismos de control establecidos por la Directiva 2006/114/CE.

(159) Los visitadores médicos desempeñan un papel importante en la promoción de los medicamentos. Por este motivo, conviene imponerles determinadas obligaciones y, en concreto, la obligación de entregar a la persona que visiten un resumen de las características del producto.

(160) Incluso el más mínimo incentivo puede dar lugar a decisiones sesgadas en lo que respecta al comportamiento de los médicos a la hora de prescribir medicamentos. Por consiguiente, para evitar conflictos de intereses, en ausencia de normas nacionales que rijan la divulgación de las transferencias de valor, los Estados miembros deben establecer y mantener a disposición pública una lista en la que se recopilen los enlaces a las plataformas de divulgación de las asociaciones empresariales o de los titulares de autorizaciones de comercialización en las que se declaren las transferencias de valor relacionadas con las actividades publicitarias.

(161) Los medicamentos innovadores, los de asociación y otros medicamentos desarrollados son complejos en cuanto a su composición y administración. Por lo tanto, las personas facultadas para administrar medicamentos, así como las personas facultadas para prescribirlos, deben estar familiarizadas con todas las características de dichos medicamentos, especialmente con su administración y uso seguros, incluidas las instrucciones completas para los pacientes. A tal efecto, también está claramente permitido proporcionar información sobre medicamentos sujetos a prescripción médica a las personas facultadas para administrarlos.

(162) Las personas facultadas para prescribir, administrar o suministrar medicamentos deben tener acceso a una fuente de información neutral y objetiva sobre los medicamentos comercializados. No obstante, corresponde a los Estados miembros adoptar todas las medidas necesarias a tal fin, habida cuenta de su situación particular.

(163) Con el fin de evitar la generación de residuos, reducir la carga para el medio ambiente, mitigar la escasez y ahorrar costes, es factible permitir que los medicamentos sean redispensados bajo condiciones estrictas. La redispensación posibilita que una farmacia recupere y vuelva a dispensar un medicamento previamente dispensado a un paciente. Los Estados miembros deben garantizar que únicamente la farmacia que dispensó el medicamento en un primer momento pueda redispensarlo. Las farmacias solo deben poder redispensar medicamentos al paciente concreto identificado nominalmente sobre la base de un consentimiento informado. Los medicamentos devueltos solo deben poder redispensarse después de que la farmacia haya comprobado que el medicamento en cuestión no es un medicamento falsificado, que no se ha superado la fecha de caducidad y que el medicamento se ha almacenado en las condiciones adecuadas. Para comprobar estos parámetros, pueden utilizarse instrumentos como una bolsa a prueba de manipulaciones o un termógrafo. La farmacia debe registrar el medicamento y el destinatario a efectos de las inspecciones. La redispensación podría no ser viable para todos los medicamentos. Los Estados miembros deben poder determinar y enumerar en la legislación nacional los medicamentos específicos que pueden redispensarse en ese Estado miembro, como los medicamentos oncológicos orales, que podrían servir de categoría piloto. Los Estados miembros deben regular la responsabilidad por los posibles daños derivados del uso de los medicamentos que hayan sido redispensados cuando dichos daños sean consecuencia de no haber garantizado unas condiciones adecuadas de almacenamiento o transporte entre la dispensación inicial del medicamento y su devolución a la farmacia, o de no haberse asegurado de que el medicamento redispensado no ha sido falsificado. Lo anterior no debe afectar a la posibilidad de que los Estados miembros establezcan condiciones adicionales restrictivas con arreglo a las cuales puedan redispensarse los medicamentos. Los Estados miembros deben garantizar que la recogida y la redispensación de medicamentos no se utilicen para obtener beneficios económicos ni para posibilitar la penetración de los medicamentos redispensados en la cadena de suministro.

(164) Para garantizar que la información sobre el uso de los medicamentos en niños se tenga debidamente en cuenta en el momento de la autorización de comercialización, en el caso de los medicamentos nuevos o cuando se desarrollen indicaciones pediátricas de medicamentos ya autorizados amparados por patentes o certificados complementarios de protección, es preciso instaurar la obligación de presentar, en el momento de presentar la solicitud de autorización de comercialización o de nuevas indicaciones terapéuticas, nuevas formas farmacéuticas o nuevas vías de administración, bien los resultados de los estudios en la población pediátrica de conformidad con un plan de investigación pediátrica aprobado, bien la prueba de que se cuenta con una dispensa o un aplazamiento. Para garantizar que los datos en los que se basa la autorización de comercialización relativos al uso en niños de un medicamento sean adecuados, las autoridades competentes encargadas de la autorización de un medicamento deben comprobar que los estudios realizados cumplen el plan de investigación pediátrica aprobado o si se han concedido dispensas o aplazamientos, cuando se validaron las solicitudes de autorización de comercialización.

(165) Para que los profesionales sanitarios y los pacientes dispongan de información sobre el uso seguro y eficaz de los medicamentos por la población pediátrica, deben incluirse en el resumen de las características del producto y, en su caso, en el prospecto del medicamento los resultados de los estudios realizados de conformidad con un plan de investigación pediátrica, tanto si apoyan como si no apoyan el uso del medicamento en niños. La información sobre las dispensas también debe incluirse en la información sobre el producto. Cuando se hayan cumplido todas las medidas establecidas en el plan de investigación pediátrica, dicho cumplimiento debe quedar registrado en la autorización de comercialización y debe constituir la base sobre la cual las empresas puedan obtener recompensas.

(166) Los datos y la información pertinentes recogidos mediante estudios clínicos realizados antes de la introducción en la Unión de un Reglamento sobre medicamentos pediátricos y recibidos por las autoridades competentes deben evaluarse sin demora indebida y tomarse en consideración para eventuales modificaciones de las autorizaciones de comercialización existentes.

(167) A fin de garantizar condiciones uniformes de ejecución de la presente Directiva, deben conferirse a la Comisión competencias de ejecución para especificar los detalles de la solicitud de autorización de exención hospitalaria, especificar el contenido y el formato para la recogida y comunicación de los datos sobre los medicamentos de terapia avanzada preparados al amparo de una exención hospitalaria, establecer las disposiciones prácticas para el intercambio de conocimientos entre los titulares de una autorización de exención hospitalaria y las modalidades para la preparación, de forma no rutinaria, y el uso de medicamentos de terapia avanzada en el marco de la exención hospitalaria; establecer el contenido y el formato de la solicitud de utilización de la fabricación descentralizada y especificar la aplicación de la fabricación descentralizada; establecer una lista de colorantes autorizados para su uso en medicamentos distintos de los incluidos en la lista de la Unión de aditivos alimentarios autorizados y adoptar decisiones sobre si debe añadirse un color a dicha lista; adoptar decisiones sobre solicitudes tras la recepción del dictamen del Comité Permanente de Medicamentos de Uso Humano o la posición de la mayoría de los Estados miembros representados en el grupo de coordinación, según proceda, y tras obtener el dictamen del Comité Permanente de Medicamentos de Uso Humano, especialmente, en caso de posiciones divergentes de los Estados miembros en un procedimiento descentralizado o de reconocimiento mutuo o en relación con la armonización del resumen de las características del producto sobre la autorización nacional de comercialización, su modificación, suspensión o revocación o el resumen de las características del producto, o en caso de posiciones divergentes de los Estados miembros en el contexto de una remisión en interés de la Unión, o del procedimiento de urgencia de la Unión, o el procedimiento relativo a las medidas reguladoras sobre los informes periódicos actualizados en materia de seguridad o tras la presentación del informe final de un estudio de seguridad posautorización observacional; establecer los principios y el formato relativos a la información sobre la ayuda financiera pública recibida que deba comunicarse;

establecer normas y formatos comunes relativos a la versión electrónica del prospecto, el resumen de las características del producto y el etiquetado, establecer criterios para el suministro de dicha información sobre el producto a través de plataformas y servicios digitales seguros y para el suministro, establecimiento, gestión y accesibilidad de dichas plataformas y servicios digitales, establecer los procedimientos para validar la versión electrónica del prospecto y ponerlo a disposición de los pacientes, especificar información en el envase sobre cómo acceder a esta versión electrónica y especificar los detalles sobre cómo incluir el símbolo mundial de resistencia a los antimicrobianos comúnmente reconocido en el prospecto e información sobre la resistencia a los antimicrobianos y la importancia de un uso y eliminación adecuados de los antimicrobianos; armonizar la realización de las actividades de farmacovigilancia reguladas en la presente Directiva estableciendo el contenido y las normas de mantenimiento del archivo maestro del sistema de farmacovigilancia, los requisitos mínimos del sistema de calidad para la realización de actividades de farmacovigilancia, las normas sobre la utilización de terminología, formatos y normas acordados internacionalmente para la realización de actividades de farmacovigilancia; los requisitos mínimos para el seguimiento de los datos incluidos en la base de datos Eudravigilance; el formato y el contenido de la transmisión electrónica de información sobre sospechas de reacciones adversas y el formato y el contenido de los informes periódicos actualizados en materia de seguridad y de los planes de gestión de riesgos; el formato de los protocolos, resúmenes e informes finales de los estudios observacionales posautorización de seguridad; establecer una lista de sustancias vegetales, preparados vegetales y sus combinaciones para su uso en medicamentos tradicionales a base de plantas; incluir un tercer país en una lista tras evaluar si su marco regulador es aplicable a las sustancias activas exportadas a la Unión y aplicar los requisitos pertinentes; y especificar el diseño y los requisitos técnicos, electrónicos y criptográficos a efectos de la verificación de la autenticidad del logotipo común que se ha de mostrar en los sitios web que ofrecen medicamentos al público por venta a distancia. Dichas competencias deben ejercerse de conformidad con el Reglamento (UE) n.º 182/2011 del Parlamento Europeo y del Consejo[43].

---

[43] Reglamento (UE) n.º 182/2011 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de febrero de 2011, por el que se establecen las normas y los principios generales relativos a las modalidades de control por parte de los Estados miembros del ejercicio de las competencias de ejecución por la Comisión (DO L 55 de 28.2.2011, p. 13, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2011/182/oj).

(168) Debido a la necesidad de reducir el tiempo total necesario para autorizar medicamentos, el plazo entre el dictamen del Comité de Medicamentos de Uso Humano y la decisión definitiva de la Comisión relativa a las autorizaciones nacionales de comercialización, en particular para las remisiones, debe reducirse, en principio, a cuarenta y seis días.

(169) Sobre la base del dictamen del Comité de Medicamentos de Uso Humano, la Comisión debe adoptar un proyecto de decisión sobre la remisión o la solicitud de que se trate. En casos debidamente justificados, la Comisión debe poder devolver el dictamen del Comité de Medicamentos de Uso Humano o la posición de la mayoría de los Estados miembros representados en el grupo de coordinación a la Agencia o al grupo de coordinación, según proceda, para su ulterior consideración. El proyecto de decisión de la Comisión puede apartarse del dictamen del Comité de Medicamentos de Uso Humano. La Comisión debe adoptar su decisión definitiva mediante actos de ejecución, previo dictamen del Comité Permanente de Medicamentos de Uso Humano. Teniendo en cuenta la necesidad de poner los medicamentos rápidamente a disposición de los pacientes, debe reconocerse que el presidente del Comité Permanente de Medicamentos de Uso Humano ha de utilizar los mecanismos disponibles en virtud del Reglamento (UE) n.º 182/2011 y, en particular, la posibilidad de obtener el dictamen del Comité mediante procedimiento escrito y en plazos breves que, en principio, no excedan de diez días naturales.

(170) Deben delegarse en la Comisión los poderes para adoptar actos con arreglo al artículo 290 del TFUE, a fin de adoptar cualesquiera cambios necesarios en el anexo II para tomar en consideración los avances científicos y técnicos; modificar los anexos I a VI a fin de adaptarlos a los avances científicos y técnicos, así como modificar los requisitos de la evaluación del riesgo para el medio ambiente en lo que respecta a la obligación de indicar si el medicamento o cualquiera de sus ingredientes o componentes es un agente endocrino activo o ha sido catalogado en las clases de peligro mencionadas en la presente Directiva, la obligación de incluir medidas de reducción del riesgo para evitar o limitar las emisiones en el medio ambiente de ingredientes y componentes de medicamentos incluidos en listas de contaminantes de actos legislativos específicos de la Unión, y de explicar cómo dichas medidas pueden abordar los riesgos detectados para el medio ambiente, la obligación de incluir en los requisitos de la evaluación del riesgo para el medio ambiente, para los antimicrobianos, una evaluación del riesgo para la selección de la resistencia a los antimicrobianos en el medio ambiente debido a la cadena de suministro de la fabricación, el uso y la eliminación del antimicrobiano y la obligación de actualizar con cualquier información pertinente, incluida la procedente del seguimiento medioambiental, los estudios de ecotoxicidad, las evaluaciones del riesgo en virtud de otros actos jurídicos de la Unión y los datos de exposición medioambiental o, en el caso de determinadas evaluaciones del riesgo para el medio ambiente, con información que se haya identificado como inexistente en relación con medicamentos que puedan ser nocivos para el medio ambiente; modificar la lista de datos del etiquetado en el anexo IV para tener en cuenta los avances científicos o las necesidades de los pacientes; modificar la lista de medicamentos y de categorías de medicamentos en el anexo VII para tener en cuenta los avances científicos y técnicos; modificar determinadas definiciones para tener en cuenta los avances científicos y técnicos y teniendo en cuenta las definiciones acordadas a nivel de la Unión e internacional, sin modificar el alcance de las definiciones; y modificar los requisitos relativos al grado de dilución de un medicamento homeopático para garantizar su seguridad, tal como se establece en la presente Directiva, a fin de tener en cuenta los avances científicos.

Reviste especial importancia que la Comisión lleve a cabo las consultas oportunas durante la fase preparatoria, en particular con expertos, y que esas consultas se realicen de conformidad con los principios establecidos en el Acuerdo interinstitucional de 13 de abril de 2016 sobre la mejora de la legislación. En particular, a fin de garantizar una participación equitativa en la preparación de los actos delegados, el Parlamento Europeo y el Consejo reciben toda la documentación al mismo tiempo que los expertos de los Estados miembros, y sus expertos tienen acceso sistemáticamente a las reuniones de los grupos de expertos de la Comisión que se ocupen de la preparación de actos delegados.

(171) Deben delegarse en la Comisión los poderes para adoptar actos con arreglo al artículo 290 del TFUE, a fin de completar determinados elementos no esenciales de la presente Directiva, por lo que respecta a la especificación del contenido y el formato de las monografías de la evaluación del riesgo para el medio ambiente; los procedimientos de adopción y actualización de las monografías de la evaluación del riesgo para el medio ambiente; los procedimientos para la presentación de información, estudios y datos, los criterios basados en el riesgo para la selección y priorización de las sustancias activas con arreglo a monografías de la evaluación del riesgo para el medio ambiente y el uso de estas en el contexto de nuevas solicitudes de autorización de comercialización de medicamentos para sustentar su evaluación del riesgo para el medio ambiente respecto de dichos medicamentos; la especificación del procedimiento de examen de la solicitud de un certificado del archivo maestro de la sustancia activa, la publicación de ese tipo de certificados, el procedimiento para realizar cambios en el archivo maestro de la sustancia activa y en su certificado, el acceso al archivo maestro de la sustancia activa y a su informe de evaluación; la especificación de los archivos maestros de calidad adicionales para proporcionar información sobre un componente de un medicamento, el procedimiento de examen de la solicitud de un certificado del archivo maestro de calidad, la publicación de ese tipo de certificados, el procedimiento para realizar cambios en el archivo maestro de calidad y en su certificado, y el acceso al archivo maestro de calidad adicional y a su informe de evaluación; la determinación de las sustancias a las que se aplican las disposiciones sobre el archivo maestro de calidad adicional; la determinación de las situaciones en las que pueden exigirse estudios posautorización de eficacia; el establecimiento del marco adaptado para los medicamentos o las categorías de medicamentos enumerados en el anexo VII, así como la documentación que deba presentarse a este respecto; el establecimiento de una lista reducida de datos obligatorios del etiquetado, descritos en el anexo IV, que deban figurar en el embalaje exterior de los envases para varios países que, además, sean multilingües; el establecimiento de normas detalladas relativas a los dispositivos de seguridad, las características y especificaciones técnicas del identificador único de los dispositivos de seguridad a que se refiere el anexo IV que permita verificar la autenticidad de los medicamentos e identificar los envases individuales y el establecimiento de las listas de medicamentos o de categorías de medicamentos sujetos a prescripción médica que no deban llevar dispositivos de seguridad y de medicamentos o de categorías de medicamentos no sujetos a prescripción médica que deban llevar dispositivos de seguridad;

la especificación de las exenciones en relación con las modificaciones y de las categorías en las que deben clasificarse las modificaciones y el establecimiento de procedimientos de examen de solicitudes de modificaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización, así como la especificación de las condiciones y los procedimientos de cooperación con terceros países y organizaciones internacionales para el examen de las solicitudes de estas modificaciones; la determinación de los criterios y las verificaciones en relación con la evaluación del posible carácter falsificado de los medicamentos; la determinación de la notificación anual que debe efectuar la persona cualificada a la autoridad competente del Estado miembro en el que se sitúe una planta descentralizada, relativa al inventario de los cambios que se hayan producido en relación con la información proporcionada en el formulario de registro relativo a dicha planta descentralizada ; el establecimiento de los principios de las prácticas correctas de fabricación y de distribución de los medicamentos y las sustancias activas, en consonancia con otros principios de buenas prácticas establecidos en virtud de algún otro marco jurídico de la Unión, así como las normas aplicables a los excipientes con respecto a la evaluación formal de riesgos para determinar las prácticas correctas de fabricación apropiadas, habida cuenta de los requisitos exigidos por otros sistemas de calidad apropiados, así como el origen y uso previsto de los excipientes y los casos previos de defectos de calidad; y el establecimiento de los principios aplicables al sistema de supervisión, las inspecciones conjuntas, el intercambio de información y la cooperación en la coordinación de las inspecciones en el sistema de supervisión y las autoridades reguladoras de confianza no pertenecientes a la Unión. Reviste especial importancia que la Comisión lleve a cabo las consultas oportunas durante la fase preparatoria, en particular con expertos, y que esas consultas se realicen de conformidad con los principios establecidos en el Acuerdo interinstitucional de 13 de abril de 2016 sobre la mejora de la legislación. En particular, a fin de garantizar una participación equitativa en la preparación de los actos delegados, el Parlamento Europeo y el Consejo reciben toda la documentación al mismo tiempo que los expertos de los Estados miembros, y sus expertos tienen acceso sistemáticamente a las reuniones de los grupos de expertos de la Comisión que se ocupen de la preparación de actos delegados.

(172) Con la presente Directiva se pretende hacer posible el derecho a acceder a la prevención sanitaria y el derecho a beneficiarse de la atención sanitaria en las condiciones establecidas por las legislaciones y prácticas nacionales, así como garantizar un nivel elevado de protección de la salud humana en la definición y ejecución de todas las políticas y acciones de la Unión, tal y como establece el artículo 35 de la Carta de los Derechos Fundamentales de la Unión Europea.

(173) Dado que los objetivos de la presente Directiva, a saber, el establecimiento de normas sobre los medicamentos que garanticen la protección de la salud pública y el medio ambiente, así como el funcionamiento del mercado interior, no pueden ser alcanzados de manera suficiente por los Estados miembros, ya que las normas nacionales conducirían a una desarmonización, a un acceso desigual de los pacientes a los medicamentos y a obstáculos al mercado interior, sino que, debido a sus efectos, pueden lograrse mejor a escala de la Unión, esta puede adoptar medidas, de acuerdo con el principio de subsidiariedad establecido en el artículo 5 del Tratado de la Unión Europea. De conformidad con el principio de proporcionalidad establecido en el mismo artículo, la presente Directiva no excede de lo necesario para alcanzar dichos objetivos.

(174) El Supervisor Europeo de Protección de Datos, al que se consultó de conformidad con el artículo 42, apartado 1, del Reglamento (UE) 2018/1725, emitió su dictamen el 19 de junio de 2023.

(175) De conformidad con la Declaración política conjunta, de 28 de septiembre de 2011, de los Estados miembros y de la Comisión sobre los documentos explicativos[44], los Estados miembros se han comprometido a adjuntar a la notificación de las medidas de transposición, cuando esté justificado, uno o varios documentos que expliquen la relación entre los elementos de una directiva y las partes correspondientes de los instrumentos nacionales de transposición. Por lo que respecta a la presente Directiva, el legislador considera que la transmisión de dichos documentos está justificada.

HAN ADOPTADO LA PRESENTE DIRECTIVA:

[44] DO C 369 de 17.12.2011, p. 14.

Capítulo I

Objeto, ámbito de aplicación y definiciones

Artículo 1

Objeto y ámbito de aplicación

1. La presente Directiva establece normas relativas a la introducción en el mercado, la fabricación, la importación, la exportación, el suministro, la distribución, la farmacovigilancia, la publicidad, la supervisión, el control y la utilización de los medicamentos de uso humano.

2. La presente Directiva se aplica a los medicamentos de uso humano destinados a ser introducidos en el mercado.

3. Además de a los medicamentos mencionados en el apartado 2, el capítulo XI también se aplica a los materiales de partida, las sustancias activas, los excipientes y los productos intermedios.

4. Cuando un producto que responda a la definición de «medicamento» con arreglo a la presente Directiva también responda a una definición de otro acto jurídico de la Unión y exista un conflicto entre las normas aplicables a dicho producto con arreglo a la presente Directiva y las aplicables con arreglo a ese otro acto jurídico de la Unión, prevalecerán las normas de la presente Directiva.

5. A excepción del artículo 2, la presente Directiva no se aplica a:

a) los medicamentos preparados en una farmacia de acuerdo con una prescripción médica o, cuando esté previsto en el Derecho nacional, con las instrucciones por escrito de un médico, para atender las necesidades especiales del paciente concreto (en lo sucesivo, «fórmulas magistrales»);

b) los medicamentos preparados en farmacia de acuerdo con una farmacopea y destinados a su dispensación directa a los pacientes a los que abastece la farmacia (en lo sucesivo, «preparados oficinales»).

Quedan excluidos de las fórmulas magistrales y de los preparados oficinales los medicamentos enumerados en el anexo I, puntos 1 y 2, del Reglamento (UE) 2026/…[+].

6. La presente Directiva no se aplica a:

a) los medicamentos en investigación tal como se definen en el artículo 2, apartado 2, punto 5, del Reglamento (UE) n.º 536/2014;

b) las sustancias de origen humano (SoHO), salvo si responden a la definición de «medicamento de terapia avanzada» (MTA) o de «medicamento derivado de SoHO que no sea un medicamento de terapia avanzada».

[+] DO: insértese en el texto el número del Reglamento que figura en el documento ST 7105/26 [2023/0131(COD)].

7. Sin perjuicio de lo dispuesto en el Reglamento (UE) 2024/1938, también en lo relativo al principio de donación voluntaria y no remunerada, la presente Directiva y todos los Reglamentos mencionados en ella se entenderán sin perjuicio de la aplicación de la legislación nacional que prohíba o restrinja el uso de cualquier tipo específico de SoHO o células animales, o la venta, el suministro o el uso de medicamentos que contengan dichas sustancias o células, o que consistan en ellas o se deriven de ellas, por motivos no previstos en la presente Directiva ni en dichos Reglamentos.

Los Estados miembros comunicarán a la Comisión dicha legislación nacional.

8. La presente Directiva no afectará a las competencias de las autoridades de los Estados miembros, ni en lo que respecta a la fijación de los precios de los medicamentos ni a su inclusión en el ámbito de aplicación de los sistemas nacionales de seguridad social, por motivos sanitarios, económicos o sociales.

9. La presente Directiva no afectará a la aplicación de las legislaciones nacionales que prohíban o restrinjan la venta, el suministro o el uso de medicamentos con fines anticonceptivos o abortivos.

Los Estados miembros comunicarán a la Comisión dichas legislaciones nacionales.

Artículo 2

Fórmulas magistrales y preparados oficinales

1. Los Estados miembros podrán permitir que las farmacias suministren preparados oficinales a los hospitales a los que abastezcan, previa solicitud de dichos hospitales.

Dicho suministro requerirá la aprobación de la autoridad competente del Estado miembro de que se trate.

2. En los casos en los que sea necesario garantizar la disponibilidad de una fórmula magistral para cubrir las necesidades especiales del paciente concreto, los Estados miembros podrán permitir que las farmacias preparen fórmulas magistrales por adelantado cuando esté debidamente justificado, sobre la base de prescripciones médicas previas o instrucciones previas, según proceda, para dichos pacientes.

En tales casos, la fórmula magistral se preparará para:

a) como máximo los siete días siguientes, o

b) cuando esté debidamente justificado y teniendo en cuenta las propiedades del medicamento, como máximo las tres semanas siguientes.

Los Estados miembros garantizarán que las farmacias lleven un registro de las fórmulas magistrales preparadas por adelantado de conformidad con lo dispuesto en el presente apartado, incluidas las justificaciones correspondientes, y que se pueda acceder fácilmente a la documentación pertinente para su inspección.

Artículo 3

Medicamentos de terapia avanzada preparados al amparo de una exención hospitalaria

1. Como excepción a lo dispuesto en el artículo 1, apartado 1, el presente artículo será el único aplicable a los medicamentos de terapia avanzada preparados ocasionalmente en un Estado miembro de acuerdo con los requisitos establecidos en el apartado 3 y utilizados dentro de ese Estado miembro en un hospital y bajo la responsabilidad profesional exclusiva de un médico, con el fin de cumplir una prescripción médica individual de un medicamento hecho a medida para atender las necesidades del paciente concreto (en lo sucesivo, «medicamentos de terapia avanzada preparados al amparo de una exención hospitalaria»).

2. Los Estados miembros se asegurarán de que la fabricación y el uso de un medicamento de terapia avanzada preparado al amparo de una exención hospitalaria requiera la autorización de la autoridad competente del Estado miembro (en lo sucesivo, «autorización de exención hospitalaria»). Los Estados miembros notificarán a la Agencia toda autorización de este tipo, así como los cambios posteriores al respecto.

La solicitud de autorización de exención hospitalaria se presentará ante la autoridad competente del Estado miembro en el que esté situado el hospital.

3. Los Estados miembros garantizarán que los medicamentos de terapia avanzada preparados al amparo de una exención hospitalaria cumplan requisitos que sean equivalentes a las normas de correcta fabricación y a los requisitos de trazabilidad de los medicamentos de terapia avanzada a que se refieren el artículo 163 de la presente Directiva y el artículo 15 del Reglamento (CE) n.º 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo[45], respectivamente, y cumplan requisitos de farmacovigilancia que sean equivalentes a los establecidos nen la Unión con arreglo al Reglamento (UE) 2026/…[+].

4. Los Estados miembros garantizarán que los datos sobre el uso, la seguridad y la eficacia de los medicamentos de terapia avanzada preparados al amparo de una exención hospitalaria, así como cualesquiera datos especificados en los actos de ejecución a que se refiere el apartado 7, sean recogidos y comunicados por el titular de la autorización de exención hospitalaria a las autoridades competentes de los Estados miembros al menos una vez al año. Los datos se recogerán y comunicarán de una manera estructurada y normalizada que garantice resultados y conclusiones que sean sólidos, fiables y comparables.

---

[45] Reglamento (CE) n.º 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 y el Reglamento (CE) n.º 726/2004 (DO L 324 de 10.12.2007, p. 121, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2007/1394/oj).

[+] DO: insértese en el texto el número del Reglamento que figura en el documento ST 7105/26 [2023/0131(COD)].

Las autoridades competentes de los Estados miembros revisarán los datos y verificarán que los medicamentos de terapia avanzada preparados al amparo de una exención hospitalaria cumplan los requisitos mencionados en el apartado 3.

Previa petición, las autoridades competentes de los Estados miembros o la Agencia prestarán asesoramiento científico y en materia normativa a los desarrolladores de medicamentos de terapia avanzada para su preparación y utilización al amparo de una exención hospitalaria y a los titulares de autorizaciones de exención hospitalaria sobre el posterior desarrollo de sus medicamentos de terapia avanzada y, cuando proceda, con el fin de obtener una autorización de comercialización de la Unión.

5. Si se revoca una autorización de exención hospitalaria debido a problemas de seguridad o eficacia, la autoridad competente del Estado miembro que haya autorizado la exención hospitalaria informará de ello a la Agencia. La Agencia informará a su vez a las autoridades competentes de los demás Estados miembros.

6. La autoridad competente del Estado miembro que haya autorizado una exención hospitalaria transmitirá anualmente a la Agencia los datos relativos al uso, la seguridad y la eficacia de los medicamentos de terapia avanzada preparados al amparo de la exención hospitalaria. La Agencia, en colaboración con las autoridades competentes de los Estados miembros y la Comisión, creará y mantendrá un repositorio de dichos datos que incluya un mecanismo para la presentación electrónica.

7. La Comisión adoptará actos de ejecución para especificar lo siguiente:

a) los detalles de la solicitud de autorización de exención hospitalaria a que se refiere el apartado 2, párrafo segundo, incluidos los datos que prueben la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos de terapia avanzada preparados al amparo de la exención hospitalaria, para la autorización y sus cambios posteriores;

b) el contenido y el formato para la recogida y comunicación de los datos a que se refiere el apartado 4;

c) las disposiciones prácticas para el intercambio de conocimientos entre titulares de autorizaciones de exención hospitalaria dentro del mismo Estado miembro o en diferentes Estados miembros;

d) las disposiciones para la preparación y utilización de medicamentos de terapia avanzada al amparo de una exención hospitalaria de manera ocasional.

Dichos actos de ejecución se adoptarán de conformidad con el procedimiento de examen a que se refiere el artículo 217, apartado 2.

8. A más tardar el … [cinco años a partir de la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva] y cada cinco años tras esa fecha, la Agencia presentará un informe a la Comisión sobre la experiencia adquirida con las autorizaciones de exenciones hospitalarias. Los informes se elaborarán a partir de contribuciones de los Estados miembros y de los datos a que se refiere el apartado 4. Los informes se harán públicos.

Artículo 4

Exenciones en determinadas circunstancias

1. A fin de atender necesidades especiales, todo Estado miembro podrá eximir de los requisitos de la presente Directiva los medicamentos que se suministren en respuesta a una prescripción para uso compasivo o a una prescripción para uso compasivo prevista, elaborados o utilizados de acuerdo con las indicaciones de un profesional sanitario autorizado y destinados a cubrir las necesidades especiales del paciente concreto bajo la responsabilidad personal directa de dicho profesional sanitario autorizado. No obstante, en tales casos, los Estados miembros alentarán a los profesionales sanitarios y a los pacientes a que comuniquen datos sobre la seguridad del uso de dichos medicamentos a la autoridad competente de ese Estado miembro de conformidad con lo dispuesto en el artículo 100.

   En el caso de los medicamentos alergénicos suministrados de conformidad con el presente apartado, la autoridad competente del Estado miembro podrá solicitar la presentación de la información pertinente de conformidad con el anexo II.

2. En casos debidamente justificados, cuando un Estado miembro considere que otras medidas son insuficientes para garantizar la disponibilidad de medicamentos específicos o de alternativas adecuadas para pacientes de dicho Estado miembro, podrá permitir temporalmente la preparación y el suministro de medicamentos para:

   a) mitigar o resolver la escasez en dicho Estado miembro;

b) atender las necesidades específicas de pacientes en dicho Estado miembro que se encuentren en una situación en la que la autorización de comercialización de un medicamento haya sido retirada a petición del titular de la autorización de comercialización, por motivos no relacionados con la calidad, la seguridad o la eficacia del medicamento, o

c) atender las necesidades específicas de pacientes en dicho Estado miembro que se encuentren en una situación en la que exista un medicamento autorizado en la Unión, pero que no tenga la concentración, la forma farmacéutica o la formulación específicas necesarias para atender dichas necesidades.

Las exenciones previstas en el presente apartado se aplicarán únicamente en la medida necesaria para atender las necesidades específicas de los pacientes en el Estado miembro de que se trate y solo cuando:

a) no haya ningún medicamento alternativo adecuado autorizado en la Unión; o

b) exista tal alternativa, pero no esté disponible en ese Estado miembro o no pueda suministrarse de conformidad con lo dispuesto en el apartado 1 del presente artículo.

Además, a los efectos de lo dispuesto en el párrafo primero, letra a), la exención se aplicará únicamente si la escasez en ese Estado miembro no puede resolverse mediante medidas coordinadas de la Unión.

El Estado miembro procurará, en la medida de lo posible, hacer frente a la escasez a que se refiere el párrafo primero, letra a), aplicando la presente Directiva y el Reglamento (UE) 2026/…[+] antes de recurrir al presente apartado. Las consideraciones meramente económicas no constituirán necesidades específicas para justificar la aplicación del presente apartado.

[+] DO: insértese en el texto el número del Reglamento que figura en el documento ST 7105/26 [2023/0131(COD)].

En el caso de los medicamentos preparados y suministrados de conformidad con lo dispuesto en el presente apartado, el Estado miembro garantizará que:

a) la preparación del medicamento esté autorizada por la autoridad competente de dicho Estado miembro sobre la base de una evaluación del caso y por motivos de salud pública;

b) en el supuesto de escasez a que se refiere el párrafo primero, letra a), la autorización prevista en la letra a) del presente párrafo se revoque cuando se resuelva la escasez o pueda suministrarse el medicamento de conformidad con lo dispuesto en el apartado 1;

c) en supuestos distintos del de escasez a que se refiere el párrafo primero, letras b) y c), la autorización con arreglo a la letra a) del presente párrafo se conceda por tiempo limitado, la necesidad de que la exención se evalúe con la frecuencia oportuna y se revoque la autorización sin demora indebida cuando un medicamento adecuado se autorice en la Unión y esté disponible en dicho Estado miembro o si el medicamento puede suministrarse de conformidad con lo dispuesto en el apartado 1;

d) exista una supervisión adecuada por parte de la autoridad competente de dicho Estado miembro y, en particular, se controle y evalúe cualquier problema relacionado con la calidad y la seguridad del medicamento;

e) la instalación que prepare el medicamento cumpla los principios de las prácticas correctas de fabricación a que se refiere el artículo 163;

f) la autoridad competente de dicho Estado miembro confirme la calidad, la seguridad y la eficacia del medicamento, así como que su relación beneficio-riesgo es favorable;

g) el medicamento se suministre a los pacientes bajo la supervisión de un profesional sanitario autorizado.

3. Los Estados miembros podrán eximir temporalmente de los requisitos de la presente Directiva los medicamentos fabricados y suministrados exclusivamente a las fuerzas armadas con fines militares o de defensa y preparados bajo la responsabilidad de la autoridad nacional en materia militar o de defensa sobre la base de monografías nacionales para la fabricación y evaluación de la calidad de dichos medicamentos.

4. Sin perjuicio de lo dispuesto en el artículo 30 del Reglamento (UE) 2026/…[+], los Estados miembros podrán autorizar temporalmente la utilización y distribución de un medicamento no autorizado en respuesta a la propagación supuesta o confirmada de agentes patógenos, toxinas, agentes químicos o radiación nuclear que puedan causar daños.

5. Los Estados miembros se asegurarán de que, con independencia de si se ha concedido una autorización de comercialización nacional o una centralizada, los titulares de autorizaciones de comercialización, los fabricantes y los profesionales sanitarios no tengan que asumir ninguna responsabilidad civil o administrativa por cualesquiera consecuencias derivadas del uso de un medicamento fuera de las indicaciones terapéuticas autorizadas o del uso de un medicamento no autorizado, siempre que tal uso esté recomendado o sea exigido por una autoridad competente de un Estado miembro en respuesta a la propagación supuesta o confirmada de agentes patógenos, toxinas, agentes químicos o radiación nuclear que puedan causar daños.

[+] DO: insértese en el texto el número del Reglamento que figura en el documento ST 7105/26 [2023/0131(COD)].

6. La responsabilidad por los daños causados por productos defectuosos prevista en la Directiva (UE) 2024/2853 del Parlamento Europeo y del Consejo[46] no se verá afectada por lo dispuesto en el apartado 5 del presente artículo.

Artículo 5

Definiciones

1. A los efectos de la presente Directiva, se entenderá por:

1) «medicamento» o «medicamento de uso humano»,

a) toda sustancia o combinación de sustancias que se presente como poseedora de propiedades para el tratamiento o prevención de enfermedades en seres humanos, o

b) toda sustancia o combinación de sustancias que pueda usarse en seres humanos 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) «sustancia», cualquier materia sin distinción de origen, pudiendo ser este:

a) humano, como tejidos y células humanos, sangre humana, secreciones humanas y productos derivados de sangre humana;

[46] Directiva (UE) 2024/2853 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 23 de octubre de 2024, sobre responsabilidad por los daños causados por productos defectuosos y por la que se deroga la Directiva 85/374/CEE del Consejo (DO L, 2024/2853, 18.11.2024, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2024/2853/oj).

b) animal, como animales enteros, órganos de animales y partes de estos, tejidos y células animales, secreciones animales, toxinas, extractos, sangre animal y productos derivados de sangre animal;

c) vegetal, como plantas, incluidas las algas, partes de plantas, secreciones y exudados vegetales y extractos;

d) químico, como los elementos químicos, materiales químicos naturales y productos químicos obtenidos por transformación química o síntesis;

e) microorganismos, como bacterias, virus y protozoos;

f) hongos, como los microhongos (levaduras);

3) «sustancia activa», toda sustancia o mezcla de sustancias destinadas a la fabricación de un medicamento y que, al ser utilizado en su producción, se convierte en un ingrediente activo de dicho medicamento, destinado a ejercer una acción farmacológica, inmunológica o metabólica con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas, o de establecer un diagnóstico médico;

4) «material de partida», todo material a partir del cual se fabrica o extrae una sustancia activa;

5) «producto intermedio», todo material parcialmente procesado que debe someterse a fases de fabricación adicionales antes de convertirse en un medicamento a granel o en un medicamento terminado;

6) «excipiente», todo ingrediente de un medicamento que no sea la sustancia activa;

7) «excipiente funcional», un excipiente que contribuye o mejora el funcionamiento de un medicamento, o que realiza una acción que es complementaria de la de la sustancia activa, pero que no tiene ninguna acción terapéutica propia;

8) «medicamento de terapia avanzada», un medicamento de terapia avanzada tal como se define en el artículo 2, apartado 1, letra a), del Reglamento (CE) n.º 1394/2007;

9) «medicamento combinado de terapia avanzada», un medicamento combinado de terapia avanzada tal como se define en el artículo 2, apartado 1, letra d), del Reglamento (CE) n.º 1394/2007, también cuando un medicamento de terapia génica forme parte del medicamento combinado de terapia avanzada;

10) «medicamento alergénico», todo medicamento destinado a detectar o provocar una alteración adquirida y específica en la respuesta inmunológica a un alérgeno;

11) «no clínico» en lo relativo a un estudio o ensayo, un estudio o un ensayo realizado *in vitro*, *ex vivo*, por ordenador o por medios químicos, o un ensayo *in vivo* que no se realice en seres humanos, relacionado con la investigación de la seguridad y la eficacia de un medicamento, como los análisis en células humanas aisladas, los sistemas microfisiológicos, incluidos los órganos en chip, la modelización por ordenador y otros métodos informáticos, otros métodos de prueba basados en la biología humana o no humana y los ensayos en animales, tanto simples como complejos;

12) «medicamento de referencia», un medicamento que está o ha sido autorizado por un Estado miembro o por la Comisión con arreglo al artículo 6, de conformidad con lo dispuesto en el artículo 7;

13) «medicamento genérico», un medicamento que tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en sustancias activas y la misma forma farmacéutica que el medicamento de referencia;

14) «medicamento biológico», un medicamento cuya sustancia activa se produce o se extrae a partir de una fuente biológica y que, debido a su complejidad, para su caracterización y la determinación de su calidad puede ser necesaria la combinación de ensayos físicos, químicos y biológicos junto con su estrategia de control;

15) «medicamento biosimilar», un medicamento biológico que es similar a un medicamento biológico de referencia y tiene la misma concentración, forma farmacéutica y vía de administración;

16) «carta de acceso», un documento original, firmado por el propietario de los datos o su representante, que permite a la autoridad competente del Estado miembro o a la Agencia, según corresponda, o a la Comisión utilizar los datos en beneficio de un tercero a efectos de la presente Directiva;

17) «medicamento de asociación en dosis fija», un medicamento consistente en una combinación de sustancias activas destinado a ser introducido en el mercado como una única forma farmacéutica;

18) «envase multimedicamento», un envase que contiene más de un medicamento con una única denominación de fantasía y destinado a ser utilizado en un tratamiento médico en el que los distintos medicamentos del envase se administran de forma simultánea o secuencial con fines medicinales;

19) «radiofármaco», todo medicamento que, cuando esté preparado para su uso, contenga uno o más radionucleidos (isótopos radiactivos), incorporados con un fin medicinal;

20) «generador de radionucleidos», todo sistema que incorpore un radionucleido padre fijo a partir del cual se produzca un radionucleido hijo obtenido por elución o por cualquier otro método y utilizado en un radiofármaco;

21) «equipo reactivo para la preparación de radiofármacos», todo preparado que deba reconstituirse o combinarse con radionucleidos en el radiofármaco final, generalmente antes de su administración;

22) «precursor de radionucleidos», todo radionucleido producido para el marcado radiactivo de otra sustancia antes de su administración;

23) «antimicrobiano», todo medicamento con acción directa sobre los microorganismos utilizado para el tratamiento o la prevención de infecciones o de enfermedades infecciosas, incluidos los antibióticos, los antivirales, los antifúngicos y los antiprotozoarios;

24) «resistencia a los antimicrobianos», la capacidad de un microorganismo para sobrevivir o multiplicarse en presencia de una concentración de un agente antimicrobiano que normalmente es suficiente, o lo ha sido anteriormente, para inhibir la multiplicación de dicho organismo o para destruirlo;

25) «combinación integrada de un medicamento con un producto sanitario», una combinación de un medicamento con un producto sanitario y en la que:

    a) ambos forman un producto integrado y la acción del medicamento es principal y no accesoria a la del producto sanitario, o

    b) el medicamento está destinado a ser administrado mediante el producto sanitario y ambos se introducen en el mercado formando un único producto integrado destinado exclusivamente a ser utilizado en la combinación dada, en la que el producto sanitario no es reutilizable;

26) «medicamento de uso exclusivo con un producto sanitario o con un producto sanitario para diagnóstico *in vitro*», un medicamento presentado en un envase con un producto sanitario o destinado a utilizarse con un producto sanitario específico o con un producto sanitario para diagnóstico *in vitro*, y mencionado en el resumen de las características del producto;

27) «combinación de un medicamento con un producto que no sea un producto sanitario», una combinación específica de un medicamento con un producto que no sea un producto sanitario o producto sanitario para diagnóstico *in vitro,* destinado a utilizarse en esa combinación de acuerdo con el resumen de las características del producto;

28) «producto sanitario», un producto sanitario tal como se define en el artículo 2, punto 1, del Reglamento (UE) 2017/745;

29) «producto sanitario para diagnóstico *in vitro*», un producto sanitario para diagnóstico *in vitro* tal como se define en el artículo 2, punto 2, del Reglamento (UE) 2017/746;

30) «medicamento inmunológico»,

    a) una vacuna, medicamento alergénico u otro medicamento que genere una respuesta inmunitaria activa y específica;

    b) un medicamento consistente en toxinas, sueros, anticuerpos policlonales o monoclonales u otras inmunoglobulinas y utilizado para provocar una inmunidad pasiva o para diagnosticar el estado de inmunidad;

31) «vacuna», un medicamento destinado a generar una respuesta inmunitaria para la prevención, incluida la profilaxis posterior a la exposición, y para el tratamiento de enfermedades causadas por un agente infeccioso;

32) «medicamento de terapia génica», todo medicamento, distinto de una vacuna contra enfermedades infecciosas, que contenga o consista en:

a) una sustancia o combinación de sustancias destinada a cambiar el genoma del hospedador por secuencias específicas o que contenga células que se hayan sometido a dicho cambio, o consista en ellas, o

b) un ácido nucleico recombinado o sintético utilizado en seres humanos o administrado a seres humanos con el fin de regular, sustituir o añadir una secuencia genética que ejerza su efecto mediante la transcripción o traducción duradera de los materiales genéticos transferidos, o que contenga células que se hayan sometido a dichos cambios o consista en ellas;

33) «medicamento de terapia celular somática», un medicamento biológico que tiene las características siguientes:

a) contiene células o tejidos, o consiste en células o tejidos 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 bien células o tejidos que no están destinados a desempeñar la misma función esencial en el receptor y en el donante;

b) se le atribuyen propiedades para tratar, prevenir o diagnosticar una enfermedad mediante la acción farmacológica, inmunológica o metabólica de sus células o tejidos, o se usa en seres humanos o se les administra para esos fines.

A efectos de lo dispuesto en la letra a), no se considerarán manipulaciones sustanciales las enumeradas, en particular, en el anexo I del Reglamento (CE) n.º 1394/2007.

34) «tecnología de plataforma», una tecnología o conjunto de tecnologías que tiene el potencial de incorporarse a más de un medicamento, o de ser utilizada por más de un medicamento, que es completa, está bien caracterizada, es reproducible y está normalizada, que se utiliza para el desarrollo, el proceso de fabricación o el control de calidad de medicamentos, que se basa en conocimientos anteriores, y que está establecida de acuerdo con unos principios científicos respecto a los cuales existe una certeza científica suficiente de que permanecerán inalterados en los distintos medicamentos;

35) «archivo maestro de tecnología de plataforma», un documento, elaborado por el propietario de la tecnología de plataforma, que contiene una descripción detallada de dicha tecnología;

36) «medicamento derivado de SoHO que no sea un medicamento de terapia avanzada», todo medicamento que contenga una sustancia de origen humano distinta de los tejidos y las células, o que consista en ella o se derive de ella, que tenga una uniformidad normalizada y se prepare mediante:

    a) un método que implique un proceso industrial que incluya la puesta en común de donaciones, o

    b) un proceso que extraiga un ingrediente activo de la sustancia de origen humano o transforme la sustancia de origen humano modificando sus propiedades intrínsecas;

37) «sustancia de origen humano» o «SoHO», una sustancia de origen humano tal como se define en el artículo 3, punto 1, del Reglamento (UE) 2024/1938;

38) «plan de gestión de riesgos», una descripción detallada del sistema de gestión de riesgos;

39) «sistema de gestión de riesgos», el conjunto de actividades e intervenciones de farmacovigilancia dirigidas a determinar, caracterizar, prevenir o reducir al mínimo los riesgos relativos a un medicamento, incluida la evaluación de la eficacia de dichas actividades e intervenciones;

40) «evaluación del riesgo para el medio ambiente», la evaluación de los riesgos para el medio ambiente o los riesgos para la salud pública que plantea la liberación del medicamento en el medio ambiente derivada del uso y la eliminación del medicamento, así como la determinación de medidas de prevención, limitación y mitigación de riesgos, y, en lo referente a los antimicrobianos, también la evaluación del riesgo de selección de resistencia a los antimicrobianos en el medio ambiente debido a la fabricación, utilización y eliminación de dicho medicamento;

41) «riesgos relacionados con el uso del medicamento», todo riesgo:

a) relacionado con la calidad, la seguridad y la eficacia del medicamento para la salud del paciente o la salud pública;

b) de efectos indeseables en el medio ambiente que plantea el medicamento;

c) de efectos indeseables en la salud pública debido a la liberación del medicamento en el medio ambiente, incluida la resistencia a los antimicrobianos;

42) «archivo maestro de la sustancia activa», la documentación preparada por el fabricante de la sustancia activa que contiene datos y documentos sobre la calidad de la sustancia activa, incluida una descripción detallada del proceso de fabricación, del control de calidad durante la fabricación y de la validación del proceso;

43) «plan de investigación pediátrica», un programa de investigación y desarrollo destinado a garantizar que se generen los datos necesarios para determinar las condiciones en las que un medicamento puede ser autorizado para el tratamiento de la población pediátrica;

44) «población pediátrica», el sector de la población desde el nacimiento hasta los dieciocho años;

45) «prescripción médica», toda prescripción médica realizada por un profesional facultado a tal efecto;

46) «abuso de medicamentos», el consumo excesivo intencionado de medicamentos, ya sea habitual o esporádico, que va acompañado de reacciones nocivas físicas o psicológicas;

47) «relación beneficio-riesgo», una evaluación de los efectos terapéuticos positivos de un medicamento en relación con los riesgos a que se refiere el punto 41, letra a);

48) «representante del titular de la autorización de comercialización», la persona, normalmente conocida como representante local, designada por el titular de la autorización de comercialización para representarlo en el Estado miembro de que se trate;

49) «prospecto», una nota que contiene información destinada al usuario y que acompaña al medicamento;

50) «embalaje exterior», el embalaje en el que se coloca el acondicionamiento primario;

51) «acondicionamiento primario», el envase o cualquier otra forma de acondicionamiento que se encuentra en contacto directo con el medicamento;

52) «etiquetado», la información que figura en el acondicionamiento primario o en el embalaje exterior;

53) «denominación del medicamento»:

a) una denominación de fantasía que no pueda confundirse con la denominación común, o

b) una denominación común o nombre científico acompañado de la marca del medicamento o del nombre del titular de la autorización de comercialización;

54) «denominación común», la denominación común internacional recomendada por la Organización Mundial de la Salud para una sustancia activa;

55) «concentración» en lo relativo a un medicamento, el contenido de las sustancias activas de un medicamento, expresado en cantidad por unidad de toma, por unidad de volumen o por unidad de peso, en función de la forma farmacéutica;

56) «medicamento falsificado», todo medicamento cuya presentación sea falsa con respecto a:

a) su identidad, incluidos el acondicionamiento y el etiquetado, su denominación o su composición en lo que respecta a cualquiera de sus ingredientes, incluidos los excipientes, o a la concentración de dichos ingredientes;

b) su origen, incluidos el fabricante, el país de fabricación, el país de origen o el titular de la autorización de comercialización, o

c) su historial, incluidos los registros y documentos relativos a los canales de distribución empleados.

La presente definición no comprende los defectos de calidad involuntarios y se entiende sin perjuicio de las violaciones de los derechos de propiedad intelectual e industrial.

57) «emergencia de salud pública», una emergencia de salud pública reconocida a escala de la Unión por la Comisión en virtud del artículo 23, apartado 1, del Reglamento (UE) 2022/2371;

58) «entidad sin ánimo de lucro», una persona física o jurídica que no obtiene beneficios ni tiene intención de obtenerlos, o que no está bajo el control, directo o indirecto, de ninguna entidad que obtiene beneficios ni ha celebrado ningún acuerdo con una entidad de ese tipo relativo al patrocinio del desarrollo de un medicamento o a la participación en dicho desarrollo, y, en el caso de una persona jurídica, que no es propiedad de tal entidad; las «entidades que no ejercen una actividad económica» a que se refiere el anexo V del Reglamento (UE) 2024/568 del Parlamento Europeo y del Consejo[47] se considerarán «entidades sin ánimo de lucro»;

59) «microempresas, pequeñas y medianas empresas», las microempresas, pequeñas y medianas empresas tal como se definen en el artículo 2 del anexo de la Recomendación 2003/361/CE de la Comisión[48];

60) «modificación» o «modificación de los términos de una autorización de comercialización»:

a) todo cambio del contenido de los datos y documentos contemplados en el artículo 6, apartado 2, los artículos 10 a 15 o el artículo 65 y los anexos I y II de la presente Directiva y en el artículo 7 del Reglamento (UE) 2026/…[+], o

---

47 Reglamento (UE) 2024/568 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 7 de febrero de 2024, relativo a las tasas y gastos cobrados por la Agencia Europea de Medicamentos, por el que se modifican los Reglamentos (UE) 2017/745 y (UE) 2022/123 del Parlamento Europeo y del Consejo y se derogan el Reglamento (UE) n.º 658/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo y el Reglamento (CE) n.º 297/95 del Consejo (DO L, 2024/568, 14.2.2024, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2024/568/oj).

48 Recomendación 2003/361/CE de la Comisión, de 6 de mayo de 2003, sobre la definición de microempresas, pequeñas y medianas empresas (DO L 124 de 20.5.2003, p. 36, ELI: http://data.europa.eu/eli/reco/2003/361/oj).

+ DO: insértese en el texto el número del Reglamento que figura en el documento ST 7105/26 [2023/0131(COD)].

b) todo cambio de los términos de la decisión por la que se concede la autorización de comercialización de un medicamento, incluido el resumen de las características del producto y cualquier condición, obligación o restricción que afecte a la autorización de comercialización, o los cambios en el etiquetado o el prospecto relacionados con cambios en el resumen de las características del producto;

61) «estudio posautorización de seguridad », todo estudio relacionado con un medicamento autorizado efectuado con el propósito de detectar, caracterizar o cuantificar un riesgo para la seguridad, confirmar el perfil de seguridad del medicamento o medir la efectividad de las medidas de gestión de riesgos;

62) «sistema de farmacovigilancia», un sistema utilizado por los titulares de autorizaciones de comercialización o por los Estados miembros para desempeñar las funciones y asumir las responsabilidades establecidas en el capítulo IX y dirigido a controlar la seguridad de los medicamentos autorizados y detectar cualquier cambio en su relación beneficio-riesgo;

63) «archivo maestro del sistema de farmacovigilancia», una descripción detallada del sistema de farmacovigilancia utilizado por el titular de la autorización de comercialización en relación con uno o varios medicamentos autorizados;

64) «reacción adversa», una respuesta nociva y no intencionada a un medicamento;

65) «reacción adversa grave», una reacción adversa que ocasione la muerte del paciente, ponga en peligro su vida, requiera una hospitalización o una prolongación de esta, ocasione una discapacidad o una incapacidad importante o persistente o produzca una anomalía o malformación congénita;

66) «reacción adversa inesperada», una reacción adversa cuya naturaleza, gravedad o consecuencias no concuerden con la información que figura en el resumen de las características del producto;

67) «medicamento homeopático», un medicamento preparado a partir de cepas homeopáticas con arreglo a un procedimiento de fabricación homeopático descrito en la Farmacopea Europea o, en su defecto, en las farmacopeas utilizadas en la actualidad de forma oficial en los Estados miembros;

68) «medicamento tradicional a base de plantas», un medicamento a base de plantas que cumpla las condiciones establecidas en el artículo 138, apartado 1;

69) «medicamento a base de plantas», todo medicamento que contenga exclusivamente como ingredientes activos una o varias sustancias vegetales o uno o varios preparados vegetales, o una o varias sustancias vegetales en combinación con uno o varios preparados vegetales;

70) «sustancias vegetales», todas las plantas, las partes de plantas, las algas, hongos y líquenes, principalmente enteros, fragmentados o cortados, usados sin tratar, normalmente secos o frescos, y ciertos exudados que no hayan sido sometidos a un tratamiento específico; se definen de forma precisa por la parte de la planta utilizada y la denominación botánica de acuerdo con el sistema binomial (género, especie, variedad y autor);

71) «preparados vegetales», los preparados que se obtienen sometiendo sustancias vegetales a tratamientos como extracción, destilación, prensado, fraccionamiento, purificación, concentración o fermentación, incluidas las sustancias vegetales trituradas o pulverizadas, las tinturas, los extractos, los aceites esenciales, los zumos exprimidos y los exudados tratados;

72) «producto equivalente», un producto con las mismas sustancias activas, independientemente de los excipientes utilizados, la misma o similar finalidad prevista, una concentración y posología equivalentes y la misma o similar vía de administración que el medicamento tradicional a base de plantas para el que se ha solicitado el registro para uso tradicional;

73) «fabricación de medicamentos», toda operación que forme parte de la producción de un medicamento a partir de sustancias activas y excipientes y toda operación conexa, incluida la elaboración, el envasado, la esterilización y el montaje, las operaciones de etiquetado, acondicionamiento primario y embalaje exterior, y el reacondicionamiento, el almacenamiento, las pruebas de control de calidad y el visto bueno para la distribución;

74) «fabricación descentralizada», un conjunto de actividades de fabricación relativas a los medicamentos que se llevan a cabo bajo el control de una planta central que supervisa una o más plantas descentralizadas en las que tienen lugar dichas actividades y que están situadas suficientemente cerca de los pacientes;

75) «fabricación de sustancias activas», toda operación que forme parte de la producción de una sustancia activa a partir de materiales de partida y cualquier otra operación conexa, incluidas las operaciones de elaboración, acondicionamiento y etiquetado, y el reacondicionamiento, el almacenamiento, las pruebas de control de calidad y el visto bueno para la distribución;

76) «distribución mayorista», respecto de los medicamentos, toda actividad que consista en adquirirlos, conservarlos, suministrarlos o exportarlos, ya sea con fines de lucro o sin ellos, excluido el suministro de medicamentos al público; dichas actividades se realizan con los fabricantes o sus depositarios, los importadores, otros distribuidores mayoristas o con los farmacéuticos y otras personas autorizadas o facultadas, en el Estado miembro de que se trate, para suministrar medicamentos al público;

77) «intermediación de medicamentos», todas las actividades relativas a la venta o compra de medicamentos, a excepción de la distribución mayorista, que no incluyen contacto físico con los medicamentos y que consisten en la negociación de manera independiente y en nombre de otra persona física o jurídica;

78) «obligación de servicio público», una obligación de garantizar permanentemente una variedad adecuada de medicamentos para responder a las necesidades de un territorio geográfico determinado, así como la entrega del suministro solicitado, en cualquier punto de ese territorio, en plazos muy breves.

2. La Comisión estará facultada para adoptar actos delegados con arreglo al artículo 218 a fin de modificar las definiciones establecidas en el apartado 1, puntos 2 a 7, 9, 10, 14, 17 a 23, 25, 26, 27 y 30 a 36, para tener en cuenta los avances científicos y técnicos y habida cuenta de las definiciones acordadas a nivel de la Unión e internacional sin modificar el alcance de las definiciones.

Capítulo II
Requisitos de las solicitudes de autorización de comercialización nacionales y centralizadas

SECCIÓN 1
DISPOSICIONES GENERALES

Artículo 6

Autorizaciones de comercialización

1. Un medicamento podrá introducirse en el mercado de un Estado miembro solamente cuando se haya concedido una autorización de comercialización de conformidad con el capítulo III de la presente Directiva (en lo sucesivo, «autorización de comercialización nacional») o de conformidad con el Reglamento (UE) 2026/...[+] (en lo sucesivo, «autorización de comercialización centralizada»).

[+] DO: insértese en el texto el número del Reglamento que figura en el documento ST 7105/26 [2023/0131(COD)].

2. Cuando se haya concedido una autorización de comercialización inicial relativa a un medicamento, cualquier desarrollo de dicho medicamento, como indicaciones terapéuticas, concentraciones, formas farmacéuticas, vías de administración y presentaciones adicionales, así como cualquier modificación de la autorización de comercialización, estarán incluidos en la autorización de comercialización inicial o cubiertos por una autorización de comercialización distinta como dispone el apartado 1. Se considerará que todas esas autorizaciones de comercialización pertenecen a la misma autorización global de comercialización, en particular, a efectos de las solicitudes de autorización de comercialización con arreglo a los artículos 10 a 13, también en lo que se refiere a la expiración del período de protección normativa de datos para las solicitudes que utilicen un medicamento de referencia.

Artículo 7

Requisitos generales aplicables a las solicitudes de autorización de comercialización

1. Para obtener una autorización de comercialización, se presentará una solicitud electrónica de autorización de comercialización ante la autoridad competente del Estado miembro o ante la Agencia, según proceda, en un formato común. La Agencia pondrá a disposición el formato común previa consulta a los Estados miembros.

2. La solicitud de autorización de comercialización incluirá los datos y los documentos enumerados en el anexo I de conformidad con el anexo II. En su caso, la solicitud de autorización de comercialización podrá incluir resúmenes, certificados, protocolos o archivos maestros con arreglo a la sección 4 del presente capítulo y al anexo II.

3. Los documentos y la información sobre los resultados de las pruebas farmacéuticas y no clínicas y de los estudios clínicos a que se refiere el anexo I irán acompañados de resúmenes detallados de conformidad con el artículo 8 de la presente Directiva y de datos brutos de apoyo de conformidad con el artículo 32, apartado 1, letra e), de la presente Directiva o el artículo 7 del Reglamento (UE) 2026/...[+].

4. El sistema de gestión de riesgos contemplado en el anexo I deberá ser proporcionado a los riesgos detectados y a los riesgos potenciales del medicamento, y con la necesidad de datos sobre seguridad en la fase posautorización.

5. La solicitud de autorización de comercialización de un medicamento que no esté autorizado en la Unión en el momento de la entrada en vigor de la presente Directiva y de nuevas indicaciones terapéuticas, incluidas indicaciones pediátricas, nuevas formas farmacéuticas, nuevas concentraciones y nuevas vías de administración de medicamentos autorizados que estén protegidos bien por un certificado complementario de protección con arreglo al Reglamento (CE) n.º 469/2009, bien por una patente que reúna los requisitos para la concesión de un certificado complementario de protección, deberá incluir uno de los elementos siguientes:

   a) los resultados de todos los estudios realizados y los detalles de toda la información recogida de conformidad con un plan de investigación pediátrica aprobado;

   b) una decisión de la Agencia por la que se conceda una dispensa para una clase de medicamentos o para un medicamento específico con arreglo al artículo 77 del Reglamento (UE) 2026/…[+];

[+] DO: insértese en el texto el número del Reglamento que figura en el documento ST 7105/26 [2023/0131(COD)].

c) una decisión de la Agencia por la que se conceda un aplazamiento de conformidad con el artículo 83 del Reglamento (UE) 2026/…[+];

d) una decisión de la Agencia, adoptada en consulta con la Comisión de conformidad con el artículo 85 del Reglamento (UE) 2026/…[+], para establecer excepciones temporales a lo dispuesto en las letras a) a d) del presente párrafo en caso de emergencias de salud pública.

Los documentos a que se refiere el párrafo primero, letras a) a d), comprenderán, conjuntamente, a todos los subgrupos de la población pediátrica.

6. El apartado 5 del presente artículo no se aplicará a los medicamentos autorizados en virtud de los artículos 10, 12, 14 y 129 a 145, ni a los medicamentos autorizados en virtud de los artículos 11 y 13 que no estén protegidos ni por un certificado complementario de protección en virtud del Reglamento (CE) n.º 469/2009 ni por una patente que reúna los requisitos para la concesión de un certificado complementario de protección.

7. El solicitante de la autorización de comercialización deberá demostrar que el principio de reemplazo, reducción y refinamiento de los ensayos con animales para fines científicos se ha aplicado de conformidad con la Directiva 2010/63/UE en relación con cualquier estudio con animales realizado en apoyo de la solicitud.

[+] DO: insértese en el texto el número del Reglamento que figura en el documento ST 7105/26 [2023/0131(COD)].

El solicitante de la autorización de comercialización no llevará a cabo ensayos con animales en caso de que se disponga de métodos de ensayo sin animales científicamente satisfactorios. Cuando no se disponga de métodos de ensayo sin animales científicamente satisfactorios, los ensayos con animales se llevarán a cabo de conformidad con la Directiva 2010/63/UE.

Artículo 8

Verificación por expertos

1. El solicitante de la autorización de comercialización se asegurará de que los resúmenes detallados a que se refiere el artículo 7, apartado 3, hayan sido elaborados y firmados por expertos que posean las cualificaciones técnicas o profesionales necesarias antes de ser presentados a las autoridades competentes del Estado miembro o a la Agencia, según proceda. Las cualificaciones técnicas o profesionales de los expertos se expondrán en un breve *curriculum vitae*.

2. Los expertos a los que se refiere el apartado 1 del presente artículo deberán justificar todo recurso a la literatura científica contemplada en el artículo 14 de acuerdo con los requisitos establecidos en el anexo II.

Artículo 9

Medicamentos fabricados fuera de la Unión

Los Estados miembros adoptarán todas las medidas adecuadas a fin de que:

a) sus autoridades competentes o la Agencia, según proceda, verifiquen que los fabricantes e importadores de medicamentos procedentes de terceros países estén capacitados para llevar a cabo la fabricación de medicamentos en observancia de los datos proporcionados con arreglo al anexo I y para efectuar los controles según los métodos descritos en los datos que acompañan a la solicitud de conformidad con dicho anexo;

b) sus autoridades competentes o la Agencia, según proceda, puedan autorizar a los fabricantes e importadores de medicamentos procedentes de terceros países, en casos justificados, a que determinadas fases de la fabricación o determinados controles previstos en la letra a) se efectúen por terceros; en tales casos, las verificaciones de las autoridades competentes también se efectuarán en el establecimiento elegido.

SECCIÓN 2

REQUISITOS ESPECÍFICOS PARA LAS SOLICITUDES DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN ABREVIADAS O BASADAS EN DATOS BIBLIOGRÁFICOS O EN EL CONSENTIMIENTO

Artículo 10

Solicitudes de autorización de comercialización relativas a medicamentos genéricos

1. Como excepción a lo dispuesto en el artículo 7, apartado 2, el solicitante de una autorización de comercialización de un medicamento genérico no estará obligado a proporcionar a las autoridades competentes de los Estados miembros o a la Agencia, según proceda, los resultados de las pruebas no clínicas ni de los estudios clínicos si se demuestra la equivalencia entre el medicamento genérico y el medicamento de referencia.

2. Con el fin de demostrar la equivalencia de un medicamento genérico a que se refiere el apartado 1, el solicitante de la autorización de comercialización deberá:

   a) presentar a las autoridades competentes de los Estados miembros o a la Agencia, según proceda, estudios de equivalencia o proporcionar una justificación de por qué no se realizaron dichos estudios, y

   b) demostrar que el medicamento genérico cumple los criterios pertinentes establecidos en las directrices detalladas correspondientes.

3. Lo dispuesto en el apartado 1 será asimismo aplicable cuando el medicamento de referencia no haya sido autorizado en el Estado miembro en que se presente la solicitud de autorización de comercialización para el medicamento genérico. En tal caso, el solicitante de la autorización de comercialización deberá indicar en la solicitud de autorización de comercialización del medicamento genérico el nombre del Estado miembro en que esté autorizado o haya sido autorizado el medicamento de referencia.

A petición de la autoridad competente del Estado miembro en que se presente la solicitud de autorización de comercialización del medicamento genérico, la autoridad competente del otro Estado miembro transmitirá en el plazo de un mes una confirmación 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 pertinente.

Las diferentes formas farmacéuticas orales de liberación inmediata se considerarán la misma forma farmacéutica.

4. Las diferentes sales, ésteres, éteres, isómeros, mezclas de isómeros, complejos o derivados de una sustancia activa se considerarán una misma sustancia activa, a menos que sus propiedades difieran significativamente en cuanto a seguridad o eficacia. El solicitante de una autorización de comercialización del medicamento genérico presentará información adicional para demostrar que las diferentes sales, ésteres, éteres, isómeros, mezclas de isómeros, complejos o derivados de una sustancia activa no difieren significativamente con respecto a dichas propiedades.

5. Cuando existan diferencias significativas respecto de las propiedades tal como dispone el apartado 4 , el solicitante presentará información adicional para demostrar la seguridad o la eficacia de las diferentes sales, ésteres, éteres, isómeros, mezclas de isómeros, complejos o derivados de la sustancia activa autorizada del medicamento de referencia en una solicitud de autorización de comercialización con arreglo al artículo 11.

Artículo 11

Solicitudes de autorización de comercialización de medicamentos híbridos

En los casos de solicitudes de autorización de comercialización de medicamentos que no respondan a la definición de «medicamento genérico» o difieran en la concentración, la forma farmacéutica, la vía de administración o las indicaciones terapéuticas respecto al medicamento de referencia («medicamento híbrido»), se proporcionarán a las autoridades competentes de los Estados miembros o a la Agencia, según proceda, los resultados de las pruebas no clínicas o de los estudios clínicos pertinentes en la medida necesaria para establecer un puente científico con los datos en que se basa la autorización de comercialización del medicamento de referencia y para demostrar el perfil de seguridad y eficacia del medicamento híbrido.

Artículo 12

Solicitudes de autorización de comercialización de medicamentos biosimilares

Respecto de los medicamentos biosimilares, se proporcionarán a las autoridades competentes de los Estados miembros o a la Agencia, según proceda, los resultados de las pruebas y estudios de comparabilidad adecuados. El tipo y la cantidad de datos suplementarios que se habrán de proporcionar deberán cumplir los criterios pertinentes establecidos en el anexo II y en las directrices detalladas en la materia. No se solicitarán los resultados de otras pruebas y estudios del expediente correspondiente al medicamento de referencia.

Artículo 13

Solicitudes de autorización de comercialización de medicamentos biohíbridos

En los casos en que el medicamento biológico no responda a la definición de medicamento biosimilar o difiera en la concentración, la forma farmacéutica, la vía de administración o las indicaciones terapéuticas respecto al medicamento biológico de referencia («medicamento biohíbrido»), se proporcionarán a las autoridades competentes de los Estados miembros o a la Agencia, según proceda, los resultados de las pruebas no clínicas o de los estudios clínicos adecuados en la medida necesaria para establecer un puente científico con los datos en que se basa la autorización de comercialización del medicamento biológico de referencia y para demostrar el perfil de seguridad y eficacia del medicamento biohíbrido.

Artículo 14

Solicitudes de autorización de comercialización basadas en datos bibliográficos

Como excepción a lo dispuesto en el artículo 7, apartado 2, el solicitante de la autorización de comercialización no estará obligado a proporcionar los resultados de pruebas no clínicas o estudios clínicos si el solicitante de la autorización de comercialización puede demostrar que las sustancias activas del medicamento han tenido un uso médico bien establecido en la Unión para el mismo uso terapéutico y la misma vía de administración durante al menos diez años, con una eficacia reconocida y un nivel aceptable de seguridad en las condiciones establecidas en el anexo II. En tales casos, los resultados de las pruebas y de los ensayos se sustituirán por datos bibliográficos adecuados en forma de literatura científica, y el solicitante de la autorización de comercialización establecerá un puente científico entre los datos bibliográficos y el medicamento de que se trate.

Solo se presentarán solicitudes de autorización de comercialización sobre la base del presente artículo cuando el solicitante de la autorización de comercialización demuestre que:

a) en el momento de la presentación de la solicitud de autorización de comercialización ningún medicamento de referencia está autorizado o ha sido autorizado en la Unión para la sustancia activa del medicamento de que se trate;

b) aunque un medicamento de referencia haya sido autorizado en la Unión para la sustancia activa del medicamento de que se trate, no está disponible en el mercado en la Unión en el momento de la presentación de la solicitud de autorización de comercialización; o

c) la solicitud de autorización de comercialización se refiere a un medicamento a base de plantas cuya eficacia y seguridad se han establecido y documentado en una monografía pertinente de la Unión sobre plantas medicinales.

Artículo 15

Solicitudes de autorización de comercialización basadas en el consentimiento

Tras la concesión de la autorización de comercialización, el titular de esta podrá permitir, mediante una carta de acceso, que se utilice toda la documentación mencionada en el artículo 7, apartado 2, para el examen de solicitudes de autorización de comercialización relativas a otros medicamentos con la misma composición cualitativa y cuantitativa de sustancias activas y la misma forma farmacéutica.

SECCIÓN 3

REQUISITOS ESPECÍFICOS APLICABLES A LAS SOLICITUDES DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN DE DETERMINADAS CATEGORÍAS DE MEDICAMENTOS

Artículo 16

Medicamentos de asociación en dosis fija, autorización de comercialización de plataforma y envases multimedicamento

1. Cuando esté debidamente justificado con fines clínicos, podrá concederse una autorización de comercialización para un medicamento de asociación en dosis fija.

2. Cuando esté debidamente justificado con fines clínicos, podrá concederse una autorización de comercialización para un medicamento compuesto por un componente fijo y un componente variable predefinido para, en su caso, hacer frente a diferentes variantes de un agente infeccioso o, en caso necesario, adaptar el medicamento a las características del paciente concreto o de un grupo de pacientes («autorización de comercialización de plataforma»).

Antes de presentar una solicitud de autorización de comercialización de tal medicamento, el solicitante deberá obtener el acuerdo de la autoridad competente del Estado miembro o de la Agencia, según proceda, para la presentación de la solicitud.

3. Cuando esté justificado por motivos de salud pública, podrá concederse, en circunstancias excepcionales, una autorización de comercialización relativa a un envase multimedicamento cuando las sustancias activas no puedan combinarse en un medicamento de asociación en dosis fija.

Antes de presentar una solicitud de autorización de comercialización de tal envase multimedicamento, el solicitante deberá obtener el acuerdo de la autoridad competente del Estado miembro o de la Agencia, según proceda, para la presentación de la solicitud.

Artículo 17

Radiofármacos

1. Se requerirá una autorización de comercialización para los generadores de radionucleidos, los equipos reactivos para la preparación de radiofármacos y los precursores de radionucleidos, a menos que se utilicen como materiales de partida, sustancias activas o productos intermedios de radiofármacos cubiertos por una autorización de comercialización con arreglo al artículo 6, apartado 1.

2. No será obligatoria autorización de comercialización para un radiofármaco que se prepare en el momento de su uso por una persona o un establecimiento autorizados, de conformidad con la legislación nacional, para utilizar tal radiofármaco en un centro sanitario autorizado, y que se prepare exclusivamente a partir de generadores de radionucleidos, equipos reactivos para la preparación de radiofármacos o precursores de radionucleidos autorizados de acuerdo con el resumen de las características del producto.

Artículo 18

Antimicrobianos

1. Cuando la solicitud de autorización de comercialización se refiera a un antimicrobiano, la solicitud incluirá, además de la información mencionada en el artículo 7, apartado 2, lo siguiente de conformidad con el anexo I:

   a) el plan de optimización de uso de los antimicrobianos;

   b) una descripción de los requisitos especiales de información indicados en el artículo 72.

2. La autoridad competente del Estado miembro o la Agencia, según proceda, examinará la información presentada de conformidad con el apartado 1. La autoridad competente del Estado miembro o la Agencia, según proceda, impondrá obligaciones al titular de la autorización de comercialización si considera que las medidas de mitigación de riesgos incluidas en el plan de optimización de uso de los antimicrobianos no son satisfactorias.

3. Cuando un envase de antimicrobianos esté destinado a ser dispensado directamente a los pacientes, el titular de la autorización de comercialización garantizará que el tamaño del envase de antimicrobianos se corresponda con la posología y duración habituales del tratamiento.

Artículo 19

Combinaciones integradas de un medicamento con un producto sanitario

1. En el caso de combinaciones integradas de un medicamento con un producto sanitario, el solicitante de la autorización de comercialización presentará datos que demuestren el uso seguro y eficaz de la combinación integrada del medicamento con el producto sanitario.

   La autoridad competente del Estado miembro o la Agencia, según proceda, evaluará la relación beneficio-riesgo de la combinación integrada de un medicamento con un producto sanitario, teniendo en cuenta la idoneidad del uso del medicamento junto con el producto sanitario.

2. Los requisitos generales de seguridad y funcionamiento pertinentes establecidos en el anexo I del Reglamento (UE) 2017/745 se aplicarán en lo que respecta a la seguridad y el funcionamiento del producto sanitario que forma parte de la combinación integrada de un medicamento con un producto sanitario.

3. La solicitud de autorización de comercialización de la combinación integrada de un medicamento con un producto sanitario deberá incluir documentación, con arreglo al anexo II de la presente Directiva, en la que se demuestre la conformidad del producto sanitario que forma parte de la combinación integrada de un medicamento con un producto sanitario con los requisitos generales de seguridad y funcionamiento establecidos en el anexo I del Reglamento (UE) 2017/745 (en lo sucesivo, «evaluación de la conformidad»), incluidos los resultados de la evaluación de la conformidad o, en su caso, un dictamen de un organismo notificado sobre la conformidad de dicho producto sanitario con los requisitos generales de seguridad y funcionamiento establecidos en el anexo I del Reglamento (UE) 2017/745 .

4. En su evaluación de la combinación integrada de un medicamento con un producto sanitario, la autoridad competente del Estado miembro o la Agencia, según proceda, reconocerá los resultados de la evaluación de la conformidad, incluidos, en su caso, los resultados de la evaluación realizada por un organismo notificado.

5. El solicitante de la autorización de comercialización presentará, a petición de la autoridad competente del Estado miembro o la Agencia, según proceda, cualquier información adicional relacionada con el producto sanitario y que sea pertinente para la evaluación de la relación beneficio-riesgo de la combinación integrada de un medicamento con un producto sanitario.

Artículo 20

Medicamentos de uso exclusivo con un producto sanitario o con un producto sanitario para diagnóstico in vitro

1. En el caso de medicamentos de uso exclusivo con un producto sanitario o con un producto sanitario para diagnóstico *in vitro*, el solicitante de la autorización de comercialización presentará datos que demuestren el uso seguro y eficaz del medicamento teniendo en cuenta su uso con el producto sanitario o con el producto sanitario para diagnóstico *in vitro*.

   Las autoridades competentes de los Estados miembros o la Agencia, según proceda, evaluarán la relación beneficio-riesgo del medicamento teniendo en cuenta el uso del medicamento junto con el producto sanitario o el producto sanitario para diagnóstico *in vitro*.

2. En el caso de medicamentos de uso exclusivo con un producto sanitario o con un producto sanitario para diagnóstico *in vitro*, el producto sanitario o el producto sanitario para diagnóstico *in vitro* cumplirá los requisitos establecidos en los Reglamentos (UE) 2017/745 o (UE) 2017/746, según proceda.

3. La solicitud de autorización de comercialización de un medicamento de uso exclusivo con un producto sanitario o con un producto sanitario para diagnóstico *in vitro* incluirá la documentación con arreglo al anexo II que demuestre la conformidad del producto sanitario o del producto sanitario para diagnóstico *in vitro* con los requisitos generales de seguridad y funcionamiento, incluidos, en su caso, los resultados de la evaluación o el informe de la evaluación de la conformidad realizada por un organismo notificado.

4. En su evaluación del medicamento de uso exclusivo con un producto sanitario o con un producto sanitario para diagnóstico *in vitro*, las autoridades competentes de los Estados miembros o la Agencia, según proceda, reconocerán los resultados de la evaluación de la conformidad del producto sanitario o del producto sanitario para diagnóstico *in vitro* en cuestión con los requisitos generales de seguridad y funcionamiento establecidos en el anexo I del Reglamento (UE) 2017/745 o en el anexo I del Reglamento (UE) 2017/746, según proceda, incluidos, en su caso, los resultados de la evaluación realizada por un organismo notificado.

5. El solicitante de la autorización de comercialización presentará, a petición de las autoridades competentes de los Estados miembros o la Agencia, según proceda, cualquier información adicional relacionada con el producto sanitario o el producto sanitario para diagnóstico *in vitro* que sea pertinente para la evaluación de la relación beneficio-riesgo del medicamento de uso exclusivo con un producto sanitario o con un producto sanitario para diagnóstico *in vitro*, teniendo en cuenta el uso del medicamento con el producto sanitario o el producto sanitario para diagnóstico *in vitro*.

6. Si la acción del medicamento no es accesoria a la del producto sanitario o el producto sanitario para diagnóstico *in vitro*, el medicamento deberá cumplir los requisitos de la presente Directiva y del Reglamento (UE) 2026/...[+], teniendo en cuenta su uso con el producto sanitario o el producto sanitario para diagnóstico *in vitro*, sin perjuicio de los requisitos específicos de los Reglamentos (UE) 2017/745 o (UE) 2017/746, según proceda.

[+] DO: insértese en el texto el número del Reglamento que figura en el documento ST 7105/26 [2023/0131(COD)].

A los efectos del presente apartado, el solicitante de la autorización de comercialización presentará, a petición de las autoridades competentes de los Estados miembros o a petición de la Agencia, según proceda, cualquier información adicional relacionada con el producto sanitario o el producto sanitario para diagnóstico *in vitro*, teniendo en cuenta su uso con el medicamento, que sea pertinente para el seguimiento posterior a la autorización del medicamento, sin perjuicio de los requisitos específicos del Reglamento (UE) 2026/…[+].

Artículo 21

Combinaciones de medicamentos con productos que no sean productos sanitarios

1. En el caso de combinaciones de un medicamento con un producto que no sea un producto sanitario, el solicitante de la autorización de comercialización presentará datos que demuestren el uso seguro y eficaz de la combinación del medicamento y del otro producto.

   La autoridad competente del Estado miembro o la Agencia, según proceda, evaluará la relación beneficio-riesgo de la combinación de un medicamento con un producto que no sea un producto sanitario, teniendo en cuenta el uso del medicamento junto con el otro producto.

2. A petición de la autoridad competente del Estado miembro o a petición de la Agencia, según proceda, el solicitante de la autorización de comercialización presentará cualquier información adicional relacionada con el producto que no sea un producto sanitario y que sea pertinente para la evaluación de la relación beneficio-riesgo de la combinación de un medicamento con un producto que no sea un producto sanitario, teniendo en cuenta la idoneidad del uso del medicamento con el otro producto.

[+] DO: insértese en el texto el número del Reglamento que figura en el documento ST 7105/26 [2023/0131(COD)].

3. La autoridad competente del Estado miembro o la Agencia, según proceda, podrá solicitar un dictamen a la autoridad responsable de la supervisión del producto que no sea un producto sanitario.

SECCIÓN 4

REQUISITOS ESPECÍFICOS DEL EXPEDIENTE

Artículo 22

Plan de gestión de riesgos

1. El solicitante de una autorización de comercialización de un medicamento a que se refieren los artículos 10 y 12 no estará obligado a presentar un plan de gestión de riesgos ni un resumen de este, siempre que no existan medidas adicionales de minimización de riesgos para el medicamento de referencia y que la autorización de comercialización del medicamento de referencia no haya sido retirada antes de la presentación de la solicitud de autorización de comercialización.

2. El plan de gestión de riesgos de los medicamentos a que se refieren los artículos 11 y 13 se limitará a las diferencias entre esos medicamentos y el medicamento de referencia, siempre que no existan medidas adicionales de minimización de riesgos para el medicamento de referencia y que la autorización de comercialización del medicamento de referencia no haya sido retirada antes de la presentación de la solicitud de autorización de comercialización.

Artículo 23

Evaluación del riesgo para el medio ambiente y otra información ambiental

1. En la elaboración de la evaluación del riesgo para el medio ambiente que se debe presentar de conformidad con el artículo 7, apartado 2, el solicitante de la autorización de comercialización tendrá en cuenta las directrices científicas sobre la evaluación del riesgo para el medio ambiente de los medicamentos de uso humano a las que se refiere el apartado 5 del presente artículo o comunicará, en tiempo oportuno, a la autoridad competente del Estado miembro o a la Agencia, según proceda, las razones debidamente justificadas de cualquier divergencia con respecto a las directrices científicas. Cuando se disponga de ellas, el solicitante de la autorización de comercialización tendrá en cuenta las evaluaciones del riesgo existentes realizadas en virtud de otros actos jurídicos de la Unión.

2. La evaluación del riesgo para el medio ambiente indicará si el medicamento o cualquiera de sus ingredientes u otros componentes es una sustancia con actividad endocrina o ha sido incluido en alguna de las siguientes clases de peligro con arreglo a los criterios establecidos en el anexo I del Reglamento (CE) n.º 1272/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo[49]:

   a) persistente, bioacumulable y tóxico (PBT);

   b) muy persistente y muy bioacumulable (mPmB);

   c) persistente, móvil y tóxico (PMT),

   d) muy persistente y muy móvil (mPmM).

[49] Reglamento (CE) n.º 1272/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 2008, sobre clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas, y por el que se modifican y derogan las Directivas 67/548/CEE y 1999/45/CE y se modifica el Reglamento (CE) n.º 1907/2006 (DO L 353 de 31.12.2008, p. 1
ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2008/1272/oj).

3. El solicitante incluirá en la evaluación del riesgo para el medio ambiente medidas de mitigación de riesgos para evitar o, cuando no sea posible, limitar las emisiones a la atmósfera, el agua y el suelo de los ingredientes y componentes de los medicamentos que figuran como contaminantes en las Directivas 2000/60/CE, 2006/118/CE, 2008/105/CE y 2010/75/UE. El solicitante deberá explicar detalladamente la manera en que las medidas de mitigación de riesgos propuestas son adecuadas y suficientes para hacer frente a los riesgos para el medio ambiente detectados.

4. La evaluación del riesgo para el medio ambiente de los antimicrobianos incluirá una evaluación del riesgo de selección de resistencia a los antimicrobianos en el medio ambiente debido a toda la cadena de suministro de la fabricación dentro y fuera de la Unión, el uso y la eliminación del antimicrobiano, también por profesionales sanitarios y pacientes, teniendo en cuenta, cuando proceda, las normas internacionales existentes que hayan establecido concentraciones previstas sin efecto (PNEC) específicas para los antibióticos.

5. La Agencia elaborará directrices científicas de conformidad con el artículo 144, apartado 1, letra (zm), del Reglamento (UE) 2026/…[+]. para especificar los detalles técnicos relativos a los requisitos de la evaluación del riesgo para el medio ambiente de los medicamentos de uso humano, incluidos los antimicrobianos que no sean antibióticos. Cuando proceda, la Agencia consultará a la Agencia Europea de Sustancias y Mezclas Químicas (ECHA), a la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA), a la Agencia Europea de Medio Ambiente (AEMA) y al Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades (ECDC) sobre la elaboración de estas directrices científicas.

[+] DO: insértese en el texto el número del Reglamento que figura en el documento ST 7105/26 [2023/0131(COD)].

6. Cuando se disponga de nueva información relativa a los criterios de evaluación de una evaluación del riesgo para el medio ambiente que pueda dar lugar a un cambio en sus conclusiones, el titular de la autorización de comercialización deberá presentar a la autoridad competente del Estado miembro o a la Agencia, según proceda, sin demora indebida, una evaluación del riesgo para el medio ambiente actualizada. La evaluación del riesgo para el medio ambiente actualizada incluirá toda la información pertinente procedente del seguimiento medioambiental, incluido el seguimiento con arreglo a la Directiva 2000/60/CE, de estudios de ecotoxicidad, de evaluaciones del riesgo para el medio ambiente nuevas o actualizadas con arreglo a otros actos jurídicos de la Unión, tal como dispone el apartado 1 del presente artículo, y de datos de exposición medioambiental.

En el caso de una evaluación del riesgo para el medio ambiente realizada antes del ... [veinticuatro meses a partir de la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva], la autoridad competente del Estado miembro o la Agencia, según proceda, solicitará al titular de la autorización de comercialización que actualice la evaluación del riesgo para el medio ambiente si se ha detectado que falta información sobre medicamentos potencialmente perjudiciales para el medio ambiente.

7. En el caso de los medicamentos a que se refieren los artículos 10 a 13 y 15 y los medicamentos de asociación en dosis fija, el solicitante de la autorización de comercialización podrá hacer referencia, en la elaboración de la evaluación del riesgo para el medio ambiente, a los estudios de evaluación del riesgo para el medio ambiente realizados para el medicamento de referencia o a los estudios de evaluación del riesgo para el medio ambiente realizados para cualquier otro medicamento que contenga las mismas sustancias activas.

Artículo 24

Evaluación del riesgo para el medio ambiente de los medicamentos autorizados antes del 30 de octubre de 2005

1. A más tardar el ... [treinta meses a partir de la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva], la Agencia, previa consulta a las autoridades competentes de los Estados miembros, a la ECHA, a la EFSA, a la AEMA y al ECDC, establecerá un programa para las evaluaciones del riesgo para el medio ambiente que deban presentarse de conformidad con el artículo 23 en relación con aquellos medicamentos autorizados antes del 30 de octubre de 2005 que no hayan sido objeto de ninguna evaluación del riesgo para el medio ambiente y que la Agencia haya determinado como potencialmente perjudiciales para el medio ambiente de conformidad con el apartado 2 del presente artículo.

   La Agencia hará público el programa.

2. La Agencia establecerá los criterios científicos para la determinación de los medicamentos potencialmente perjudiciales para el medio ambiente y para la priorización de su evaluación del riesgo para el medio ambiente, utilizando un enfoque basado en el riesgo. Para ello, la Agencia consultará a las partes interesadas pertinentes y podrá solicitar a los titulares de autorizaciones de comercialización que presenten datos o información pertinentes.

3. El titular de una autorización de comercialización de un medicamento determinado en el marco del programa a que se refiere el apartado 1 presentará a la Agencia una evaluación del riesgo para el medio ambiente de ese medicamento. La Agencia hará público el resultado del examen de la evaluación del riesgo para el medio ambiente realizado por la autoridad competente del Estado miembro o por la Agencia, según proceda, incluido un resumen de los datos de la evaluación del riesgo para el medio ambiente presentados por el titular de la autorización de comercialización.

4. Cuando en el marco del programa a que se refiere el apartado 1 se determinen como perjudiciales varios medicamentos que contengan la misma sustancia activa y que previsiblemente planteen los mismos riesgos para el medio ambiente, la autoridad competente del Estado miembro o la Agencia, según proceda, alentará a los titulares de autorizaciones de comercialización a que realicen estudios conjuntos de evaluación del riesgo para el medio ambiente relativos a dichos medicamentos, a fin de minimizar la duplicación innecesaria de datos y el uso de animales.

5. Cuando, en el caso de los medicamentos a que se refieren los artículos 10 a 13 y el artículo 15, y de los medicamentos de asociación en dosis fija, no se haya efectuado el estudio conjunto de evaluación del riesgo para el medio ambiente, a que se refiere el apartado 4 del presente artículo, y el medicamento de referencia o el medicamento que contenga la misma sustancia activa esté incluido en el programa mencionado en el apartado 1 del presente artículo, la evaluación del riesgo para el medio ambiente se presentará después de que la Agencia haya hecho público el resultado del examen de la evaluación del riesgo para el medio ambiente de ese medicamento de referencia realizado por la autoridad competente del Estado miembro o la Agencia, según proceda.

Artículo 25

Sistema de monografías de la evaluación del riesgo para el medio ambiente

1. La Agencia, en colaboración con las autoridades competentes de los Estados miembros, establecerá un sistema de revisión, basado en las sustancias activas, de los datos de la evaluación del riesgo para el medio ambiente de los medicamentos autorizados constituido por monografías de sustancias activas («sistema de monografías de la evaluación del riesgo para el medio ambiente») y publicará información pertinente sobre dicho sistema. Cada monografía de la evaluación del riesgo para el medio ambiente incluirá un conjunto completo de datos fisicoquímicos, datos sobre el destino y datos sobre los efectos, basado en una evaluación de la sustancia activa llevada a cabo por la autoridad competente del Estado miembro o por la Agencia, según proceda.

2. La Agencia seleccionará y priorizará las sustancias activas sobre las que elaborará monografías de la evaluación del riesgo para el medio ambiente. Dicha selección y priorización se basarán en criterios basados en el riesgo.

3. Con el fin de elaborar una monografía de la evaluación del riesgo para el medio ambiente, la Agencia podrá solicitar información, estudios y datos a las autoridades competentes de los Estados miembros y a los titulares de autorizaciones de comercialización.

4. La Agencia, en cooperación con las autoridades competentes de los Estados miembros, llevará a cabo un proyecto piloto de prueba de concepto de monografías de la evaluación del riesgo para el medio ambiente que deberá completarse a más tardar el ... [tres años a partir de la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva].

5. La Comisión estará facultada para adoptar actos delegados con arreglo al artículo 218 y sobre la base de los resultados del proyecto piloto de prueba de concepto a que se refiere el apartado 4 del presente artículo, con el fin de completar la presente Directiva especificando:

a) el contenido y el formato de las monografías de la evaluación del riesgo para el medio ambiente;

b) los procedimientos de adopción y actualización de las monografías de la evaluación del riesgo para el medio ambiente;

c) los procedimientos para la presentación de la información, los estudios y los datos a que se refiere el apartado 3;

d) los criterios basados en el riesgo para la selección y priorización de las sustancias activas de conformidad con el apartado 2;

e) el uso de monografías de la evaluación del riesgo para el medio ambiente en el contexto de nuevas solicitudes de autorización de comercialización de medicamentos para apoyar la evaluación del riesgo para el medio ambiente respecto de dichos medicamentos.

Artículo 26

Archivo maestro de la sustancia activa

1. Los solicitantes de autorizaciones de comercialización podrán, en lugar de presentar los datos pertinentes sobre una sustancia activa química de un medicamento exigidos de conformidad con el anexo II, basarse en un archivo maestro de la sustancia activa, en un certificado del archivo maestro de la sustancia activa concedido por la Agencia de conformidad con el presente artículo (en lo sucesivo, «certificado del archivo maestro de la sustancia activa») o en un certificado que confirme que la calidad de la sustancia activa en cuestión está adecuadamente controlada por la correspondiente monografía de la Farmacopea Europea.

Los solicitantes de autorizaciones de comercialización solo podrán basarse en un archivo maestro de la sustancia activa si no existe ningún certificado sobre el mismo archivo maestro de la sustancia activa.

2. La Agencia se encargará de conceder los certificados de los archivos maestros de las sustancias activas.

3. La Agencia podrá conceder un certificado del archivo maestro de la sustancia activa al fabricante de una sustancia activa cuando los datos pertinentes sobre la sustancia activa de que se trate no estén ya cubiertos por una monografía de la Farmacopea Europea o por un certificado del archivo maestro de la sustancia activa.

Para obtener un certificado del archivo maestro de la sustancia activa se presentará ante la Agencia una solicitud de certificado del archivo maestro de la sustancia activa. El solicitante de un certificado del archivo maestro de la sustancia activa demostrará que la sustancia activa de que se trate no está ya cubierta por una monografía de la Farmacopea Europea ni por un certificado del archivo maestro de la sustancia activa. La Agencia examinará la solicitud de certificado del archivo maestro de la sustancia activa y, en caso de resultado positivo, concederá el certificado del archivo maestro de la sustancia activa, que será válido en toda la Unión. La solicitud de certificado del archivo maestro de la sustancia activa podrá presentarse ante la Agencia separadamente de la solicitud de autorización de comercialización. En el caso de las autorizaciones de comercialización centralizadas, la solicitud de certificado del archivo maestro de la sustancia activa podrá presentarse como parte de la solicitud de autorización de comercialización del medicamento correspondiente.

La Agencia creará y mantendrá un repositorio de archivos maestros de las sustancias activas y sus correspondientes informes de evaluación y certificados, y garantizará la protección de los datos personales y la información de carácter comercial confidencial. La Agencia garantizará que las autoridades competentes de los Estados miembros tengan acceso al repositorio.

4. El archivo maestro de la sustancia activa y el certificado del archivo maestro de la sustancia activa contendrán toda la información sobre la sustancia activa exigida de conformidad con el anexo II.

5. El titular de un certificado del archivo maestro de la sustancia activa mantendrá actualizado el archivo maestro de la sustancia activa a la luz de los avances científicos y tecnológicos e introducirá los cambios necesarios para garantizar que la sustancia activa se fabrique y controle con arreglo a métodos científicos generalmente aceptados.

6. Si así lo solicita la Agencia, el fabricante de la sustancia activa para el que se haya presentado una solicitud de certificado del archivo maestro de la sustancia activa o el titular de un certificado del archivo maestro de la sustancia activa se someterá a una inspección para verificar la información contenida en la solicitud de certificado del archivo maestro de la sustancia activa o en el archivo maestro de la sustancia activa, o su cumplimiento de los principios de las prácticas correctas de fabricación de sustancias activas a que se refiere el artículo 163.

Si el fabricante de una sustancia activa se niega a someterse a tal inspección, la Agencia podrá suspender el examen de la solicitud de certificado del archivo maestro de la sustancia activa o poner fin a dicha solicitud.

7. Si el titular de un certificado del archivo maestro de la sustancia activa no cumple las obligaciones establecidas en los apartados 5 y 6, la Agencia podrá suspender o retirar el certificado y las autoridades competentes de los Estados miembros o la Comisión, según proceda, podrán suspender o revocar la autorización de comercialización de un medicamento que se base en dicho certificado y adoptar medidas para prohibir el suministro de dicho medicamento.

8. El titular de una autorización de comercialización de un medicamento concedida sobre la base de un certificado del archivo maestro de la sustancia activa seguirá siendo responsable de dicho medicamento.

9. La Comisión estará facultada para adoptar actos delegados con arreglo al artículo 218 con el fin de completar la presente Directiva especificando:

a) las normas que rigen el contenido y el formato de la solicitud de certificado del archivo maestro de la sustancia activa;

b) las normas para la presentación y el examen de una solicitud de certificado del archivo maestro de la sustancia activa y para la concesión del certificado;

c) las normas para hacer públicos los certificados de los archivos maestros de las sustancias activas;

d) las normas para introducir cambios en el archivo maestro de la sustancia activa y en el certificado del archivo maestro de la sustancia activa;

e) las normas de acceso al archivo maestro de la sustancia activa y al informe de evaluación correspondiente por parte de las autoridades competentes de los Estados miembros;

f) las normas de acceso al archivo maestro de la sustancia activa y al informe de evaluación correspondiente por parte de los solicitantes de autorizaciones de comercialización y los titulares de autorizaciones de comercialización que se basan en un certificado del archivo maestro de la sustancia activa.

Artículo 27

Archivos maestros de calidad adicionales

1. Los solicitantes de autorizaciones de comercialización podrán, en lugar de presentar los datos pertinentes sobre una sustancia activa que no sea una sustancia activa química o sobre otras sustancias presentes o utilizadas en la fabricación de un medicamento, exigidos de conformidad con el anexo II, basarse en un archivo maestro de calidad adicional, un certificado del archivo maestro de calidad adicional concedido por la Agencia de conformidad con el presente artículo (en lo sucesivo, «certificado del archivo maestro de calidad adicional») o un certificado que confirme que la calidad de dicha sustancia está adecuadamente controlada por la correspondiente monografía de la Farmacopea Europea.

   Los solicitantes de autorizaciones de comercialización solo podrán basarse en un certificado del archivo maestro de calidad adicional si no existe ningún certificado sobre el mismo archivo maestro de calidad adicional.

2. El artículo 26, apartados 1, 2, 4, 5, 7 y 8 también se aplicará *mutatis mutandis* al certificado del archivo maestro de calidad adicional.

3. La Comisión estará facultada para adoptar actos delegados con arreglo al artículo 218 con el fin de completar la presente Directiva determinando, a la luz de los avances científicos, a qué sustancias se aplicará el presente artículo. Solo se determinará una sustancia con arreglo al presente apartado si el uso de archivos maestros de calidad adicionales se justifica científicamente.

4. La Comisión estará facultada para adoptar actos delegados con arreglo al artículo 218 con el fin de completar la presente Directiva especificando:

a) las normas que rigen el contenido y el formato de la solicitud de certificado del archivo maestro de calidad adicional;

b) los archivos maestros de calidad adicionales para los que puede utilizarse un certificado con el fin de proporcionar información específica sobre la calidad de una sustancia presente o utilizada en la fabricación de un medicamento;

c) las normas para el examen de una solicitud de certificado del archivo maestro de calidad adicional;

d) las normas para hacer públicos los certificados del archivo maestro de calidad adicional;

e) las normas para introducir cambios en el archivo maestro de calidad adicional y en el certificado del archivo maestro de calidad adicional;

f) las normas de acceso al archivo maestro de calidad adicional y al informe de evaluación correspondiente por parte de las autoridades competentes de los Estados miembros;

g) las normas de acceso al archivo maestro de calidad adicional y al informe de evaluación correspondiente por parte de los solicitantes de autorizaciones de comercialización y los titulares de autorizaciones de comercialización que se basan en un certificado del archivo maestro de calidad adicional.

5. Si así lo solicita la Agencia, el fabricante de una sustancia presente o utilizada en la fabricación de un medicamento para la que se haya presentado una solicitud de certificado del archivo maestro de calidad adicional, o el titular de un certificado del archivo maestro de calidad adicional, se someterá a una inspección para verificar la información contenida en la solicitud de certificado del archivo maestro de calidad adicional o en el archivo maestro de calidad adicional.

Si el fabricante de dicha sustancia se niega a someterse a tal inspección, la Agencia podrá suspender el examen de la solicitud de certificado del archivo maestro de calidad adicional o poner fin a dicho examen.

Artículo 28

Archivos maestros de tecnología de plataforma

1. Los solicitantes de autorizaciones de comercialización podrán, en lugar de presentar los datos pertinentes relacionados con una tecnología de plataforma exigidos de conformidad con el anexo II, basarse en un archivo maestro de tecnología de plataforma certificado de conformidad con el apartado 3 del presente artículo. El archivo maestro de tecnología de plataforma contendrá la información exigida con arreglo al anexo II. Los solicitantes de autorizaciones de comercialización tendrán en cuenta las directrices científicas publicadas por la Agencia a este respecto.

2. Los titulares de autorizaciones de comercialización que se basen en un archivo maestro de tecnología de plataforma certificado lo mantendrán actualizado a la luz de los avances científicos y tecnológicos e introducirán los cambios necesarios para garantizar que la tecnología de plataforma sea conforme con métodos científicos generalmente aceptados y el estado de la técnica. El titular de una autorización de comercialización de un medicamento que se base en un archivo maestro de tecnología de plataforma certificado seguirá siendo responsable de dicho medicamento.

3. Para certificar un archivo maestro de tecnología de plataforma, deberá presentarse ante la Agencia una solicitud de archivo maestro de tecnología de plataforma certificado. La Agencia examinará la solicitud y, en caso de resultado positivo, certificará el archivo maestro de tecnología de plataforma.

4. La solicitud de archivo maestro de tecnología de plataforma certificado solo podrá presentarse una vez que la Agencia haya confirmado la admisibilidad de la solicitud de archivo maestro de tecnología de plataforma certificado. Tras la confirmación de la admisibilidad, la solicitud de archivo maestro de tecnología de plataforma certificado se presentará como parte de la solicitud de autorización de comercialización del medicamento correspondiente o después de la concesión de la autorización de comercialización del medicamento correspondiente.

5. La Agencia creará y mantendrá un repositorio de archivos maestros de tecnologías de plataforma certificados y sus correspondientes informes de evaluación, y garantizará la protección de los datos personales y de la información de carácter comercial confidencial. La Agencia garantizará que las autoridades competentes de los Estados miembros tengan acceso al repositorio.

6. Si el propietario de un archivo maestro de tecnología de plataforma certificado no cumple las obligaciones establecidas en el presente artículo, la Agencia podrá suspender o retirar la certificación y las autoridades competentes de los Estados miembros o la Comisión, según proceda, podrán suspender o revocar las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que se basen en el archivo maestro de tecnología de plataforma certificado y adoptar medidas para prohibir el suministro de los medicamentos que se basen en dicho archivo maestro de tecnología de plataforma certificado. El propietario de un archivo maestro de tecnología de plataforma certificado notificará sin demora indebida a los titulares de autorizaciones de comercialización afectados cualquier información que sea pertinente para el cumplimiento de sus obligaciones de conformidad con el apartado 2.

7. Si así lo solicita la Agencia o, cuando proceda, la autoridad competente de un Estado miembro, la tecnología de plataforma será objeto de una inspección para verificar la información contenida en el archivo maestro de tecnología de plataforma. Si el solicitante de un archivo maestro de tecnología de plataforma certificado o el propietario del archivo maestro de tecnología de plataforma certificado se niegan a someterse a dicha inspección, la Agencia podrá suspender el examen de la solicitud de archivo maestro de tecnología de plataforma certificado o poner fin a dicho examen, o suspender o retirar la certificación.

Artículo 29

Fabricación descentralizada

1. Cuando las propiedades específicas del medicamento fabricado y consideraciones relacionadas con la calidad, seguridad y eficacia de un medicamento, como un período de validez corto, así lo justifiquen, o cuando la proximidad al paciente tratado o la personalización para el paciente concreto redunden en beneficio del paciente, el solicitante de la autorización de comercialización podrá pedir a la autoridad competente del Estado miembro o a la Agencia, según proceda, que apruebe el recurso a la fabricación descentralizada para el medicamento de que se trate.

2. La petición a que se refiere el apartado 1 se presentará como parte de la solicitud de autorización de comercialización de conformidad con el anexo II.

3. La autoridad competente del Estado miembro o la Agencia, según proceda, evaluará la petición a que se refiere el apartado 1 como parte de la evaluación de la solicitud de autorización de comercialización.

4. La autoridad competente del Estado miembro o la Agencia, según proceda, cooperará con todas las autoridades reguladoras pertinentes, incluida la autoridad competente del Estado miembro encargada de la supervisión de la planta central indicada en la solicitud de autorización de comercialización. La autorización de fabricación de la planta central concedida con arreglo al artículo 146 se proporcionará en el marco del procedimiento de autorización de comercialización.

5. La aprobación del recurso a la fabricación descentralizada se incluirá en los términos de la autorización de comercialización.

6. La autoridad competente del Estado miembro o la Agencia, según proceda, podrá retirar una aprobación del recurso a la fabricación descentralizada cuando llegue a la conclusión de que la justificación a que se refiere el apartado 1 ha dejado de ser válida o de que no se cumplen las condiciones para la fabricación descentralizada mencionadas en los artículos 146 a 152 y en los artículos 155 a 157 . La autoridad competente informará de tales circunstancias sin demora indebida a la autoridad competente del Estado miembro que supervise la planta central.

7. Los titulares de autorizaciones de comercialización que recurran a la fabricación descentralizada facilitarán a la autoridad competente del Estado miembro o a la Agencia, según proceda, cualquier nuevo elemento que pueda conllevar un cambio en los términos de la autorización de comercialización a que se refiere el apartado 5 del presente artículo, de conformidad con el artículo 92.

8. La Comisión podrá adoptar actos de ejecución para establecer el contenido y el formato de la petición de recurrir a la fabricación descentralizada y determinar la aplicación del apartado 1. Dichos actos de ejecución se adoptarán de conformidad con el procedimiento de examen a que se refiere el artículo 217, apartado 2.

Artículo 30

Excipientes

1. El solicitante proporcionará información sobre los excipientes utilizados en un medicamento de conformidad con los requisitos establecidos en el anexo II.

   La autoridad competente del Estado miembro o la Agencia, según proceda, evaluará los excipientes como parte del medicamento.

2. Los colorantes solo se utilizarán en los medicamentos si están incluidos en una de las listas siguientes:

a) la lista de la Unión de aditivos alimentarios autorizados que figura en el cuadro 1 de la parte B del anexo II del Reglamento (CE) n.º 1333/2008, y si dichos colorantes cumplen los criterios de pureza y las especificaciones establecidos en el Reglamento (UE) n.º 231/2012;

b) la lista de colorantes autorizados para su uso en medicamentos distintos de los incluidos en la lista de la Unión de aditivos alimentarios autorizados elaborada por la Comisión con arreglo al apartado 3.

3. La Comisión podrá establecer una lista de colorantes autorizados para su uso en medicamentos distintos de los incluidos en la lista de la Unión de aditivos alimentarios autorizados.

La Comisión, en su caso sobre la base de un dictamen de la Agencia, adoptará una decisión sobre si el colorante en cuestión debe añadirse a la lista de colorantes a que se refiere el párrafo primero.

Solo podrá añadirse un colorante a la lista de colorantes a que se refiere el párrafo primero si el colorante se ha eliminado de la lista de la Unión de aditivos alimentarios autorizados.

Cuando proceda, la lista de colorantes a que se refiere el párrafo primero incluirá criterios de pureza, especificaciones o restricciones aplicables a los colorantes incluidos en dicha lista.

La lista de colorantes a que se refiere el párrafo primero se establecerá mediante actos de ejecución. Dichos actos de ejecución se adoptarán de conformidad con el procedimiento de examen a que se refiere el artículo 217, apartado 2.

4. Si un colorante utilizado en un medicamento se retira de la lista de la Unión de aditivos alimentarios autorizados sobre la base del dictamen científico de la EFSA, la Agencia, a petición de la Comisión o por iniciativa propia, emitirá sin demora indebida un dictamen científico sobre el uso del colorante en cuestión en los medicamentos, teniendo en cuenta el dictamen de la EFSA. El dictamen de la Agencia será adoptado por el Comité de Medicamentos de Uso Humano a que se refiere el artículo 155 del Reglamento (UE) 2026/…[+].

La Agencia enviará sin demora indebida a la Comisión su dictamen científico sobre el uso del colorante en cuestión en los medicamentos, junto con un informe sobre la evaluación.

La Comisión, sobre la base del dictamen de la Agencia y sin demora indebida, decidirá si el colorante en cuestión puede utilizarse en los medicamentos y, en su caso, lo incluirá en la lista de colorantes a que se refiere el apartado 3, párrafo primero.

[+] DO: insértese en el texto el número del Reglamento que figura en el documento ST 7105/26 [2023/0131(COD)].

5. Si un colorante se ha eliminado de la lista de la Unión de aditivos alimentarios autorizados por motivos que no requieren un dictamen de la EFSA, la Comisión decidirá sobre el uso del colorante en cuestión en los medicamentos y, en su caso, lo incluirá en la lista de colorantes a que se refiere el apartado 3, párrafo primero. En tales casos, la Comisión podrá solicitar un dictamen de la Agencia relativo al uso de los colorantes en los medicamentos.

6. Un colorante que se haya eliminado de la lista de la Unión de aditivos alimentarios autorizados podrá seguir utilizándose como colorante en los medicamentos hasta que la Comisión adopte una decisión sobre si incluir el colorante en la lista de colorantes autorizados para su uso en medicamentos de conformidad con el apartado 3.

7. Los apartados 2 a 6 del presente artículo se aplicarán también a los colorantes utilizados en medicamentos veterinarios tal como se definen en el artículo 4, punto 1, del Reglamento (UE) 2019/6.

SECCIÓN 5

REQUISITOS ADAPTADOS DEL EXPEDIENTE

Artículo 31

Marcos adaptados debido a las características inherentes o los métodos relativos al medicamento o a la categoría de medicamentos

1. Los medicamentos o las categorías de medicamentos enumerados en el anexo VII estarán sujetos a requisitos científicos o técnicos adaptados en lo que respecta a la autorización, la farmacovigilancia, el control y el uso de dichos medicamentos o dichas categorías de medicamentos (en lo sucesivo, «marco adaptado»). Un medicamento o una categoría de medicamentos se incluirá en la lista del anexo VII cuando:

   a) no sea posible evaluar o supervisar adecuadamente la calidad, seguridad y eficacia del medicamento o la categoría de medicamentos aplicando los requisitos establecidos en la presente Directiva, en el Reglamento (CE) n.º 1394/2007 o en el Reglamento (UE) 2026/…[+]. debido a características científicas o técnicas inherentes a los medicamentos o debido a métodos relacionados con el medicamento o la categoría de medicamentos, y

[+] DO: insértese en el texto el número del Reglamento que figura en el documento ST 7105/26 [2023/0131(COD)].

b) las características o los métodos relacionados con el medicamento o la categoría de medicamentos contribuyan positivamente a la calidad, seguridad y eficacia del medicamento o categoría de medicamentos según lo dispuesto en la presente Directiva y en el Reglamento (UE) 2026/…[+]. o contribuyan de forma importante al acceso de los pacientes a la prevención, el diagnóstico, el tratamiento o la asistencia sanitaria.

2. La Comisión estará facultada para adoptar actos delegados con arreglo al artículo 218, previa consulta a la Agencia y a las autoridades competentes de los Estados miembros, con el fin de modificar la lista de medicamentos o categorías de medicamentos del anexo VII para tener en cuenta los avances científicos y técnicos.

3. La Comisión estará facultada para adoptar actos delegados con arreglo al artículo 218, previa consulta a la Agencia y a las autoridades competentes de los Estados miembros, con el fin de completar la presente Directiva estableciendo el marco adaptado para los medicamentos o las categorías de medicamentos enumerados en el anexo VII, así como la documentación técnica que deban presentar los solicitantes de autorizaciones de comercialización en relación con el medicamento o la categoría de medicamentos para los que se establece el marco adaptado.

[+] DO: insértese en el texto el número del Reglamento que figura en el documento ST 7105/26 [2023/0131(COD)].

El marco adaptado podrá incluir requisitos concretos y adaptaciones técnicas específicas de los requisitos establecidos en la presente Directiva y en el Reglamento (UE) 2026/…[+]. que sean necesarios para evaluar si puede concederse la autorización de comercialización a que se refiere el artículo 6 de la presente Directiva a un medicamento o una categoría de medicamentos enumerados en el anexo VII y para la gestión de su ciclo de vida. Las adaptaciones técnicas serán proporcionadas al riesgo y al impacto que impliquen y se basarán en consideraciones objetivas y científicas. En particular, todas las adaptaciones técnicas garantizarán el respeto de los principios de calidad, seguridad y eficacia establecidos en la presente Directiva y en el Reglamento (UE) 2026/...[+]. L as adaptaciones se limitarán a lo estrictamente necesario y estarán debidamente justificadas por las características o los métodos relacionados con el medicamento o la categoría de medicamentos. La Comisión revisará y evaluará periódicamente las adaptaciones técnicas.

4. Podrá concederse una autorización de comercialización de un medicamento sujeto a un marco adaptado a que se refiere el apartado 3, siempre que la relación beneficio-riesgo del medicamento sea favorable.

5. Hasta la adopción de las adaptaciones técnicas, con arreglo al apartado 3 del presente artículo, relativas a un medicamento o una categoría de medicamentos de los enumerados en el anexo VII, podrá presentarse, de conformidad con el artículo 7, apartado 2, una solicitud de autorización de comercialización del medicamento.

6. Al adoptar los actos delegados a que se refiere el presente artículo, la Comisión tendrá en cuenta cualquier información disponible resultante de un espacio controlado de pruebas (*sandbox)* establecido de conformidad con el artículo 116 del Reglamento (UE) 2026/...[+].

[+] DO: insértese en el texto el número del Reglamento que figura en el documento ST 7105/26 [2023/0131(COD)].

Capítulo III

Procedimientos de autorizaciones nacionales de comercialización

SECCIÓN 1

DISPOSICIONES GENERALES

Artículo 32

Examen de las solicitudes de autorización de comercialización

1. Para examinar una solicitud de autorización de comercialización presentada en virtud de los artículos 7 y 10 a 15, la autoridad competente del Estado miembro:

   a) comprobará que los datos y los documentos presentados en apoyo de la solicitud cumplan lo dispuesto en el artículo 7 y los artículos 10 a 15 (en lo sucesivo, «validación de la solicitud») y examinará si se cumplen las condiciones establecidas en los artículos 46, 47 y 48 para la concesión de la autorización de comercialización;

   b) podrá someter el medicamento, sus materiales de partida o ingredientes y, en su caso, sus productos intermedios u otros componentes, a ensayo en un laboratorio oficial de control de medicamentos o en un laboratorio designado a tal efecto por un Estado miembro, con el fin de garantizar que los métodos de control empleados por el fabricante de medicamentos y descritos en los datos que acompañan a la solicitud de autorización de comercialización de conformidad con el anexo I sean satisfactorios;

c) podrá, en su caso, exigir al solicitante de la autorización de comercialización proporcionar información complementaria respecto de los elementos mencionados en los artículos 7 y 10 a 15;

d) podrá examinar las pruebas adicionales que se pongan a disposición de la autoridad competente de ese Estado miembro y pronunciarse sobre ellas, independientemente de los datos presentados por el solicitante de la autorización de comercialización, comunicar al solicitante su decisión y los motivos de tal decisión y exigir al solicitante que haga cambios en el resumen de las características del producto;

e) podrá, en su caso, exigir al solicitante proporcionar datos brutos relativos a las pruebas farmacéuticas y no clínicas y a los estudios clínicos mencionados en el anexo I.

2. Cuando, en el transcurso de la validación de la solicitud a que se refiere el apartado 1, letra a), la autoridad competente del Estado miembro considere que la solicitud de autorización de comercialización está incompleta o contiene deficiencias hasta el punto de que podría imposibilitar la evaluación de la solicitud, informará al solicitante en consecuencia y fijará un plazo para la presentación de los datos y los documentos que falten.

Si en ese plazo el solicitante de la autorización de comercialización no proporciona los datos y los documentos que falten, se considerará que el solicitante ha desistido de la solicitud.

3. Cuando la autoridad competente del Estado miembro haga uso de la facultad contemplada en el apartado 1, letra c), los plazos establecidos en el artículo 33 se suspenderán hasta que se haya facilitado la información complementaria requerida o hasta que expire el plazo concedido al solicitante para proporcionar explicaciones.

4. Cuando, en el transcurso del examen de una solicitud de autorización de comercialización, la autoridad competente del Estado miembro considere que los datos presentados no son de calidad o madurez suficientes para completar su examen de la solicitud, se podrá poner fin al examen de la solicitud en un plazo de noventa días a partir de la fecha en que la autoridad competente del Estado miembro haya comprobado que los datos y los documentos presentados en apoyo de la solicitud cumplen lo dispuesto en los artículos 7 y 10 a 15 (en lo sucesivo, «fecha de validación»).

Antes de poner fin a su examen de la solicitud de autorización de comercialización, la autoridad competente del Estado miembro resumirá las deficiencias por escrito. Sobre esta base, la autoridad competente del Estado miembro informará de ello al solicitante de la autorización de comercialización y fijará un plazo razonable para subsanar las deficiencias. El examen de la solicitud de autorización de comercialización quedará suspendido hasta que el solicitante de la autorización de comercialización subsane las deficiencias. Si el solicitante de la autorización de comercialización no subsana dichas deficiencias en el plazo fijado por la autoridad competente del Estado miembro, se pondrá fin al examen y se considerará que el solicitante de la autorización de comercialización ha desistido de la solicitud.

5. Para hacer pública la información sobre la evaluación del riesgo para el medio ambiente y el plan de optimización de uso de los antimicrobianos a que se refiere el artículo 18, la autoridad competente del Estado miembro suprimirá cualquier información de carácter comercial confidencial.

6. Cuando se examine un riesgo potencial grave para la salud pública relacionado con el medicamento de referencia con arreglo a un procedimiento específico establecido en virtud de la presente Directiva o del Reglamento (UE) 2026/…[+], los Estados miembros suspenderán el examen de cualquier solicitud de autorización de comercialización presentada en virtud de los artículos 10 a 13 de la presente Directiva que utilice el mismo medicamento de referencia hasta que termine el procedimiento relacionado con el medicamento de referencia.

7. Si las autoridades competentes de los Estados miembros tuvieran conocimiento de que la autoridad competente de otro Estado miembro ya está examinando una solicitud de autorización de comercialización para el mismo medicamento, rechazarán validar la solicitud de autorización de comercialización y aconsejará al solicitante que recurra al procedimiento mencionado en los artículos 37 o 39.

8. Si las autoridades competentes de un Estado miembro tuvieran conocimiento de que otro Estado miembro ya ha concedido una autorización de comercialización para el mismo medicamento, rechazarán validar la solicitud de autorización de comercialización, a menos que esta se haya presentado de conformidad con el procedimiento de reconocimiento mutuo tal como dispone el artículo 39.

Artículo 33

Duración del examen de la solicitud de autorización de comercialización

Los Estados miembros adoptarán todas las medidas adecuadas para garantizar que el procedimiento para conceder una autorización de comercialización de un medicamento se haya completado dentro de un plazo máximo de ciento ochenta días a partir de la fecha de validación de la solicitud de autorización de comercialización.

[+] DO: insértese en el texto el número del Reglamento que figura en el documento ST 7105/26 [2023/0131(COD)].

Artículo 34

Tipos de procedimientos nacionales de autorización de comercialización

Las autorizaciones nacionales de comercialización podrán concederse con arreglo al procedimiento puramente nacional establecido en el artículo 35, al procedimiento descentralizado establecido en los artículos 36 y 37, o al procedimiento de reconocimiento mutuo establecido en los artículos 38 y 39.

SECCIÓN 2

AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN VÁLIDAS EN UN ÚNICO ESTADO MIEMBRO

Artículo 35

Procedimiento puramente nacional

1. Con objeto de obtener una autorización de comercialización nacional para un medicamento en un Estado miembro, a saber, una autorización en el marco del procedimiento puramente nacional, el solicitante de la autorización de comercialización presentará una solicitud a la autoridad competente de dicho Estado miembro.

2. La autoridad competente del Estado miembro en que se haya solicitado la autorización de comercialización examinará la solicitud de autorización de comercialización con arreglo a los artículos 32 y 33, elaborará un informe de evaluación y adoptará una decisión de concesión o de denegación de la autorización de comercialización de conformidad con los artículos 46, 47 ya 48 o con el artículo 50, según el caso, y con las disposiciones nacionales aplicables.

3. Toda autorización de comercialización concedida con arreglo al procedimiento puramente nacional será válida únicamente en el Estado miembro de la autoridad competente que la haya concedido.

SECCIÓN 3

AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN VÁLIDAS EN VARIOS ESTADOS MIEMBROS

Artículo 36

Ámbito del procedimiento descentralizado

1. Con objeto de obtener una autorización de comercialización nacional para un medicamento en varios Estados miembros respecto de un mismo medicamento, el solicitante de la autorización de comercialización presentará una solicitud ante las autoridades competentes de aquellos Estados miembros en los que el solicitante persiga obtener una autorización de comercialización nacional.

2. Las autoridades competentes de los Estados miembros afectados por el procedimiento descentralizado examinarán la solicitud de autorización de comercialización de conformidad con los artículos 32, 33 y 37 y adoptarán una decisión de concesión o denegación de autorización de comercialización de conformidad con los artículos 46, 47 y 48 o con el artículo 50, según proceda.

3. Las autorizaciones de comercialización concedidas con arreglo al procedimiento descentralizado serán válidas únicamente en aquellos Estados miembros cuyas autoridades competentes hayan concedido las autorizaciones de comercialización.

Artículo 37

Procedimiento descentralizado

1. El solicitante de la autorización de comercialización en el marco del procedimiento descentralizado presentará una solicitud de autorización de comercialización basada en un expediente idéntico:

   a) ante la autoridad competente del Estado miembro elegido por el solicitante a fin de elaborar un informe de evaluación del medicamento (en lo sucesivo, «Estado miembro de referencia para el procedimiento descentralizado») de conformidad con el artículo 46, apartado 3, y de actuar con arreglo a la presente sección, y

   b) ante las autoridades competentes de los demás Estados miembros afectados por el procedimiento descentralizado.

2. La solicitud de autorización de comercialización deberá contener:

   a) los datos y los documentos a que se refieren los artículos 7, 10 a 15 y 65;

   b) una lista de los Estados miembros afectados por el procedimiento descentralizado.

3. El solicitante de la autorización de comercialización informará a todas las autoridades competentes de todos los Estados miembros cuando presente una solicitud con arreglo al apartado 1.

Si las necesidades de los pacientes en un Estado miembro lo requieren, la autoridad competente de dicho Estado miembro podrá pedir que su Estado miembro tenga la consideración de Estado miembro afectado por el procedimiento descentralizado e informará de su petición, en un plazo de treinta días a partir de la fecha de presentación de la solicitud de autorización de comercialización, al solicitante de esta y a la autoridad competente del Estado miembro de referencia para el procedimiento descentralizado. El solicitante de la autorización de comercialización proporcionará a la autoridad competente de dicho Estado miembro la solicitud de autorización de comercialización sin demora indebida, a cuya recepción dicho Estado miembro tendrá la consideración de Estado miembro afectado por el procedimiento descentralizado.

4. Cuando, en el transcurso de la validación de la solicitud, la autoridad competente del Estado miembro de referencia para el procedimiento descentralizado considere que la solicitud de autorización de comercialización está incompleta o contiene deficiencias hasta el punto de que podría imposibilitar la evaluación de la solicitud, informará al solicitante en consecuencia y fijará un plazo razonable para la presentación de los datos y los documentos que falten.

Si en ese plazo el solicitante de la autorización de comercialización no proporciona los datos y los documentos que falten, se considerará que el solicitante ha desistido de la solicitud en el Estado miembro de referencia para el procedimiento descentralizado y en los demás Estados miembros afectados por el procedimiento descentralizado.

5. Cuando, en el transcurso del examen de una solicitud de autorización de comercialización, la autoridad competente del Estado miembro de referencia para el procedimiento descentralizado considere que los datos presentados no son de calidad o madurez suficientes para completar su examen de la solicitud, se podrá poner fin al examen de la solicitud en un plazo de noventa días a partir de la fecha de validación de la solicitud.

Antes de poner fin a su examen de la solicitud de autorización de comercialización, la autoridad competente del Estado miembro de referencia para el procedimiento descentralizado resumirá las deficiencias por escrito. Sobre esta base, la autoridad competente del Estado miembro de referencia para el procedimiento descentralizado informará de ello al solicitante de la autorización de comercialización y a las autoridades competentes de los Estados miembros afectados por el procedimiento descentralizado y fijará un plazo para subsanar las deficiencias. El examen de la solicitud de autorización de comercialización quedará suspendido hasta que el solicitante de la autorización de comercialización subsane dichas deficiencias. Si el solicitante de la autorización de comercialización no subsana dichas deficiencias en el plazo fijado por la autoridad competente del Estado miembro de referencia para el procedimiento descentralizado, se pondrá fin al examen de la solicitud y se considerará que el solicitante de la autorización de comercialización ha desistido de la solicitud en el Estado miembro de referencia para el procedimiento descentralizado y en los demás Estados miembros afectados por el procedimiento descentralizado.

La autoridad competente del Estado miembro de referencia para el procedimiento descentralizado informará en consecuencia a las autoridades competentes de los demás Estados miembros afectados por el procedimiento descentralizado y al solicitante de la autorización de comercialización.

6. En un plazo de ciento cinco días a partir de la fecha de validación de la solicitud de autorización de comercialización, la autoridad competente del Estado miembro de referencia para el procedimiento descentralizado elaborará un informe de evaluación, el resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto y los enviará a los demás Estados miembros afectados por el procedimiento descentralizado y al solicitante de la autorización de comercialización.

7. En el plazo de setenta y cinco días a partir de la recepción del informe de evaluación, del resumen de las características del producto, del etiquetado y del prospecto, y salvo que sea aplicable el artículo 41, las autoridades competentes de los Estados miembros afectados por el procedimiento descentralizado aprobarán el informe de evaluación, el resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto e informarán en consecuencia a la autoridad competente del Estado miembro de referencia para el procedimiento descentralizado. La autoridad competente del Estado miembro de referencia para el procedimiento descentralizado constatará el acuerdo de todos los Estados miembros afectados por el procedimiento descentralizado, cerrará el procedimiento e informará de ello al solicitante de la autorización de comercialización.

8. En un plazo de siete días a partir de la recepción de la información mencionada en el apartado 7, el solicitante de la autorización de comercialización presentará traducciones de alta calidad del resumen de las características del producto, del etiquetado y del prospecto a la autoridad competente del Estado miembro de referencia para el procedimiento descentralizado y a cada autoridad competente de los demás Estados miembros afectados por el procedimiento descentralizado.

9. En un plazo de treinta días a partir de la constatación del acuerdo a que se refiere el apartado 7 del presente artículo, las autoridades competentes de los Estados miembros de referencia para el procedimiento descentralizado y los demás Estados miembros afectados por el procedimiento descentralizado adoptarán una decisión de conformidad con los artículos 46, 47 y 48 y con el informe de evaluación, el resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto aprobados.

SECCIÓN 4

RECONOCIMIENTO MUTUO DE LAS AUTORIZACIONES NACIONALES DE COMERCIALIZACIÓN

Artículo 38

Ámbito del procedimiento de reconocimiento mutuo

1. Cuando, en el momento de presentar una solicitud de autorización de comercialización nacional en un Estado miembro determinado, ya se haya concedido para el mismo medicamento una autorización de comercialización nacional en uno o en varios Estados miembros de conformidad con los artículos 46, 47 y 48, la autorización de comercialización nacional ya concedida será reconocida con arreglo al artículo 39 en el Estado miembro en el que se haya presentado la solicitud de autorización de comercialización nacional.

2. Toda solicitud de reconocimiento mutuo de una autorización de comercialización nacional que haya sido concedida en un Estado miembro de conformidad con los artículos 46, 47 y 48 deberá presentarse con arreglo al artículo 39.

Artículo 39

Procedimiento de reconocimiento mutuo

1. Deberá presentarse una solicitud de reconocimiento mutuo de una autorización de comercialización nacional:

   a) ante la autoridad competente de uno de los Estados miembros que haya concedido la autorización de comercialización nacional (en lo sucesivo, «Estado miembro de referencia para el procedimiento de reconocimiento mutuo»), y

   b) ante las autoridades competentes de los Estados miembros afectados por el procedimiento de reconocimiento mutuo, a saber, aquellos en los que el solicitante persiga obtener una autorización de comercialización nacional en el marco del procedimiento de reconocimiento mutuo.

2. La solicitud incluirá una lista de los Estados miembros afectados por el procedimiento de reconocimiento mutuo.

3. Durante un período de un año a partir de la concesión de la autorización de comercialización nacional, la autoridad competente del Estado miembro de referencia para el procedimiento de reconocimiento mutuo denegará las solicitudes de reconocimiento mutuo de esa autorización de comercialización nacional.

   Sin embargo, cuando la autoridad competente del Estado miembro de referencia para el procedimiento de reconocimiento mutuo sea informada por la autoridad competente de otro Estado miembro de que dicho Estado miembro tiene interés en ese medicamento, no será aplicable el párrafo primero.

4. El solicitante de la autorización de comercialización informará a todas las autoridades competentes de todos los Estados miembros cuando presente una solicitud con arreglo al apartado 1.

Si las necesidades de los pacientes en un Estado miembro lo requieren, la autoridad competente de dicho Estado miembro podrá pedir que su Estado miembro tenga la consideración de Estado miembro afectado por el procedimiento de reconocimiento mutuo e informará de dicha petición, en un plazo de treinta días a partir de la fecha de presentación de la solicitud de autorización de comercialización, al solicitante de la autorización de comercialización y a la autoridad competente del Estado miembro de referencia para el procedimiento de reconocimiento mutuo. El solicitante proporcionará a la autoridad competente de dicho Estado miembro la solicitud de reconocimiento mutuo sin demora indebida, a cuya recepción, dicho Estado miembro tendrá la consideración de Estado miembro afectado por el procedimiento de reconocimiento mutuo.

5. La autoridad competente del Estado miembro de referencia para el procedimiento de reconocimiento mutuo enviará el informe de evaluación, junto con el resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto aprobados, a los Estados miembros afectados por el procedimiento de reconocimiento mutuo y al solicitante en un plazo de treinta días a partir de la fecha de validación de la solicitud de reconocimiento mutuo. Cuando un Estado miembro afectado por el procedimiento de reconocimiento mutuo pida que se actualice el informe de evaluación, el procedimiento se podrá ampliar a noventa días.

6. En un plazo de sesenta días a partir de la recepción del informe de evaluación, del resumen de las características del producto, del etiquetado y del prospecto, y salvo que sea aplicable el artículo 41, las autoridades competentes de los Estados miembros afectados por el procedimiento de reconocimiento mutuo aprobarán el informe de evaluación, el resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto, e informarán en consecuencia a la autoridad competente del Estado miembro de referencia para el procedimiento de reconocimiento mutuo.

7. La autoridad competente del Estado miembro de referencia para el procedimiento de reconocimiento mutuo constatará el acuerdo entre el Estado miembro de referencia para el procedimiento de reconocimiento mutuo y los Estados miembros afectados por el procedimiento de reconocimiento mutuo, cerrará el procedimiento e informará en consecuencia al solicitante.

8. En un plazo de siete días a partir de la recepción de la información mencionada en el apartado 7, el solicitante proporcionará traducciones de alta calidad del resumen de las características del producto, del etiquetado y del prospecto ante cada autoridad competente de los Estados miembros afectados por el procedimiento de reconocimiento mutuo.

9. En un plazo de treinta días a partir de la constatación del acuerdo a que se refiere el apartado 7 del presente artículo, las autoridades competentes de los Estados miembros afectados por el procedimiento de reconocimiento mutuo adoptarán una decisión de conformidad con los artículos 46, 47 y 48 y con el informe de evaluación, el resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto aprobados.

SECCIÓN 5

COORDINACIÓN DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN NACIONALES

Artículo 40

Grupo de coordinación del procedimiento descentralizado y del procedimiento de reconocimiento mutuo

1. Se creará un grupo de coordinación del procedimiento descentralizado y del procedimiento de reconocimiento mutuo (en lo sucesivo, «grupo de coordinación») con los fines siguientes:

   a) examinar cualquier cuestión relacionada con una autorización de comercialización nacional de medicamentos en dos o más Estados miembros, de conformidad con los procedimientos previstos en el presente capítulo, secciones 3 y 4 y en la presente sección, y en el artículo 98;

   b) examinar cuestiones relacionadas con la farmacovigilancia de los medicamentos amparados por autorizaciones de comercialización nacionales, de conformidad con los artículos 112, 114, 116, 120 y 125;

   c) examinar cuestiones relacionadas con las modificaciones de las autorizaciones de comercialización nacionales, de conformidad con el artículo 95, apartado 1;

   d) elaborar y publicar una lista de medicamentos para la que debe redactarse un resumen armonizado de las características del producto, de conformidad con el artículo 43;

   e) armonizar el resumen de las características del producto, de conformidad con el artículo 43.

Con el fin de desempeñar sus funciones en materia de farmacovigilancia mencionadas en el párrafo primero, letra b), tales como la aprobación de los sistemas de gestión de riesgos y el seguimiento de su efectividad, el grupo de coordinación se basará en las evaluaciones científicas y las recomendaciones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia a que se refiere el artículo 156 del Reglamento (UE) 2026/...[+].

2. El grupo de coordinación estará compuesto por un representante de cada Estado miembro, nombrado para un período renovable de tres años. Los Estados miembros podrán nombrar un suplente para un período renovable de tres años. Los miembros del grupo de coordinación podrán ir acompañados de expertos.

Con el fin de desempeñar sus funciones, los miembros del grupo de coordinación y los expertos se basarán en los recursos científicos y reguladores de que dispongan las autoridades competentes de los Estados miembros. Cada autoridad competente del Estado miembro supervisará la competencia de las evaluaciones llevadas a cabo y facilitará las actividades de los miembros y expertos designados del grupo de coordinación.

El artículo 154 del Reglamento (UE) 2026/...[+] se aplicará al grupo de coordinación en lo que respecta a la transparencia e independencia de sus miembros.

[+] DO: insértese en el texto el número del Reglamento que figura en el documento ST 7105/26 [2023/0131(COD)].

3. La Agencia asumirá las labores de secretaría del grupo de coordinación. El grupo de coordinación elaborará su propio reglamento interno, que entrará en vigor previo dictamen favorable de la Comisión. Dicho reglamento interno se hará público.

4. El director ejecutivo de la Agencia o el representante del director ejecutivo y los representantes de la Comisión tendrán derecho a asistir a todas las reuniones del grupo de coordinación.

5. Los miembros del grupo de coordinación garantizarán la coordinación apropiada entre las funciones de dicho grupo y la labor de las autoridades competentes de los Estados miembros, incluidos los órganos consultivos pertinentes para las autorizaciones de comercialización nacionales.

6. A menos que se disponga otra cosa en la presente Directiva, en el grupo de coordinación, todos los representantes de los Estados miembros se esforzarán al máximo en consensuar una posición sobre las medidas que deban tomarse. Si tal consenso no puede alcanzarse, prevalecerá la posición de la mayoría de los Estados miembros representados en el grupo de coordinación.

7. Los miembros del grupo de coordinación estarán obligados, incluso después de haber cesado en sus funciones, a no divulgar ninguna información que esté cubierta por el deber de secreto profesional.

Artículo 41

Posiciones divergentes de los Estados miembros

en un procedimiento descentralizado o en un procedimiento de reconocimiento mutuo

1. Si, al final del plazo establecido en el artículo 37, apartado 7, o en el artículo 39, apartado 6, existiera desacuerdo entre los Estados miembros sobre si puede concederse la autorización de comercialización nacional, debido a un riesgo potencial grave para la salud pública, el Estado miembro en cuestión proporcionará una explicación detallada de los elementos de desacuerdo y los motivos de su posición al Estado miembro de referencia para el procedimiento descentralizado o para el procedimiento de reconocimiento mutuo (en lo sucesivo, «Estado miembro de referencia»), a los Estados miembros afectados por el procedimiento descentralizado o por el procedimiento de reconocimiento mutuo (en lo sucesivo, «Estado miembro afectado») y al solicitante. Los elementos de desacuerdo se comunicarán sin demora indebida al grupo de coordinación.

2. En las directrices que debe adoptar la Comisión se definirá el concepto de riesgo potencial grave para la salud pública.

3. Dentro del grupo de coordinación, los Estados miembros harán todo lo posible por ponerse de acuerdo en las medidas que deban adoptarse. Ofrecerán al solicitante de la autorización de comercialización la posibilidad oportunidad de expresar su punto de vista oralmente o por escrito. Si, en el plazo de sesenta días a partir de la comunicación de los elementos de desacuerdo, los Estados miembros llegan a un acuerdo por consenso, el Estado miembro de referencia constatará el acuerdo, cerrará el procedimiento e informará de ello al solicitante de la autorización de comercialización. Se aplicará el procedimiento establecido en el artículo 37, apartado 9, o en el artículo 39, apartado 9.

4. Si en el plazo de sesenta días establecido en el apartado 3 del presente artículo no puede llegarse a un acuerdo por consenso, la posición de la mayoría de los Estados miembros representados en el grupo de coordinación se enviará a la Comisión, junto con una descripción detallada de las cuestiones sobre las que los demás Estados miembros no hayan podido llegar a un acuerdo y de todas las posiciones divergentes presentadas por los Estados miembros. El grupo de coordinación podrá recomendar que la Comisión remita el asunto al Comité de Medicamentos de Uso Humano. La Comisión aplicará el procedimiento establecido en el artículo 45. Cuando la Comisión, por iniciativa propia o sobre la base de la recomendación del grupo de coordinación, considere que el asunto debe remitirse al Comité de Medicamentos de Uso Humano, también se aplicará el artículo 44.

5. En el supuesto recogido en el apartado 4 del presente artículo, los Estados miembros que hayan aprobado el informe de evaluación, el resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto del Estado miembro de referencia podrán, a petición del solicitante, autorizar el medicamento sin esperar el resultado del procedimiento previsto en el artículo 45. En ese caso, la autorización de comercialización nacional se concederá sin perjuicio del resultado de dicho procedimiento.

Artículo 42

Procedimiento de remisión para decisiones divergentes de los Estados miembros

Cuando se hayan presentado solicitudes de autorización de comercialización nacional con arreglo a los artículos 7 y 10 a 15 para un medicamento determinado y los Estados miembros hayan adoptado decisiones divergentes sobre la autorización de comercialización nacional, su modificación, suspensión o revocación, o el resumen de las características del producto, la autoridad competente del Estado miembro o la Comisión podrán remitir el asunto al Comité de Medicamentos de Uso Humano para que se aplique el procedimiento establecido en los artículos 44 y 45.

Artículo 43

Armonización del resumen de las características del producto

1. Con el fin de promover la armonización de las autorizaciones nacionales de comercialización de medicamentos en toda la Unión, las autoridades competentes de los Estados miembros podrán proponer todos los años al grupo de coordinación una lista de los medicamentos para los cuales hayan de elaborarse resúmenes armonizados de las características del producto.

2. El grupo de coordinación podrá establecer una lista de medicamentos para los cuales haya de elaborarse un resumen armonizado de las características del producto, teniendo en cuenta las propuestas de las autoridades competentes de todos los Estados miembros, y decidirá sobre la armonización de los resúmenes de las características del producto de dichos medicamentos e informará a la Comisión.

3. Si, en el grupo de coordinación, los Estados miembros representados llegan a un acuerdo por consenso sobre las medidas que deben adoptarse , el presidente constatará el acuerdo y lo enviará al titular de la autorización de comercialización y a los Estados miembros. Los Estados miembros adoptarán las medidas necesarias para modificar las autorizaciones de comercialización en cuestión de acuerdo con el calendario de ejecución establecido en el acuerdo. El titular de la autorización de comercialización presentará a las autoridades competentes de los Estados miembros, dentro del calendario de ejecución establecido, la correspondiente solicitud de modificación de la autorización de comercialización, que deberá incluir un resumen de las características del producto y un prospecto actualizados.

4. Si, en el grupo de coordinación, los Estados miembros representados no pueden llegar a un acuerdo por consenso, la posición de la mayoría de los Estados miembros representados se transmitirá a la Comisión, junto con una descripción detallada de las cuestiones sobre las que los demás Estados miembros no hayan podido llegar a un acuerdo y de todas las posiciones divergentes presentadas por los Estados miembros. La Comisión aplicará el procedimiento establecido en el artículo 45. Cuando la Comisión, por iniciativa propia o sobre la base de la recomendación del grupo de coordinación, considere que el asunto ha de remitirse al Comité de Medicamentos de Uso Humano, también se aplicará el artículo 44.

Artículo 44

Remisión al Comité de Medicamentos de Uso Humano

1. Cuando un asunto se remita al Comité de Medicamentos de Uso Humano, este lo examinará y emitirá un dictamen motivado en un plazo de sesenta días a partir de la fecha en que se le haya remitido el asunto.

   No obstante, respecto de los asuntos remitidos al Comité de Medicamentos de Uso Humano de conformidad con el artículo 42, el artículo 43, apartado 4, o el artículo 98, el período mencionado en el párrafo primero del presente apartado podrá ser prorrogado por el Comité de Medicamentos de Uso Humano por un período adicional de hasta noventa días.

   A propuesta de su presidente, el Comité de Medicamentos de Uso Humano podrá acordar un plazo más breve que el establecido en el párrafo primero del presente apartado.

2. Para examinar el asunto, el Comité de Medicamentos de Uso Humano designará a uno de sus miembros en calidad de ponente. El Comité de Medicamentos de Uso Humano podrá designar también a expertos independientes para que le asesoren en temas específicos. Al nombrar a los expertos, el Comité de Medicamentos de Uso Humano determinará sus tareas y especificará los plazos para completarlas.

3. Antes de emitir su dictamen, el Comité de Medicamentos de Uso Humano ofrecerá al solicitante o al titular de la autorización de comercialización la oportunidad de presentar explicaciones orales o escritas dentro de un plazo que deberá especificar.

El dictamen del Comité de Medicamentos de Uso Humano irá acompañado de un resumen de las características del producto, del etiquetado y del prospecto.

En caso necesario, el Comité de Medicamentos de Uso Humano podrá pedir a cualquier otra persona que le proporcione información sobre el asunto y podrá organizar una audiencia pública de conformidad con el artículo 153, apartado 1, del Reglamento (UE) 2026/…[+].

La Agencia, en consulta con las partes interesadas, elaborará unas normas de procedimiento para la organización y celebración de audiencias públicas, de conformidad con el artículo 153, apartado 1, del Reglamento (UE) 2026/...[+].

El Comité de Medicamentos de Uso Humano podrá suspender los plazos mencionados en el apartado 1 del presente artículo para que el solicitante de la autorización de comercialización o el titular de la autorización de comercialización pueda preparar sus explicaciones.

4. La Agencia informará sin demora indebida al solicitante de la autorización de comercialización o al titular de la autorización de comercialización cuando el dictamen del Comité de Medicamentos de Uso Humano determine que:

a) la solicitud de autorización de comercialización no cumple los criterios para una autorización de comercialización nacional;

b) debe cambiarse el resumen de las características del producto propuesto por el solicitante de la autorización de comercialización o el titular de la autorización de comercialización de conformidad con el artículo 65;

[+] DO: insértese en el texto el número del Reglamento que figura en el documento ST 7105/26 [2023/0131(COD)].

c) la autorización de comercialización nacional ha de concederse si se cumplen determinadas condiciones, consideradas esenciales para el uso seguro y eficaz del medicamento, incluida la farmacovigilancia;

d) ha de suspenderse, modificarse o revocarse una autorización de comercialización nacional;

e) el medicamento cumple las condiciones establecidas en el artículo 85 en relación con los medicamentos que responden a una necesidad médica no cubierta.

Cuando el solicitante de la autorización de comercialización o el titular de la autorización de comercialización tenga intención de pedir al Comité de Medicamentos de Uso Humano un reexamen de su dictamen, el solicitante de la autorización de comercialización o el titular de la autorización de comercialización lo notificará por escrito a la Agencia en un plazo de doce días a partir de la recepción del dictamen del Comité de Medicamentos de Uso Humano y transmitirá a la Agencia los motivos detallados de la petición en un plazo de sesenta días a partir de la recepción del dictamen.

En el plazo de sesenta días a partir de la recepción de los motivos de la petición, el Comité de Medicamentos de Uso Humano reexaminará su dictamen de conformidad con el artículo 13, apartado 3, párrafo tercero, del Reglamento (UE) 2026/…[+]. Las razones de la conclusión alcanzada en su dictamen definitivo tras dicho reexamen se adjuntarán al informe de evaluación a que se refiere el artículo 13, apartado 3, del Reglamento (UE) 2026/...[+].

[+] DO: insértese en el texto el número del Reglamento que figura en el documento ST 7105/26 [2023/0131(COD)].

5. En un plazo de doce días a partir de que el Comité de Medicamentos de Uso Humano emita su dictamen definitivo, la Agencia lo transmitirá a las autoridades competentes de los Estados miembros, a la Comisión y al solicitante de la autorización de comercialización o al titular de la autorización de comercialización, junto con un informe en el que se explique la evaluación del medicamento y se expongan las razones en las que se basan sus conclusiones.

En caso de que el dictamen sea favorable a la concesión o al mantenimiento de una autorización de comercialización para la introducción en el mercado del medicamento en cuestión, se adjuntarán al dictamen definitivo los documentos siguientes:

a) un resumen de las características del producto a que se refiere el artículo 65;

b) una explicación detallada de cualquier condición que afecte a la autorización de comercialización en el sentido del apartado 4, párrafo primero, letra c);

c) una explicación detallada de las condiciones o restricciones recomendadas en relación con el uso seguro y eficaz del medicamento;

d) el etiquetado y el prospecto.

Artículo 45

Decisión de la Comisión

1. En un plazo de doce días a partir de la recepción del dictamen del Comité de Medicamentos de Uso Humano o de la posición de la mayoría de los Estados miembros representados en el grupo de coordinación, como se prevé en el artículo 41, apartado 4, la Comisión presentará al Comité Permanente de Medicamentos de Uso Humano a que se refiere el artículo 217, apartado 1, un proyecto de decisión sobre la solicitud de que se trate (en lo sucesivo, «proyecto de decisión»), sobre la base de los requisitos establecidos en la presente Directiva.

   En casos debidamente justificados, la Comisión podrá devolver el dictamen del Comité de Medicamentos de Uso Humano o la posición de la mayoría de los Estados miembros representados en el grupo de coordinación a la Agencia o al grupo de coordinación, según proceda, para un examen adicional.

   Cuando un proyecto de decisión prevea la concesión de una autorización de comercialización, se adjuntarán los documentos mencionados en el artículo 41, apartado 5, o en el artículo 44, apartado 5, párrafo segundo, o se hará referencia a ellos.

   Cuando un proyecto de decisión difiera del dictamen del Comité de Medicamentos de Uso Humano o de la posición de la mayoría de los Estados miembros representados en el grupo de coordinación, la Comisión proporcionará una explicación detallada de las razones de tal divergencia.

   La Comisión enviará el proyecto de decisión a las autoridades competentes de los Estados miembros y al solicitante o al titular de la autorización de comercialización.

2. La Comisión adoptará, mediante actos de ejecución, una decisión definitiva en el plazo de doce días tras obtener el dictamen del Comité Permanente de Medicamentos de Uso Humano.

Dichos actos de ejecución se adoptarán de conformidad con el procedimiento de examen contemplado en el artículo 217, apartados 2 y 3.

3. Cuando un Estado miembro plantee nuevas cuestiones importantes de índole científica o técnica que no se hayan abordado en el dictamen emitido por el Comité de Medicamentos de Uso Humano o en la posición de la mayoría de los Estados miembros representados en el grupo de coordinación, la Comisión podrá devolver la solicitud de autorización de comercialización a la Agencia o al grupo de coordinación, según proceda, para un examen adicional. En ese caso, los procedimientos establecidos en los apartados 1 y 2 se iniciarán de nuevo tras la recepción de la respuesta de la Agencia o del grupo de coordinación.

4. La decisión a que se refiere el apartado 2 se dirigirá a todos los Estados miembros y se transmitirá a título informativo al solicitante o al titular de la autorización de comercialización. Las autoridades competentes de los Estados miembros afectados y del Estado miembro de referencia adoptarán una decisión para conceder, suspender, denegar o revocar la autorización de comercialización, o modificar sus términos como sea necesario para cumplir la decisión a que se refiere el apartado 2 en un plazo de treinta días a partir de su notificación. En la decisión de conceder, suspender, denegar, revocar o modificar la autorización de comercialización, los Estados miembros harán referencia a la decisión adoptada con arreglo al apartado 2. Informarán de ello a la Agencia o al grupo de coordinación, según proceda.

5. Cuando el procedimiento establecido en el artículo 44 y en el presente artículo se inicie con arreglo al artículo 98 y su ámbito incluya medicamentos amparados por una autorización de comercialización centralizada con arreglo al artículo 98, apartado 2, párrafo segundo, la Comisión, en caso necesario, adoptará decisiones para modificar, suspender o revocar las autorizaciones de comercialización o denegar la renovación de las autorizaciones de comercialización de que se trate de conformidad con el presente artículo.

SECCIÓN 6

RESULTADOS DEL EXAMEN DE UNA SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN NACIONAL

Artículo 46

Concesión de una autorización de comercialización nacional

1. Cuando la autoridad competente de un Estado miembro conceda una autorización de comercialización nacional, informará al solicitante de la autorización de comercialización del resumen de las características del producto, el prospecto, el etiquetado y las condiciones establecidas de conformidad con los artículos 47 y 48, junto con los plazos para el cumplimiento de dichas condiciones.

2. Las autoridades competentes de los Estados miembros adoptarán todas las medidas necesarias para que la información que figure en el resumen de las características del producto concuerde con la aprobada en el momento de la concesión de la autorización de comercialización nacional o posteriormente.

3. Las autoridades competentes de los Estados miembros elaborarán un informe de evaluación y realizarán comentarios sobre el expediente por lo que se refiere a los resultados de las pruebas farmacéuticas y no clínicas, los estudios clínicos, el sistema de gestión de riesgos, la evaluación del riesgo para el medio ambiente y el sistema de farmacovigilancia del medicamento de que se trate.

4. Las autoridades competentes de los Estados miembros harán públicos sin demora indebida el informe de evaluación y los motivos del dictamen, previa supresión de cualquier información de carácter comercial confidencial. Se proporcionarán los motivos por separado para cada una de las indicaciones terapéuticas solicitadas.

5. El informe de evaluación público a que se refieren los apartados 3 y 4 incluirá un resumen redactado de forma comprensible para el público. El resumen incluirá, en particular, una sección relativa a las condiciones de uso del medicamento.

6. Las autoridades competentes de los Estados miembros harán públicos, sin demora indebida, la autorización de comercialización nacional junto con el resumen de las características del producto, el prospecto, el plan de optimización de uso de los antimicrobianos y los requisitos especiales de información a que se refiere el artículo 18, apartado 1, letras a) y b), así como las condiciones establecidas de conformidad con los artículos 47 y 48 y las obligaciones impuestas posteriormente de conformidad con el artículo 89, junto con los plazos para el cumplimiento de dichas condiciones y obligaciones para cada medicamento que hayan autorizado.

Artículo 47

Autorización de comercialización nacional con condiciones

1. Una autorización de comercialización nacional de un medicamento podrá concederse con una o varias de las condiciones siguientes:

a) adoptar determinadas medidas para garantizar el uso seguro del medicamento que han de incluirse en el sistema de gestión de riesgos;

b) realizar estudios posautorización de seguridad;

c) cumplir obligaciones relativas al registro o la notificación de sospechas de reacciones adversas que sean más estrictas que las contempladas en el capítulo IX;

d) cumplir otras condiciones o restricciones relacionadas con el uso seguro y eficaz del medicamento;

e) contar con un sistema de farmacovigilancia adecuado;

f) realizar estudios posautorización de eficacia cuando se planteen cuestiones sobre algunos aspectos de la eficacia del medicamento que solo puedan resolverse después de la comercialización de este;

g) en el caso de los medicamentos para los que exista un alto grado de incertidumbre en cuanto a la relación entre los criterios indirectos de valoración y el resultado sanitario esperado, exigir, cuando corresponda y sea pertinente para la relación beneficio-riesgo, una obligación posautorización para justificar el beneficio clínico;

h) realizar estudios posautorización de evaluación del riesgo para el medio ambiente, recoger datos de seguimiento o información sobre el uso o poner en marcha medidas de mitigación de riesgos adecuadas cuando sea necesario seguir investigando o mitigar las preocupaciones detectadas o potenciales sobre los riesgos para el medio ambiente o la salud pública, incluida la resistencia a los antimicrobianos, después de que se haya comercializado el medicamento;

i) realizar estudios posautorización para mejorar el uso seguro y eficaz del medicamento;

j) realizar, en su caso, estudios de validación de medicamentos específicos para sustituir los métodos de control en animales por métodos de control no en animales.

La obligación de realizar los estudios posautorización de eficacia a que se refiere el párrafo primero, letra f), se basará en los actos delegados adoptados en virtud del artículo 90.

2. La autorización de comercialización nacional fijará, en caso necesario, los plazos de cumplimiento de las condiciones contempladas en el apartado 1, párrafo primero.

Artículo 48

Autorización de comercialización nacional en circunstancias excepcionales

1. En circunstancias excepcionales, cuando, respecto a una solicitud de autorización de comercialización de un medicamento con arreglo al artículo 7 o a una solicitud de modificación de una autorización de comercialización existente con arreglo al artículo 94 para una nueva indicación terapéutica , el solicitante no pueda proporcionar datos completos sobre la eficacia y la seguridad del medicamento en condiciones normales de uso, la autoridad competente del Estado miembro podrá, como excepción a lo dispuesto en el artículo 7, conceder una autorización de comercialización nacional con arreglo al artículo 46, siempre que se cumplan los requisitos siguientes:

   a) que el solicitante haya demostrado, de conformidad con el anexo II, que existen razones objetivas y verificables por las que no es posible presentar datos completos sobre la eficacia y la seguridad del medicamento en condiciones normales de uso;

   b) que, a excepción de los datos mencionados en la letra a), la solicitud esté completa y cumpla todos los requisitos de la presente Directiva;

   c) que la decisión de las autoridades competentes de los Estados miembros incluya condiciones específicas, en particular, para garantizar la seguridad del medicamento, así como para garantizar que el titular de la autorización de comercialización notifique a las autoridades competentes de los Estados miembros cualquier incidente relacionado con su uso y tome las medidas adecuadas cuando sea necesario.

2. El mantenimiento de la nueva indicación terapéutica autorizada y de la validez de la autorización de comercialización nacional en circunstancias excepcionales estarán sujetos a una reevaluación de las condiciones establecidas en el apartado 1 realizada de conformidad con el apartado 3.

3. Las autoridades competentes de los Estados miembros reevaluarán las condiciones establecidas en el apartado 1 dos años después de la fecha en que se autorizó la nueva indicación terapéutica o se concedió la autorización de comercialización nacional, o en un plazo más corto especificado por las autoridades competentes de los Estados miembros, y posteriormente con una frecuencia basada en el riesgo que determinarán las autoridades competentes de los Estados miembros y quedará especificada en la autorización de comercialización nacional.

La reevaluación de las condiciones se llevará a cabo sobre la base de una solicitud por parte del titular de la autorización de comercialización de mantener la nueva indicación terapéutica autorizada o de mantener la validez de la autorización de comercialización nacional en circunstancias excepcionales.

Artículo 49

Validez y renovación de las autorizaciones de comercialización nacionales

1. Sin perjuicio de lo dispuesto en el apartado 4, la autorización de comercialización nacional de un medicamento será válida por tiempo indefinido.

Como excepción a lo dispuesto en el párrafo primero, una autorización de comercialización nacional concedida de conformidad con el artículo 48, apartado 1, tendrá una validez de cinco años.

Como excepción a lo dispuesto en el párrafo primero, la autoridad competente del Estado miembro podrá decidir, en el momento de la concesión de la autorización de comercialización nacional, por motivos objetivos y debidamente justificados relacionados con la seguridad del medicamento, limitar la validez de la autorización de comercialización nacional a cinco años.

2. El titular de la autorización de comercialización podrá presentar una solicitud para renovar la autorización de comercialización nacional a que se refiere el apartado 1, párrafos segundo o tercero. La solicitud deberá presentarse al menos nueve meses antes de que expire la validez de la autorización de comercialización nacional.

3. Una vez presentada la solicitud de renovación en el plazo previsto en el apartado 2, la autorización de comercialización nacional seguirá siendo válida hasta que la autoridad competente del Estado miembro adopte una decisión sobre la renovación.

4. La autoridad competente del Estado miembro podrá renovar la autorización de comercialización nacional sobre la base de una reevaluación de la relación beneficio-riesgo. Una vez renovada, la autorización de comercialización nacional será válida por tiempo indefinido.

Artículo 50

Denegación de autorización de comercialización nacional

1. La autoridad competente del Estado miembro denegará la concesión de una autorización de comercialización nacional cuando, tras verificar los datos y documentos mencionados en el artículo 7 y cumpliéndose los requisitos específicos establecidos en los artículos 10 a 15, considere que:

   a) ni los datos ni los documentos presentados en apoyo de la solicitud cumplen lo dispuesto en el artículo 7, apartados 1 a 6, o en los artículos 10 a 15;

   b) la relación beneficio-riesgo no es favorable;

   c) el solicitante no ha demostrado adecuada o suficientemente la calidad, la seguridad o la eficacia del medicamento;

   d) el medicamento no tiene la composición cualitativa y cuantitativa declarada;

   e) la evaluación del riesgo para el medio ambiente está incompleta o no está suficientemente fundamentada o el solicitante no ha abordado suficientemente los riesgos detectados en la evaluación del riesgo para el medio ambiente, tampoco mediante medidas de mitigación de riesgos, salvo que el solicitante haya justificado y documentado debidamente los motivos por los que la evaluación del riesgo para el medio ambiente está incompleta o insuficientemente fundamentada y la autoridad competente del Estado miembro considere que la autorización de comercialización puede concederse a condición de que se efectúen estudios posautorización de evaluación del riesgo para el medio ambiente o se apliquen medidas de mitigación de riesgos, tal como dispone el artículo 47, apartado 1, letra h);

e) el etiquetado y el prospecto propuestos por el solicitante no cumplen lo dispuesto en el capítulo VI o no concuerdan con los datos indicados en el resumen de las características del producto.

2. El solicitante o el titular de la autorización de comercialización será responsable de la exactitud de los datos y los documentos presentados.

SECCIÓN 7

REQUISITOS ESPECÍFICOS PARA LOS MEDICAMENTOS PEDIÁTRICOS

Artículo 51

Cumplimiento del plan de investigación pediátrica aprobado

1. La autoridad competente del Estado miembro para el que se presente una solicitud de autorización de comercialización o una solicitud de modificación de una autorización de comercialización con arreglo a lo dispuesto en el presente capítulo o en el capítulo VIII comprobará si esta cumple los requisitos establecidos en el artículo 7, apartado 5.

2. Cuando una solicitud de autorización de comercialización o una solicitud de modificación de una autorización de comercialización se presente con arreglo al procedimiento previsto en el presente capítulo, secciones 3 o 4, el Estado miembro de referencia efectuará la comprobación de la conformidad, también, según proceda, solicitando un dictamen de la Agencia de conformidad con el apartado 3, letra b).

3. En los siguientes casos, podrá pedirse al Comité de Medicamentos de Uso Humano que emita un dictamen sobre si los estudios realizados por el solicitante cumplen el plan de investigación pediátrica aprobado de conformidad con el artículo 79 del Reglamento (UE) 2026/…[+]:

a) por el solicitante, antes de presentar una solicitud de autorización de comercialización o una solicitud de modificación de una autorización de comercialización;

b) por la autoridad competente del Estado miembro, al validar una solicitud de autorización de comercialización o de modificación de una autorización de comercialización que no incluya ya dicho dictamen.

4. Cuando se realice una petición con arreglo al apartado 3, letra a), el solicitante no presentará su solicitud hasta que el Comité de Medicamentos de Uso Humano haya emitido su dictamen y adjuntará a la solicitud una copia de este.

5. Los Estados miembros tendrán debidamente en cuenta todo dictamen emitido de conformidad con el apartado 3.

6. Cuando la autoridad competente del Estado miembro, durante la evaluación científica de una solicitud válida de autorización de comercialización o de modificación de una autorización de comercialización, llegue a la conclusión de que los estudios no cumplen el plan de investigación pediátrica aprobado, el medicamento no podrá optar a las recompensas e incentivos previstos en el artículo 88.

[+] DO: insértese en el texto el número del Reglamento que figura en el documento ST 7105/26 [2023/0131(COD)].

Artículo 52

Datos derivados de un plan de investigación pediátrica

1. Cuando se conceda una autorización de comercialización o una modificación de una autorización de comercialización de conformidad con el presente capítulo o el capítulo VIII:

   a) los resultados de todos los estudios realizados de conformidad con un plan de investigación pediátrica aprobado tal como se mencionan en el artículo 7, apartado 5, letra a), se incluirán en el resumen de las características del producto y, en su caso, en el prospecto del medicamento en cuestión, o

   b) toda dispensa tal como se menciona en el artículo 7, apartado 5, letra b), constará en el resumen de las características del producto y, en su caso, en el prospecto del medicamento en cuestión.

2. Si la solicitud cumple todas las medidas del plan de investigación pediátrica aprobado y completado, y si el resumen de las características del producto refleja los resultados de los estudios realizados de conformidad con dicho plan de investigación pediátrica aprobado, la autoridad competente del Estado miembro incorporará a la autorización de comercialización una declaración que indique la conformidad de la solicitud con el plan de investigación pediátrica aprobado y completado. La autoridad competente del Estado miembro hará públicas las conclusiones de la evaluación del cumplimiento del plan de investigación pediátrica aprobado y completado.

3. Con arreglo al procedimiento establecido en los artículos 44 y 45, podrá remitirse al Comité de Medicamentos de Uso Humano una solicitud de nuevas indicaciones terapéuticas, incluidas indicaciones pediátricas, nuevas formas farmacéuticas, nuevas concentraciones y nuevas vías de administración de medicamentos autorizados de conformidad con el presente capítulo o el capítulo VIII y protegidos, por un certificado complementario de protección con arreglo al Reglamento (CE) n.º 469/2009, o por una patente que reúna los requisitos para la concesión de un certificado complementario de protección.

4. El procedimiento a que se refiere el apartado 3 se limitará a la evaluación de la sección específica del resumen de las características del producto que deba modificarse.

Capítulo IV
Régimen de prescripción

Artículo 53

Régimen de prescripción de los medicamentos

1. Cuando se conceda una autorización de comercialización, las autoridades competentes especificarán, mediante la aplicación de los criterios establecidos en el artículo 54, el régimen de prescripción del medicamento como:

   a) un medicamento sujeto a prescripción médica; o

   b) un medicamento no sujeto a prescripción médica.

2. Las autoridades competentes de los Estados miembros podrán establecer subcategorías de medicamentos que estén sujetos a los regímenes de prescripción siguientes:

a) medicamentos sujetos a prescripción médica de dispensación renovable o no renovable;

b) medicamentos sujetos a prescripción médica especial;

c) medicamentos sujetos a prescripción médica restringida, de utilización reservada en determinados medios especializados.

Artículo 54

Medicamentos sujetos a prescripción médica

1. Un medicamento estará sujeto a prescripción médica con arreglo al artículo 53, apartado 1, letra a), cuando:

a) pueda presentar un peligro, directa o indirectamente, incluso en condiciones correctas de uso, si se utiliza sin supervisión médica;

b) se utilice incorrectamente con frecuencia y de forma muy generalizada y ello pueda suponer, directa o indirectamente, un peligro para la salud humana;

c) contenga sustancias, o preparados a base de dichas sustancias, cuya actividad o reacciones adversas requieran continuar las investigaciones;

d) normalmente se prescriba por un médico para ser administrado por vía parenteral;

e) sea un antimicrobiano, o

f) contenga una sustancia activa que sea persistente, bioacumulable y tóxica; muy persistente y muy bioacumulable; persistente, móvil y tóxica; o muy persistente y muy móvil, y para la que se requiera prescripción médica como medida de minimización de riesgos con respecto al medio ambiente, a menos que otras condiciones de utilización justifiquen otra cosa.

2. Para la prescripción de los medicamentos a que se refiere el apartado 1, letra e), o para la prescripción de medicamentos que contengan las sustancias activas mencionadas en el apartado 1, letra f), los Estados miembros podrán establecer una o varias de las condiciones siguientes:

a) limitar las cantidades prescritas a la cantidad necesaria para el tratamiento o terapia de que se trate;

b) restringir la validez de la prescripción médica, o

c) sujetar determinados antimicrobianos a una prescripción médica especial o a una prescripción médica restringida.

3. Cuando el Estado miembro establezca una subcategoría de los medicamentos que deban estar sujetos a prescripción médica especial, tendrá en cuenta los elementos siguientes:

a) que el medicamento contenga, en una dosis no exenta, una sustancia clasificada como estupefaciente o sustancia psicotrópica con arreglo a los convenios internacionales;

b) que el medicamento pueda presentar, en caso de utilización incorrecta, un riesgo considerable de abuso de medicamentos, provoque adicción o se utilice para fines delictivos, o

c) que el medicamento contenga una sustancia que, por su novedad o propiedades, pueda, como medida de precaución, considerarse como perteneciente al grupo establecido en la letra b).

4. Cuando el Estado miembro establezca una subcategoría de medicamentos que deban estar sujetos a prescripción médica restringida, tendrá en cuenta los elementos siguientes:

a) que el medicamento, a causa de sus características farmacológicas o por su novedad, o por motivos de salud pública, se reserve para tratamientos que solo pueden seguirse en el medio hospitalario;

b) que el medicamento se utilice en el tratamiento de enfermedades que solo pueden ser diagnosticadas en el medio hospitalario, o en establecimientos que disponen de medios de diagnóstico adecuados, independientemente de dónde se efectúen la administración del medicamento y el seguimiento;

c) que el medicamento esté destinado a pacientes ambulatorios, pero su uso pueda producir reacciones adversas muy graves, lo cual requiere una prescripción médica extendida tal como requiera un especialista, y una vigilancia especial durante el tratamiento.

5. Las autoridades competentes de los Estados miembros podrán dispensar de la aplicación de los apartados 1, 3 y 4, teniendo en cuenta lo siguiente:

a) la dosis máxima única o la dosis máxima diaria, la concentración, la forma farmacéutica, determinados tipos de envase, o

b) excepto en el caso de los medicamentos a que se refiere el apartado 1, letra e), otras condiciones de uso que dichas autoridades hayan especificado.

6. Las autoridades competentes de los Estados miembros podrán dispensar de la aplicación de los apartados 1, 3 y 4 para los medicamentos a que se refiere el apartado 1, letra e), destinados a uso tópico.

7. Cuando un Estado miembro no establezca subcategorías de medicamentos, la autoridad competente de ese Estado miembro deberá, no obstante, tener en cuenta los criterios establecidos en los apartados 3 y 4 del presente artículo para determinar si un medicamento concreto es un medicamento sujeto a prescripción médica.

Artículo 55

Medicamentos no sujetos a prescripción médica

Los medicamentos no estarán sujetos a prescripción médica cuando no respondan a los criterios establecidos en el artículo 54, apartados 1, 3 y 4, o, cuando sea aplicable el artículo 54, apartado 5 o 6.

Artículo 56

Cambio del régimen de prescripción

Cuando se pongan en su conocimiento nuevos elementos, las autoridades competentes examinarán y, en su caso, cambiarán el régimen de prescripción de un medicamento aplicando los criterios enumerados en el artículo 54.

En caso de escasez potencial, prevista o real de un medicamento que ponga en peligro las necesidades de los pacientes o la salud pública, las autoridades competentes de los Estados miembros o la Agencia, según proceda, podrán cambiar temporalmente el régimen de prescripción de un medicamento de «no sujeto a prescripción médica» a «sujeto a prescripción médica» o de «sujeto a prescripción médica» a «sujeto a prescripción médica restringida». El cambio se retirará tan pronto como cese el riesgo de escasez o la escasez.

Artículo 57

Protección de datos relativa a las pruebas para el cambio del régimen de prescripción

Cuando se haya autorizado un cambio del régimen de prescripción de un medicamento basándose en pruebas no clínicas o estudios clínicos significativos, cuando examine una solicitud de otro solicitante de autorización de comercialización o titular de autorización de comercialización para cambiar el régimen de prescripción de la misma sustancia, la autoridad competente del Estado miembro o la Agencia, según proceda, no se remitirá a los resultados de dichas pruebas o estudios hasta transcurrido un año desde la autorización del cambio inicial.

Capítulo V
Obligaciones y responsabilidad del titular de la autorización de comercialización

Artículo 58

Obligaciones generales

1. Cuando se conceda una autorización de comercialización, su titular será responsable de comercializar el medicamento que esté amparado por la autorización de comercialización. La designación de un representante del titular de la autorización de comercialización no exonerará al titular de la autorización de comercialización de su responsabilidad jurídica.

2. El titular de una autorización de comercialización de un medicamento introducido en el mercado de un Estado miembro notificará a la autoridad competente de dicho Estado miembro la fecha de introducción en el mercado en dicho Estado miembro, teniendo en cuenta las diversas presentaciones autorizadas.

3. Cuando se retire una autorización de comercialización, todas las disposiciones pertinentes de la presente Directiva y del Reglamento (UE) 2026/…[+] seguirán aplicándose, durante un período adecuado, al medicamento introducido en el mercado con arreglo a dicha autorización de comercialización antes de la fecha de retirada. Dicho período será aprobado por la autoridad competente antes de la retirada de la autorización de comercialización.

[+] DO: insértese en el texto el número del Reglamento que figura en el documento ST 7105/26 [2023/0131(COD)].

4. El titular de una autorización de comercialización de un medicamento introducido en el mercado en un Estado miembro garantizará, dentro de los límites de su responsabilidad, suministros apropiados y continuos de ese medicamento a los distribuidores mayoristas, las farmacias u otras personas autorizadas para suministrar medicamentos, de modo que las necesidades de los pacientes de dicho Estado miembro estén cubiertas.

   Las medidas que se adopten para aplicar el párrafo primero estarán justificadas por razones de protección de la salud pública y serán proporcionadas al objetivo de dicha protección, de conformidad con el TFUE, en particular, en lo que respecta a la libre circulación de mercancías y a la competencia.

5. El titular de la autorización de comercialización se asegurará y verificará, en todas las fases de fabricación y distribución, que los materiales de partida, los ingredientes de los medicamentos y los propios medicamentos cumplan los requisitos de la presente Directiva y, en su caso, el Reglamento (UE) 2026/…[+] y otros actos del Derecho de la Unión.

6. En el caso de las combinaciones integradas de un medicamento con un producto sanitario y de las combinaciones de un medicamento con un producto que no sea un producto sanitario, el titular de la autorización de comercialización será responsable de todo el producto en términos de conformidad del medicamento con los requisitos de la presente Directiva y del Reglamento (UE) 2026/…[+].

[+] DO: insértese en el texto el número del Reglamento que figura en el documento ST 7105/26 [2023/0131(COD)].

7. El titular de la autorización de comercialización deberá estar establecido en la Unión.

8. Si el titular de la autorización de comercialización considera o tiene motivos para pensar que el medicamento que ha comercializado no cumple con la autorización de comercialización o la presente Directiva o el Reglamento (UE) 2026/…[+] procederá inmediatamente a:

   a) adoptar las medidas correctoras necesarias para que el medicamento sea conforme, o para retirarlo o recuperarlo del mercado, según el caso, y

   b) informar a las autoridades competentes de los Estados miembros o a la Agencia, según proceda, y a los distribuidores afectados.

9. Previa solicitud, el titular de la autorización de comercialización proporcionará a las autoridades competentes de los Estados miembros o a la Agencia, según proceda, muestras gratuitas en cantidades suficientes para que puedan llevarse a cabo controles de los medicamentos que haya introducido en el mercado.

10. Previa solicitud, el titular de la autorización de comercialización proporcionará a la autoridad competente del Estado miembro o a la Agencia, según proceda, todos los datos relativos al volumen de ventas del medicamento, así como cualquier dato de que disponga sobre el volumen de prescripciones médicas del medicamento.

[+] DO: insértese en el texto el número del Reglamento que figura en el documento ST 7105/26 [2023/0131(COD)].

Artículo 59

Requisitos específicos sobre la comercialización y el suministro de un medicamento en un Estado miembro

1. Con el fin de facilitar el acceso a un medicamento cubierto por una autorización de comercialización válida en el territorio de un Estado miembro y objeto de protección normativa con arreglo al artículo 83 o, si procede, de exclusividad comercial con arreglo al artículo 73 del Reglamento (UE) 2026/…[+], los Estados miembros podrán pedir al titular de una autorización de comercialización que introduzca el medicamento en el mercado de su territorio y lo suministre, de modo que las necesidades de los pacientes de dicho Estado miembro estén cubiertas tal como este lo haya especificado.

2. A efectos del apartado 1, los Estados miembros podrán exigir al titular de una autorización de comercialización una o varias de las acciones siguientes:

   a) presentar una solicitud válida de fijación de precios y de reembolso de conformidad con el Derecho nacional;

   b) cumplir los requisitos específicos para los titulares de autorizaciones de comercialización en los procedimientos de contratación pública, de conformidad con el Derecho nacional y de la Unión;

   c) ejecutar un plan de implantación, de conformidad con el apartado 3.

   Las disposiciones prácticas para aplicar los requisitos a que se refiere el presente apartado serán proporcionadas al objetivo perseguido y conformes al Derecho de la Unión.

[+] DO: insértese en el texto el número del Reglamento que figura en el documento ST 7105/26 [2023/0131(COD)].

3. A efectos del apartado 2, letra c), el plan de implantación incluirá información sobre el suministro del medicamento por parte del titular de la autorización de comercialización durante un período determinado en el Estado miembro interesado. El plan de implantación será elaborado por el titular de la autorización de comercialización y aprobado por el Estado miembro interesado. Cuando esté justificado, el Estado miembro podrá exigir que el titular de la autorización de comercialización actualice el plan de implantación.

4. Las solicitudes en aplicación del apartado 1, junto con las disposiciones prácticas a que se refiere el apartado 2, se comunicarán al titular de la autorización de comercialización en el plazo de un año a partir de la concesión de la autorización de comercialización del medicamento en cuestión. La comunicación efectuada con arreglo al presente apartado incluirá una referencia expresa al presente artículo.

   A efectos de la ejecución del presente artículo, el Estado miembro y el titular de la autorización de comercialización cooperarán de buena fe y harán todo lo posible para garantizar, dentro de los límites de su responsabilidad, la disponibilidad y el suministro del medicamento en cuestión.

5. Si, en el plazo de tres años a partir de la fecha del requerimiento por parte de un Estado miembro con arreglo al apartado 2 del presente artículo, el titular de la autorización de comercialización, dentro de los límites de su responsabilidad, no hubiera comercializado ni suministrado de forma continua el medicamento dentro de dicho plazo de modo que permita cubrir las necesidades de los pacientes en el Estado miembro solicitante, no se aplicarán en dicho Estado miembro la protección normativa comercial del medicamento que se establece en el artículo 83, apartado 2, de la presente Directiva ni, en su caso, la prórroga de la exclusividad comercial establecida en el artículo 74, apartado 1, del Reglamento (UE) 2026/…[+]. En tales casos, será aplicable el artículo 169, apartado 5, de la presente Directiva.

[+] DO: insértese en el texto el número del Reglamento que figura en el documento ST 7105/26 [2023/0131(COD)].

6. El Estado miembro hará pública la información a que se refiere el apartado 5 sin demora indebida. En el caso de los medicamentos autorizados de conformidad con el Reglamento (UE) 2026/…[+], el Estado miembro también hará una notificación a la Agencia.

7. Como excepción a lo dispuesto en el artículo 83, apartado 1, las autoridades competentes de los Estados miembros o la Agencia podrán validar y evaluar una solicitud de autorización de comercialización seis años después del inicio del período de protección normativa de datos del medicamento de referencia, cuando el medicamento sea un medicamento genérico o un medicamento biosimilar y cuando un Estado miembro haya hecho pública información sobre dicho medicamento de referencia de conformidad con el apartado 6.

   Las autorizaciones de comercialización validadas y evaluadas de conformidad con el párrafo primero no se concederán hasta que el período de protección normativa de datos haya concluido.

8. El presente artículo no afectará a la aplicación de la legislación o las normas de procedimiento nacionales —también en lo que respecta a la fijación de precios y a los reembolsos, la contratación pública o cualquier otro procedimiento— que tengan por finalidad la comercialización y el suministro del medicamento de que se trate en el territorio de los Estados miembros en cualquier momento después de concederse la autorización de comercialización.

   El presente artículo tampoco afectará al derecho de los titulares de autorizaciones de comercialización a comercializar y suministrar el medicamento de que se trate en un Estado miembro siguiendo los procedimientos pertinentes en virtud del Derecho nacional, independientemente de si dicho Estado miembro ha efectuado una petición de conformidad con el apartado 1.

[+] DO: insértese en el texto el número del Reglamento que figura en el documento ST 7105/26 [2023/0131(COD)].

9. Los representantes de los Estados miembros podrán pedir a la Comisión que se examinen cuestiones relacionadas con la aplicación práctica del presente artículo en el Comité establecido por la Decisión 75/320/CEE del Consejo[50] («Comité Farmacéutico»). La Comisión podrá invitar a los organismos responsables de las evaluaciones de las tecnologías sanitarias a que se refiere el Reglamento (UE) 2021/2282 del Parlamento Europeo y del Consejo[51] o a los organismos nacionales responsables de la fijación de precios y los reembolsos, en su caso, a participar en las deliberaciones del Comité Farmacéutico.

El Comité Farmacéutico podrá intercambiar opiniones sobre las medidas nacionales previstas en caso de que no se cumplan las obligaciones establecidas en el presente artículo.

10. Los titulares de autorizaciones de comercialización cumplirán las obligaciones establecidas en el presente artículo, salvo en circunstancias excepcionales e imprevisibles, como, por ejemplo, las relacionadas con perturbaciones en el suministro, o en circunstancias debidamente justificadas que queden totalmente fuera del control del titular de la autorización de comercialización y cuyas consecuencias no podrían haberse evitado ni aunque se hubieran tomado todas las mejores medidas razonables. En tales situaciones, el titular de la autorización de comercialización proporcionará una explicación del caso y las circunstancias y justificará los motivos del incumplimiento.

---

50 Decisión 75/320/CEE del Consejo, de 20 de mayo de 1975, sobre la creación de un comité farmacéutico (DO L 147 de 9.6.1975, p. 23, ELI: http://data.europa.eu/eli/dec/1975/320/oj).

51 Reglamento (UE) 2021/2282 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de diciembre de 2021, sobre evaluación de las tecnologías sanitarias y por el que se modifica la Directiva 2011/24/UE (DO L 458 de 22.12.2021, p. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2021/2282/oj).

Artículo 60

Responsabilidad de informar sobre la ayuda financiera pública

1. Los titulares de autorizaciones de comercialización declararán públicamente toda ayuda financiera directa recibida de cualquier autoridad pública, organismo financiado con fondos públicos, organización filantrópica u organización o fondo sin ánimo de lucro, en relación con cualquier actividad de investigación y desarrollo de un medicamento cubierta por una autorización de comercialización nacional o centralizada, con independencia de la entidad jurídica que haya recibido dicha ayuda.

2. En un plazo de treinta días a partir de la concesión de la autorización de comercialización, el titular de la autorización de comercialización:

   a) elaborará un informe electrónico en el que se indique:

      i) el importe de la ayuda financiera recibida y su fecha;

      ii) la entidad que proporcionó la ayuda financiera a que se refiere el inciso i);

      iii) la entidad jurídica que recibió la ayuda a que se refiere el inciso i);

   b) garantizará que el informe electrónico sea exacto y que haya sido auditado por un auditor externo independiente;

   c) dará acceso público al informe electrónico a través de una página web específica;

   d) comunicará el enlace electrónico a dicha página web a la autoridad competente del Estado miembro o, en su caso, a la Agencia.

3. En el caso de los medicamentos autorizados en virtud de la presente Directiva, la autoridad competente del Estado miembro comunicará en tiempo oportuno el enlace electrónico a la Agencia.

4. Los titulares de autorizaciones de comercialización mantendrán actualizado el enlace electrónico y, de ser necesario, actualizarán el informe anualmente.

5. Los Estados miembros adoptarán medidas adecuadas para garantizar que los titulares de autorizaciones de comercialización establecidos en su territorio cumplan los apartados 1, 2 y 4.

6. La Comisión adoptará actos de ejecución para establecer los principios y el formato de la información que debe notificarse de conformidad con el apartado 2 a más tardar el … [dieciocho meses a partir de la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva]. Dichos actos de ejecución se adoptarán de conformidad con el procedimiento de examen a que se refiere el artículo 217, apartado 2.

Artículo 61

Trazabilidad de las sustancias utilizadas en la fabricación de medicamentos

1. Cuando sea necesario, el titular de la autorización de comercialización garantizará la trazabilidad de una sustancia activa, material de partida, excipiente o cualquier otra sustancia destinada a estar presente en un medicamento o que se prevea que esté presente en él en todas las fases de fabricación y distribución.

2. El titular de la autorización de comercialización deberá poder identificar a cualquier persona física o jurídica que le haya suministrado una sustancia activa, material de partida, excipiente o cualquier otra sustancia destinada a estar presente en un medicamento o que sea prevea que esté presente en él.

3. El titular de la autorización de comercialización y sus proveedores de una sustancia activa, material de partida, excipiente o cualquier otra sustancia utilizada en la fabricación de un medicamento dispondrán de sistemas y procedimientos que permitan poner a disposición de las autoridades competentes de los Estados miembros o de la Agencia, según proceda, previa solicitud, la información a que se refiere el apartado 2.

4. El titular de la autorización de comercialización y sus proveedores dispondrán de sistemas y procedimientos para identificar a las demás personas físicas o jurídicas a las que se hayan suministrado la sustancia activa, el material de partida, el excipiente o cualquier otra sustancia utilizada en la fabricación de un medicamento a los que se refiere el apartado 2. Esta información se pondrá a disposición de las autoridades competentes de los Estados miembros o de la Agencia, según proceda, previa solicitud.

Artículo 62

Introducción en el mercado de medicamentos con indicaciones pediátricas

Cuando se autorice medicamento para una indicación pediátrica tras completarse un plan de investigación pediátrica aprobado y dicho medicamento ya se hubiese comercializado para otras indicaciones terapéuticas, el titular de la autorización de comercialización lo introducirá en el mercado en un plazo de dos años desde la fecha de autorización del medicamento para esa indicación pediátrica, teniendo en cuenta dicha indicación pediátrica en todos los Estados miembros en los que el medicamento ya se haya introducido en el mercado.

Los plazos aplicables en virtud del presente artículo se indicarán en un registro, coordinado por la Agencia y accesible públicamente.

Artículo 63

Interrupción de la introducción en el mercado de medicamentos pediátricos

Si un medicamento se autoriza para una indicación pediátrica y el titular de la autorización de comercialización ha disfrutado de recompensas o incentivos en virtud del artículo 88 de la presente Directiva o el artículo 95 del Reglamento (UE) 2026/…[+], y dichos períodos de protección han expirado, y si el titular de la autorización de comercialización tiene la intención de interrumpir la introducción en el mercado del medicamento, el titular de la autorización de comercialización deberá transferir la autorización de comercialización a un tercero o permitir que un tercero que haya manifestado su intención de continuar con la comercialización del medicamento en cuestión utilice la documentación farmacéutica, no clínica y clínica que obre en el expediente del medicamento de conformidad con el artículo 15 de la presente Directiva.

El titular de la autorización de comercialización informará a las autoridades competentes de los Estados miembros o a la Agencia, según proceda, de su intención de interrumpir la introducción en el mercado del medicamento, como muy tarde doce meses antes de tal interrupción. Las autoridades competentes de los Estados miembros o la Agencia, según proceda, harán público este hecho.

Artículo 64

Responsabilidad del titular de la autorización de comercialización

La concesión de una autorización de comercialización no afectará a la responsabilidad civil ni penal del titular de la autorización de comercialización.

[+] DO: insértese en el texto el número del Reglamento que figura en el documento ST 7105/26 [2023/0131(COD)].

Capítulo VI
Información sobre el producto y etiquetado

Artículo 65

Resumen de las características del producto

1. El resumen de las características del producto contendrá los datos enumerados en el anexo V.

2. En el caso de las autorizaciones de comercialización con arreglo a los artículos 10 a 13 y las modificaciones posteriores de dichas autorizaciones de comercialización, si una o varias de las indicaciones terapéuticas, posologías, formas farmacéuticas, métodos o vías de administración o cualquier otra forma en que pueda utilizarse el medicamento y que formen parte del resumen de las características del producto del medicamento de referencia siguen estando protegidas por una patente o por un certificado complementario de protección para los medicamentos en el momento en que el medicamento genérico, biosimilar, híbrido o biohíbrido es comercializado, el solicitante de una autorización de comercialización o de una modificación de una autorización de comercialización para un medicamento genérico, biosimilar, híbrido o biohíbrido podrá solicitar que esta información no se incluya en su autorización de comercialización. No obstante, en tales casos, toda la información pertinente en materia de seguridad sobre el uso seguro del medicamento deberá estar incluida en el resumen de las características del producto.

Artículo 66

Principios generales sobre el prospecto

1. El prospecto será obligatorio para los medicamentos. El titular de la autorización de comercialización proporcionará en el envase el prospecto en papel y en formato electrónico de acuerdo con las especificaciones, normas y formato especificados en los actos de ejecución adoptados con arreglo al apartado 6.

2. El prospecto deberá estar redactado y diseñado en términos claros y comprensibles para permitir que los usuarios actúen de forma adecuada, cuando sea necesario con ayuda de los profesionales sanitarios.

3. Como excepción a lo dispuesto en el apartado 1, para categorías específicas de medicamentos o para todos los medicamentos, previa consulta con los pacientes, los profesionales sanitarios y otras partes interesadas pertinentes, los Estados miembros podrán decidir que los titulares de autorizaciones de comercialización tienen únicamente la obligación de poner a disposición una versión electrónica del prospecto.

   Si un Estado miembro decide que los titulares de autorizaciones de comercialización tienen únicamente la obligación de poner a disposición una versión electrónica del prospecto:

   a) se garantizará el derecho del paciente a disponer de una copia impresa del prospecto, previa petición y gratuitamente;

   b) no excluirá que el titular de una autorización de comercialización proporcione el prospecto en papel además de en versión electrónica, con carácter voluntario.

Se garantizará que la información en formato digital sea fácilmente accesible para todos los pacientes. El titular de la autorización de comercialización tendrá la responsabilidad de preparar la versión electrónica del prospecto y de que el paciente disponga fácilmente del prospecto tanto en versión electrónica como impresa.

4. La obligación, en un Estado miembro, de poner a disposición en el envase el prospecto en papel no podrá considerarse un motivo que justifique la negativa del titular de la autorización de comercialización a suministrar el medicamento en el mercado de dicho Estado miembro.

5. Como excepción a lo dispuesto en los apartados 1 y 2 del presente artículo, cuando la información exigida en virtud de los artículos 67 y 76 figure en el embalaje exterior o en el acondicionamiento primario, no será obligatorio el prospecto.

6. A más tardar el … [dieciocho meses a partir de la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva], la Comisión adoptará actos de ejecución para:

   a) establecer normas y formatos comunes para la versión electrónica del prospecto, el resumen de las características del producto y el etiquetado, teniendo en cuenta las tecnologías disponibles;

   b) establecer criterios para proporcionar la información del producto a que se refiere la letra a) por parte del titular de la autorización de comercialización a través de plataformas digitales seguras y servicios digitales, así como para la prestación, el establecimiento, la gestión y la accesibilidad de dichas plataformas y servicios digitales;

c) establecer los procedimientos necesarios para validar la versión electrónica de los prospectos y ponerlos a disposición de los pacientes;

d) incluir en el envase información sobre cómo acceder a la versión electrónica del prospecto;

e) especificar los detalles de la forma de incluir el símbolo mundial de resistencia a los antimicrobianos comúnmente reconocido a que se refiere el artículo 72, apartado 2, en la sección del prospecto que contenga información específica sobre el medicamento en cuestión e información sobre la resistencia a los antimicrobianos y sobre la importancia de utilizar y eliminar adecuadamente los antimicrobianos.

Dichos actos de ejecución se adoptarán de conformidad con el procedimiento de examen a que se refiere el artículo 217, apartado 2.

7. La Agencia pondrá a disposición un sistema para alojar la información electrónica del producto después de consultar con los Estados miembros y las partes interesadas pertinentes. El sistema estará disponible a más tardar el ... [dieciocho meses a partir de la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva].

8. Se garantizará la protección de los datos personales cuando se acceda al prospecto por medios electrónicos. Toda tecnología que dé acceso a la información garantizará la protección de los datos personales de conformidad con el Reglamento (UE) 2016/679 y la Directiva 2002/58/CE, y ninguna permitirá la identificación, la elaboración de perfiles o el seguimiento de las personas, ni se utilizará con fines comerciales, entre los que se incluyen las actividades de publicidad o mercadotecnia.

Artículo 67

Contenido del prospecto

1. El prospecto se elaborará de conformidad con el resumen de las características del producto a que se refiere el artículo 65, apartado 1, e incluirá los datos enumerados en el anexo VI.

2. El prospecto deberá reflejar los resultados de las consultas con grupos de pacientes destinatarios para garantizar su legibilidad, claridad y facilidad de utilización.

Artículo 68

Etiquetado en el embalaje exterior o en el acondicionamiento primario

1. Los datos de etiquetado enumerados en el anexo IV deberán figurar en el embalaje exterior de los medicamentos o, cuando no exista embalaje exterior, en el acondicionamiento primario, a excepción del acondicionamiento a que se refiere el artículo 69, apartados 2 y 3.

2. La Comisión estará facultada para adoptar actos delegados de conformidad con el artículo 218 con objeto de:

   a) modificar la lista de datos del etiquetado establecida en el anexo IV para tener en cuenta los avances científicos o las necesidades de los pacientes;

   b) completar el anexo IV estableciendo una lista reducida de datos obligatorios del etiquetado que deberán figurar en el embalaje exterior de los envases para varios países que, además, sean multilingües.

Artículo 69

Etiquetado en blísteres o en pequeños acondicionamientos primarios

1. Los datos del etiquetado enumerados en el anexo IV deberán figurar en el acondicionamiento primario que no sea alguno de los mencionados en los apartados 2 y 3.

2. En los acondicionamientos primarios en forma de blíster y que vayan dentro de un embalaje exterior con arreglo a lo dispuesto en los artículos 68 y 76, deberán figurar, como mínimo, los datos siguientes:

   a) la denominación del medicamento;

   b) el nombre del titular de la autorización de comercialización que introduce el medicamento en el mercado;

   c) la fecha de caducidad;

   d) el número del lote.

3. En las unidades de pequeños acondicionamientos primarios en las que sea imposible incluir los datos previstos en los artículos 68 y 76 deberán figurar, como mínimo, los datos siguientes:

   a) la denominación del medicamento y, en su caso, la vía de administración;

   b) el método de administración, si no se desprende ya claramente de la denominación del medicamento o de su vía de administración mencionadas en la letra a);

c) la fecha de caducidad;

d) el número del lote;

e) el contenido en peso, en volumen o en unidades.

Artículo 70

Dispositivos de seguridad

1. Los medicamentos sujetos a prescripción médica llevarán los dispositivos de seguridad mencionados en el anexo IV, letra p), a menos que figuren en las listas elaboradas de conformidad con el apartado 2, párrafo segundo, letra b).

No será obligatorio que los medicamentos no sujetos a prescripción médica lleven los dispositivos de seguridad mencionados en el anexo IV, letra p), a menos que figuren en las listas de conformidad con el apartado 2, párrafo segundo, letra b), o que el titular de la autorización de comercialización opte por incluir así esos dispositivos.

2. La Comisión adoptará actos delegados con arreglo al artículo 218 para completar el anexo IV por los que se establezcan normas detalladas relativas a los dispositivos de seguridad.

Dichos actos delegados establecerán:

a) las características y especificaciones técnicas del identificador único de los dispositivos de seguridad a que se refiere el anexo IV, letra p), inciso ii), que permita verificar la autenticidad de los medicamentos e identificar los envases individuales;

b) las listas de medicamentos o de categorías de medicamentos que, en el caso de los medicamentos sujetos a prescripción médica, no deban llevar los dispositivos de seguridad y, en el caso de los medicamentos no sujetos a prescripción médica, deban llevar los dispositivos de seguridad a que se refiere el anexo IV, letra p);

c) los procedimientos para la notificación a la Comisión establecidos en el apartado 4 y un sistema rápido de evaluación y decisión sobre dicha notificación a los fines de la aplicación de lo dispuesto en la letra b);

d) las modalidades de verificación de los dispositivos de seguridad mencionados en el anexo IV, letra p), por fabricantes, distribuidores mayoristas, farmacéuticos y otras personas físicas o jurídicas autorizadas a suministrar medicamentos al público o facultadas para ello, así como por las autoridades competentes de los Estados miembros o por la Agencia, según proceda;

e) las disposiciones sobre el establecimiento, la gestión y la accesibilidad de un sistema de archivos que contenga la información sobre los dispositivos de seguridad que permita verificar la autenticidad de los medicamentos e identificarlos, con arreglo a lo dispuesto en el anexo IV, letra p).

Para establecer las listas a que se refiere el párrafo segundo, letra b), la Comisión tendrá en cuenta el riesgo de falsificación relativo a los medicamentos o categorías de medicamentos de que se trate. A tal efecto, se aplicarán como mínimo los criterios siguientes:

a) el precio y volumen de ventas del medicamento;

b) el número y la frecuencia de casos anteriores de medicamentos falsificados sobre los que se ha informado en la Unión y en terceros países, así como la evolución del número y la frecuencia de tales casos hasta la fecha;

c) las características específicas de los medicamentos de que se trate;

d) la gravedad de las enfermedades que se pretenda tratar;

e) otros posibles riesgos para la salud pública.

Las modalidades a que se refiere el párrafo segundo, letra d), deberán permitir la verificación de la autenticidad de cada uno de los envases suministrados de los medicamentos que lleven los dispositivos de seguridad a que se refiere el anexo IV, letra p), y determinar el alcance de tal verificación. Cuando se establezcan estas modalidades, deberán tenerse en cuenta las características específicas de las cadenas de suministro de los Estados miembros y la necesidad de garantizar que las repercusiones de las medidas de verificación para determinados agentes de las cadenas de suministro sean proporcionadas.

A efectos del párrafo segundo, letra e), los costes del sistema de archivos correrán a cargo del titular de la autorización de comercialización o del titular de la autorización de fabricación del medicamento que lleve los dispositivos de seguridad, según proceda.

3. Al adoptar los actos delegados mencionados en el apartado 2, la Comisión tendrá debidamente en cuenta, como mínimo, lo siguiente:

a) la protección de los datos personales con arreglo a lo dispuesto en el Derecho de la Unión;

b) los intereses legítimos para proteger la información de carácter comercial confidencial;

c) la propiedad y la confidencialidad de los datos generados por el uso de los dispositivos de seguridad; y

d) la relación entre costes y eficacia de las medidas.

4. Las autoridades competentes de los Estados miembros notificarán a la Comisión los medicamentos no sujetos a prescripción médica que consideren que corren riesgo de falsificación y podrán informarla sobre los medicamentos que consideren libres de riesgo de falsificación con arreglo a los criterios establecidos en el apartado 2, párrafo tercero.

5. Los Estados miembros podrán ampliar, para fines de reembolso o de farmacovigilancia, el ámbito de aplicación del identificador único de los dispositivos de seguridad contemplado en el anexo IV, letra p), inciso ii), a cualquier medicamento sujeto a prescripción médica u objeto de reembolso.

6. Las autoridades competentes de los Estados miembros o la Agencia, según proceda, podrán utilizar, para fines de reembolso, de farmacovigilancia o de farmacoepidemiología, o para hacer un seguimiento en caso de que se prevea cualquier escasez potencial, prevista o real de un medicamento, así como para evaluar la situación general del suministro con el fin de evitar la escasez, la información contenida en el sistema de archivos a que se refiere el apartado 2, párrafo segundo, letra e).

7. Los Estados miembros podrán ampliar, para fines de seguridad de los pacientes, el ámbito de aplicación del dispositivo contra las manipulaciones contemplado en el anexo IV, letra p), a cualquier medicamento.

Artículo 71

Etiquetado y prospecto de instrucciones de radionucleidos y radiofármacos

1. Además de las normas establecidas en el presente capítulo, el embalaje exterior y el envase de los medicamentos que contengan radionucleidos estarán etiquetados de conformidad con las disposiciones para el transporte seguro de materiales radiactivos establecidas por el Organismo Internacional de Energía Atómica. Además, el etiquetado cumplirá las disposiciones previstas en los apartados 2 y 3.

2. La etiqueta del blindaje de protección incluirá los datos establecidos en el artículo 68. Además, en la etiqueta del blindaje de protección se explicarán completamente los códigos utilizados en el vial y se indicará, en caso necesario, para una fecha y hora concretas, la cantidad de radiactividad por dosis o por vial y el número de cápsulas o, si se trata de líquidos, el número de mililitros contenidos en el recipiente.

3. Además de los requisitos establecidos en el artículo 69, el vial irá etiquetado con la información siguiente:

   a) la denominación del medicamento o el código del medicamento, incluido el nombre o símbolo químico del radionucleido;

   b) la indicación del lote y fecha de caducidad;

c) el símbolo internacional de radiactividad;

d) el nombre y la dirección del fabricante;

e) la cantidad de radiactividad según se indica en el apartado 2.

4. El titular de la autorización de comercialización garantizará que se adjunte un prospecto de instrucciones detallado en el envase de los radiofármacos, los generadores de radionucleidos, los equipos reactivos de radionucleidos o los precursores de radionucleidos. El texto de dicho prospecto se redactará de acuerdo con lo dispuesto en el artículo 67, apartado 1. Además, el prospecto incluirá todas las precauciones que deban tomar el usuario y el paciente durante la preparación y administración del medicamento, así como las precauciones especiales que deban adoptarse para la eliminación del envase y de su contenido no utilizado.

Artículo 72

Requisitos especiales de información para antimicrobianos

1. El titular de la autorización de comercialización garantizará la disponibilidad de material educativo para los profesionales sanitarios, también a través de los visitadores médicos a que se refiere el artículo 178, apartado 1, letra c), en relación con el uso adecuado de herramientas de diagnóstico, pruebas u otros enfoques de diagnóstico relacionados con patógenos resistentes a los antimicrobianos que proporcionen información sobre el uso del antimicrobiano. Tal material educativo deberá ser compatible con el resumen de las características del producto y conforme a este.

2. El titular de la autorización de comercialización incluirá al principio del prospecto de los antimicrobianos una sección que contenga el símbolo mundial de resistencia a los antimicrobianos, información específica sobre el medicamento en cuestión e información sobre la resistencia a los antimicrobianos y sobre la importancia de usar y eliminar adecuadamente los antimicrobianos.

Cuando, de conformidad con el artículo 66, apartado 3, párrafo primero, un Estado miembro decida que los titulares de autorizaciones de comercialización solo están obligados a proporcionar el prospecto en versión electrónica, la información mencionada en el párrafo primero del presente apartado se proporcionará a los pacientes también en papel (en lo sucesivo, «nota de concienciación»). La nota de concienciación se presentará de forma clara e inmediatamente visible. Sin embargo, en los casos debidamente justificados contemplados en el artículo 78, un Estado miembro podrá decidir eximir a los titulares de autorizaciones de comercialización de la obligación de proporcionar en papel la nota de concienciación a los pacientes.

3. El texto de la información mencionada en el apartado 2 se ajustará a lo dispuesto en el anexo VI.

Artículo 73
Legibilidad

El prospecto, los datos del etiquetado y la nota de concienciación a que se refiere el presente capítulo deberán ser fácilmente legibles y comprensibles, e indelebles.

Artículo 74

Accesibilidad para las personas con discapacidad

La denominación del medicamento, seguida de su concentración, si procede, y de su forma farmacéutica, si procede, se expresarán también en formato Braille en el embalaje exterior. El titular de la autorización de comercialización garantizará que, previa solicitud de las organizaciones de pacientes, el prospecto a que se refiere el artículo 66 esté disponible gratuitamente en formatos apropiados para las personas con discapacidad, incluidas las personas invidentes o con baja visión.

Artículo 75

Requisitos de etiquetado de los Estados miembros

1. No obstante lo dispuesto en el artículo 81, los Estados miembros podrán exigir la utilización de determinadas modalidades de etiquetado del medicamento que permitan determinar:

   a) el precio del medicamento;

   b) las condiciones de reembolso;

   c) el régimen de prescripción del medicamento, de conformidad con el capítulo IV;

   d) la autenticidad y la identificación del medicamento, de conformidad con el artículo 70, apartado 5.

   e) la identidad del medicamento de conformidad con los requisitos nacionales, también por motivos estadísticos.

2. En el caso de los medicamentos para los que se haya concedido una autorización de comercialización centralizada mencionada en el artículo 6, los Estados miembros, al aplicar el presente artículo, tendrán en cuenta las directrices detalladas publicadas con arreglo al artículo 80.

Artículo 76

Símbolos y pictogramas

El embalaje exterior o, cuando no lo haya, el acondicionamiento primario, y el prospecto podrán incluir símbolos o pictogramas que expliquen determinados datos o informaciones contemplados en el artículo 67, apartado 1, y en los artículos 68 y 72, así como otras informaciones compatibles con el resumen de las características del producto útiles para el paciente, pero excluido cualquier elemento de carácter publicitario.

Artículo 77

Requisitos lingüísticos

1. El prospecto y los datos del etiquetado a que se refieren el artículo 67, apartado 1, y el artículo 68, apartado 1, deberán figurar en una o más lenguas oficiales del Estado miembro en cuyo mercado se haya introducido el medicamento, según lo especifique dicho Estado miembro a efectos de la presente Directiva.

   La versión electrónica del prospecto deberá figurar también en inglés.

2. El apartado 1 se entenderá sin perjuicio de que el prospecto y los datos del etiquetado puedan figurar en varias lenguas, siempre que en todas las lenguas utilizadas figuren los mismos datos.

3. La nota de concienciación a que se refiere el artículo 72, apartado 2, figurará en una o más lenguas oficiales del Estado miembro en cuyo mercado se haya introducido el medicamento, según lo especifique dicho Estado miembro a efectos de la presente Directiva.

4. Los Estados miembros podrán conceder una exención total o parcial de la obligación de que el prospecto, los datos del etiquetado y la nota de concienciación se redacten en una o más lenguas oficiales del Estado miembro en cuyo mercado se haya introducido el medicamento, según lo especifique dicho Estado miembro a efectos de la presente Directiva.

5. Como excepción a lo dispuesto en los apartados 1, 2 y 3, en el supuesto de los envases multilingües o los envases para varios países que, además, sean multilingües, los Estados miembros podrán permitir que el prospecto, los datos del etiquetado y la nota de concienciación vayan únicamente en una lengua oficial de la Unión que sea de comprensión común en los Estados miembros en los que se comercialice el envase multilingüe o el envase para varios países que, además, sea multilingüe.

Artículo 78

Exenciones por parte de los Estados miembros de los requisitos de etiquetado y prospecto

Las autoridades competentes de los Estados miembros, exigiendo las medidas que consideren necesarias para proteger la salud pública, podrán eximir de la obligación de que los datos exigidos en virtud de los artículos 67, 68 y 69 figuren en el etiquetado y el prospecto en los casos siguientes:

a) cuando el medicamento no esté destinado a ser entregado directamente al paciente;

b) cuando existan problemas con respecto a la disponibilidad del medicamento;

c) cuando haya limitaciones de espacio debido al tamaño del envase o del prospecto, o en el caso de los envases o prospectos multilingües o para varios países;

d) en el contexto de una emergencia de salud pública;

e) para facilitar el acceso a los medicamentos en los Estados miembros.

Artículo 79

Aprobación del etiquetado y el prospecto

1. Cuando se presente la solicitud de autorización de comercialización, se aportará a las autoridades competentes de los Estados miembros o a la Agencia, según proceda, una o varias maquetas del embalaje exterior y del acondicionamiento primario del medicamento, así como el prospecto. También se proporcionará a las autoridades competentes de los Estados miembros o a la Agencia, según proceda, los resultados de las evaluaciones realizadas en cooperación con grupos de pacientes destinatarios.

2. Las autoridades competentes denegarán la autorización de comercialización del medicamento si el etiquetado o el prospecto incumple lo dispuesto en el presente capítulo o no es conforme con la información que figure en el resumen de las características del producto.

3. Cualquier proyecto de cambio de un elemento relativo al etiquetado o al prospecto regulado por el presente capítulo que no esté relacionado con el resumen de las características del producto se deberá presentar a las autoridades competentes de los Estados miembros o a la Agencia, según proceda. Si las autoridades competentes de los Estados miembros o la Agencia, según proceda, no se pronuncian contra el proyecto de cambio en el plazo de noventa días a partir de la fecha de presentación de la solicitud, el solicitante podrá realizar el cambio.

4. El hecho de que las autoridades competentes no denieguen una autorización de comercialización con arreglo al apartado 2 o no denieguen un cambio del etiquetado o del prospecto con arreglo al apartado 3, no afectará a la responsabilidad de Derecho común del fabricante y del titular de la autorización de comercialización.

Artículo 80

Directrices sobre los datos del etiquetado

La Comisión, previa consulta con los Estados miembros y las partes interesadas, formulará y publicará directrices detalladas especialmente sobre:

a) la formulación de ciertas advertencias especiales para determinadas categorías de medicamentos;

b) el texto relativo al uso prudente de antimicrobianos;

c) las necesidades particulares de información relativas a los medicamentos no sujetos a prescripción médica;

d) la legibilidad de los datos del etiquetado y de los datos del prospecto;

e) los métodos de identificación y de autenticación de los medicamentos;

f) la información sobre los excipientes específicos que figuran en el etiquetado de los medicamentos;

g) las normas armonizadas de ejecución del artículo 75;

h) el uso de símbolos, pictogramas y abreviaturas.

Artículo 81

Introducción en el mercado de medicamentos etiquetados

Los Estados miembros no podrán prohibir ni impedir la introducción en el mercado de medicamentos en su territorio por motivos relacionados con el etiquetado o el prospecto si estos cumplen los requisitos del presente capítulo.

Artículo 82

Incumplimiento de los requisitos de etiquetado y prospecto

En caso de incumplimiento de lo dispuesto en el presente capítulo, y de que los requerimientos a los titulares de autorizaciones de comercialización en cuestión no hayan dado resultado, las autoridades competentes de los Estados miembros podrán suspender la autorización de comercialización, hasta que el etiquetado y el prospecto del medicamento de que se trate cumplan lo dispuesto en el presente capítulo.

Capítulo VII

Protección normativa de datos y protección normativa comercial, necesidades médicas no cubiertas y recompensas para medicamentos pediátricos

Artículo 83

Protección normativa de datos y protección normativa comercial

1. Cuando se haya concedido una autorización de comercialización relativa a un medicamento de conformidad con el artículo 7, apartado 2, de la presente Directiva, los datos a que se refiere el anexo I que se hayan presentado con el fin de obtener esa autorización de comercialización no podrán ser utilizados por otro solicitante de una autorización de comercialización para una solicitud de autorización de comercialización posterior durante un período de ocho años a partir de la fecha en que se haya concedido la autorización de comercialización de dicho medicamento o nueve años a partir de esa fecha en los casos en los que se conceda un año adicional de protección de datos de conformidad con el artículo 41, apartado 1, del Reglamento (UE) 2026/…[+] («período de protección normativa de datos»). En el caso de las autorizaciones de comercialización que pertenezcan a la misma autorización global de comercialización de conformidad con el artículo 6, apartado 2, de la presente Directiva, el período de protección normativa de datos comenzará a partir de la fecha en que se conceda la autorización de comercialización inicial en la Unión.

[+] DO: insértese en el texto el número del Reglamento que figura en el documento ST 7105/26 [2023/0131(COD)].

2. Un medicamento cubierto por una autorización de comercialización posterior contemplada en el apartado 1 no podrá introducirse en el mercado durante un período de un año después de la expiración del período de protección normativa de datos (en lo sucesivo, «período de protección normativa comercial»). El período de protección normativa comercial podrá ampliarse de conformidad con el artículo 84

3. Como excepción a lo dispuesto en el apartado 1, el titular de la autorización de comercialización de que se trate podrá conceder al solicitante de otra autorización de comercialización acceso a sus datos presentados de conformidad con el anexo I, mediante una carta de acceso de conformidad con el artículo 15.

4. Como excepción a lo dispuesto en los apartados 1 y 2, cuando una autoridad competente de la Unión haya concedido una licencia obligatoria en virtud del Reglamento (UE) 2025/2645 o de los marcos nacionales de concesión de licencias obligatorias, se suspenderá la protección normativa de datos y la protección normativa comercial con respecto a dicho licenciatario, en la medida en que lo exija la licencia obligatoria, durante la vigencia de esta y para el territorio de los Estados miembros para los que se haya concedido la licencia obligatoria.

5. El período de protección normativa de datos se aplicará también en los Estados miembros en los que el medicamento no esté autorizado o haya dejado de estarlo.

6. Las autoridades competentes de los Estados miembros pondrán a disposición del público en su sitio web la lista de medicamentos para los que hayan concedido una autorización de comercialización nacional y que estén protegidos por la protección normativa de datos y la protección normativa comercial, e indicarán la ampliación aplicable de conformidad con el artículo 84. La Agencia recopilará y publicará una lista de enlaces de hipertexto a los sitios web a que se refiere el presente apartado.

Artículo 84

Períodos adicionales de protección normativa comercial

1. El período de protección normativa comercial a que se refiere el artículo 83, apartado 2, se ampliará doce meses:

   a) cuando, en el momento de la solicitud inicial de autorización de comercialización, el solicitante de la autorización de comercialización demuestre que el medicamento responde a una necesidad médica no cubierta tal como dispone el artículo 85; o

   b) en el caso de los medicamentos que contengan una nueva sustancia activa, cuando el solicitante de la autorización de comercialización demuestre que:

      i) los ensayos clínicos que respaldan la solicitud inicial de autorización de comercialización utilizan un comparador adecuado y basado en pruebas, de acuerdo con el asesoramiento científico proporcionado por la Agencia, y

      ii) la solicitud de autorización de comercialización se ha presentado primero ante la autoridad competente en la Unión o se ha presentado en un plazo máximo de noventa días a partir de la presentación de la primera autorización de comercialización fuera de la Unión; o

c) en el caso de los medicamentos que contengan una nueva sustancia activa, cuando el solicitante de la autorización de comercialización demuestre que:

i) los ensayos clínicos que respaldan la solicitud inicial de autorización de comercialización utilizan un comparador adecuado y basado en pruebas, de acuerdo con el asesoramiento científico proporcionado por la Agencia, y

ii) los ensayos clínicos para evaluar la eficacia del medicamento y utilizados para la autorización de comercialización se llevaron a cabo en más de un Estado miembro, o

d) en el caso de los medicamentos que contengan una nueva sustancia activa, cuando el solicitante de la autorización de comercialización justifique que no es posible o adecuado un ensayo clínico tal como mencionan la letra b), inciso i), y la letra c), inciso i), y demuestre que:

i) los ensayos clínicos para evaluar la eficacia del medicamento y utilizados para la autorización de comercialización se llevaron a cabo en más de un Estado miembro, y

ii) la solicitud de autorización de comercialización se ha presentado primero ante la autoridad competente en la Unión o se ha presentado en un plazo máximo de noventa días a partir de la presentación de la primera autorización de comercialización fuera de la Unión.

En el caso de una autorización condicional de comercialización concedida de conformidad con el artículo 20 del Reglamento (UE) 2026/…[+], la ampliación en el caso del párrafo primero, letra a), solo se aplicará si:

– en un plazo de cuatro años a partir de la concesión de la autorización condicional de comercialización, el medicamento ha obtenido una autorización de comercialización de conformidad con el artículo 20, apartado 7, del Reglamento (UE) 2026/…[+]; y

– en el caso de los medicamentos a que se refiere el artículo 85, apartado 1, letra b), de la presente Directiva, los estudios a que se refiere el artículo 20, apartado 4, del Reglamento (UE) 2026/…[+] incluyen ensayos clínicos que utilizan, siempre que sea posible y adecuado, un comparador adecuado y basado en pruebas.

2. El período de protección normativa comercial se ampliará otro año si, durante el período de protección normativa de datos a que se refiere el artículo 83, apartado 1, el titular de la autorización de comercialización obtiene una autorización para una o varias nuevas indicaciones terapéuticas que, durante la evaluación científica previa a su autorización y sobre la base de los datos justificativos presentados por el titular de la autorización de comercialización, se considera que aportarán un beneficio clínico considerable en comparación con las terapias existentes. Tal ampliación solo podrá otorgarse una vez.

3. La duración acumulada de la protección normativa comercial de un medicamento no podrá superar dos años a partir de la fecha en que expire el período de protección normativa de datos, excepto cuando se conceda un año adicional de protección normativa comercial de conformidad con lo dispuesto en el apartado 2.

[+] DO: insértese en el texto el número del Reglamento que figura en el documento ST 7105/26 [2023/0131(COD)].

4. La Agencia establecerá directrices científicas sobre los criterios para proponer un comparador para ensayos clínicos adecuado y basado en pruebas , a efectos del apartado 1, letra b), inciso i), y letra c), inciso i), teniendo en cuenta los resultados de la consulta a la Comisión y a las autoridades u organismos que participen en el proceso de consulta a que se refiere el artículo 169 del Reglamento (UE) 2026/…[+].

Artículo 85

Medicamentos que responden a una necesidad médica no cubierta

1. Se considerará que un medicamento responde a una necesidad médica no cubierta si al menos una de sus indicaciones terapéuticas se refiere a una enfermedad gravemente debilitante o que ponga en peligro la vida y si se cumple alguna de las condiciones siguientes:

   a) que no exista ningún medicamento autorizado en la Unión para dicha enfermedad;

   b) que el uso de ese medicamento para esa enfermedad resulte en una mejora clínicamente significativa de la eficacia, o de la seguridad con una eficacia al menos comparable, en comparación con los medicamentos existentes u otros métodos de prevención, diagnóstico o tratamiento autorizados en la Unión.

2. Se considerará que los medicamentos declarados huérfanos a que se refiere el artículo 69 del Reglamento (UE) 2026/…[+] responden a una necesidad médica no cubierta.

3. La Agencia adoptará directrices científicas para respaldar la aplicación del presente artículo. A tal fin, consultará a la Comisión y a las autoridades u organismos que participen en el proceso de consulta a que se refiere el artículo 169 del Reglamento (UE) 2026/…[+].

[+] DO: insértese en el texto el número del Reglamento que figura en el documento ST 7105/26 [2023/0131(COD)].

Artículo 86

Protección normativa de datos para medicamentos reposicionados

1. Se concederá un período de protección normativa de datos de cuatro años para un medicamento con respecto a una nueva indicación terapéutica no autorizada previamente en la Unión para la sustancia o las sustancias activas, siempre que:

   a) se hayan llevado a cabo estudios clínicos adecuados o, en su caso, estudios o pruebas no clínicos adecuados en relación con la nueva indicación terapéutica que demuestren que presenta un beneficio clínico considerable, y

   b) el medicamento esté autorizado de conformidad con los artículos 10 a 13 y no se haya beneficiado previamente de la protección normativa de datos, o hayan transcurrido veinticinco años desde la concesión de la autorización inicial de comercialización del medicamento en cuestión.

2. El período de protección normativa de datos a que se refiere el apartado 1 solo podrá concederse una vez para un medicamento determinado.

3. Durante el período de protección normativa de datos a que se refiere el apartado 1, la autorización de comercialización indicará que el medicamento es un medicamento existente autorizado en la Unión que ha sido autorizado con una indicación terapéutica adicional.

Artículo 87

Excepción respecto de los derechos de propiedad intelectual e industrial

1. La protección proporcionada por los derechos de patente o los certificados complementarios de protección de medicamentos no se considerará infringida cuando se lleven a cabo los necesarios estudios, ensayos u otras actividades a efectos de:

(a) obtener autorizaciones de comercialización, en particular, de medicamentos genéricos, biosimilares, híbridos o biohíbridos y de modificaciones posteriores;

b) realizar evaluaciones de tecnologías sanitarias tal como se definen en el artículo 2, punto 5, del Reglamento (UE) 2021/2282;

c) obtener aprobaciones en materia de fijación de precios y de reembolso;

d) cumplir los requisitos prácticos ulteriores asociados a las actividades a que se refieren las letras a), b) y c);

e) presentar una solicitud en licitaciones de contratación pública, en cumplimiento del Derecho de la Unión y nacional, en la medida en que no conlleve la venta ni la oferta para la venta o comercialización del medicamento en cuestión mientras dure la protección proporcionada por los derechos de patente o los certificados complementarios de protección.

Las actividades realizadas exclusivamente para los fines establecidos en el párrafo primero podrán incluir, en su caso, la presentación de una solicitud de autorización de comercialización y la oferta, la fabricación, la venta, el suministro, el almacenamiento, la importación, la utilización y la compra de medicamentos o procedimientos, incluso por terceros proveedores y prestadores de servicios.

2. No se considerará que las decisiones adoptadas en relación con las actividades a que se refiere el apartado 1 constituyen infracciones de los derechos de propiedad intelectual en el sentido de dicho apartado. Los derechos de propiedad intelectual sobre el medicamento de referencia no constituirán un motivo válido para denegar, revocar o suspender decisiones adoptadas respecto de las actividades a que se refiere el apartado 1.

3. La excepción prevista en el presente artículo no se aplicará a la introducción en el mercado de los medicamentos resultantes de dichas actividades.

Artículo 88

Recompensas para medicamentos pediátricos

1. Cuando una solicitud de autorización de comercialización incluya los resultados de todos los estudios realizados de conformidad con un plan de investigación pediátrica aprobado, el titular de la patente o del certificado complementario de protección tendrá derecho a una prórroga de seis meses del período mencionado en el artículo 13, apartados 1 y 2, del Reglamento (CE) n.º 469/2009.

   El párrafo primero se aplicará también cuando la finalización del plan de investigación pediátrica aprobado no conduzca a la autorización de una indicación pediátrica, pero los resultados de los estudios realizados se reflejen en el resumen de las características del producto y, en su caso, en el prospecto del medicamento en cuestión.

2. La inclusión en una autorización de comercialización de la declaración a que se refiere el artículo 52, apartado 2, de la presente Directiva o el artículo 92, apartado 2, del Reglamento (UE) 2026/…[+] se utilizará a efectos de la aplicación del apartado 1.

3. Cuando se haya recurrido a los procedimientos establecidos en el capítulo III, secciones 3 y 4, la prórroga de seis meses del período mencionado en el apartado 1 se concederá únicamente si el medicamento está autorizado en todos los Estados miembros.

4. En el caso de una solicitud de nuevas indicaciones terapéuticas, que dé lugar a la autorización de una nueva indicación pediátrica para un medicamento que esté protegido bien por un certificado complementario de protección con arreglo al Reglamento (CE) n.º 469/2009 o bien por una patente que reúna los requisitos para la concesión del certificado complementario de protección, los apartados 1, 2 y 3 no se aplicarán si el solicitante solicita y obtiene una ampliación de un año del período de protección comercial del medicamento de que se trate, debido a que esta nueva indicación pediátrica aporta un beneficio clínico considerable en comparación con las terapias existentes, de conformidad con el artículo 84, apartado 2.

[+] DO: insértese en el texto el número del Reglamento que figura en el documento ST 7105/26 [2023/0131(COD)].

Capítulo VIII

Medidas posteriores a la autorización de comercialización

Artículo 89

Estudios posautorización impuestos

1. Con posterioridad a la concesión de una autorización de comercialización nacional, la autoridad competente del Estado miembro podrá imponer al titular de la autorización de comercialización la obligación de:

   a) realizar un estudio posautorización de seguridad en caso de existir preocupación por los riesgos de un medicamento autorizado; cuando la misma preocupación afecte a más de un medicamento, la autoridad competente del Estado miembro, previa consulta al Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia, alentará a los titulares de las autorizaciones de comercialización de que se trate a realizar conjuntamente un estudio posautorización de seguridad;

   b) realizar un estudio posautorización de eficacia cuando el conocimiento de la enfermedad o la metodología clínica indiquen que las evaluaciones de eficacia anteriores podrían tener que revisarse de forma significativa; la obligación de realizar el estudio posautorización de eficacia se basará en los actos delegados adoptados con arreglo al artículo 90, teniendo en cuenta las directrices científicas a que se refiere el artículo 127;

   c) realizar cualquier otro estudio posautorización para mejorar la utilización segura y eficaz del medicamento, incluida la optimización del tratamiento sobre la base de la experiencia clínica;

d) realizar un estudio posautorización de evaluación del riesgo para el medio ambiente o recopile datos de seguimiento o información sobre el uso en caso de existir preocupación sobre los riesgos para el medio ambiente o la salud pública, incluida la resistencia a los antimicrobianos, de un medicamento autorizado u otros medicamentos que contengan la misma sustancia activa.

Cuando la misma preocupación afecte a más de un medicamento y se consideren necesarios estudios posautorización, la autoridad competente del Estado miembro, previa consulta a la Agencia, alentará a los titulares de las autorizaciones de comercialización de que se trate a realizar conjuntamente un estudio posautorización de evaluación del riesgo para el medio ambiente.

La imposición de una obligación con arreglo al presente apartado estará debidamente justificada, se notificará por escrito e incluirá los objetivos y el calendario de presentación y realización del estudio.

2. Si el titular de la autorización de comercialización así lo solicita en un plazo de treinta días a partir de la recepción de la notificación por escrito de la obligación, la autoridad competente del Estado miembro le dará la oportunidad de presentar, en un plazo que especificará, sus observaciones escritas en respuesta a la imposición de una obligación de conformidad con el apartado 1.

3. Sobre la base de las observaciones escritas formuladas por el titular de la autorización de comercialización, la autoridad competente del Estado miembro retirará o confirmará la obligación impuesta de conformidad con el apartado 1. Si la autoridad competente del Estado miembro confirma la obligación, se modificará la autorización de comercialización nacional para incluir la obligación como condición de dicha autorización y, en su caso, se actualizará en consecuencia el sistema de gestión de riesgos.

Artículo 90

Actos delegados sobre los estudios posautorización de eficacia

A fin de determinar las situaciones en las que pueden exigirse estudios posautorización de eficacia con arreglo a los artículos 47 y 89, la Comisión estará facultada para adoptar actos delegados con arreglo al artículo 218, por los que se especifiquen las medidas que completen lo dispuesto en los artículos 47 y 89.

Artículo 91

Registro de las condiciones relativas a las autorizaciones de comercialización nacionales

El titular de la autorización de comercialización incorporará al sistema de gestión de riesgos todas las condiciones de seguridad o eficacia a las que se refieren el artículo 47, apartado 1, letras a) a g) e i), el artículo 48 y el artículo 89, apartado 1, letras a), b) y c).

Artículo 92

Actualización de la autorización de comercialización relacionada con los avances científicos y tecnológicos

1. Tras la concesión de una autorización de comercialización nacional de conformidad con el capítulo III, el titular de la autorización de comercialización, por lo que respecta a los métodos de fabricación y de control indicados en la solicitud de dicha autorización de comercialización, tendrá en cuenta los avances científicos y técnicos, e introducirá, mediante una modificación, cualquier cambio necesario para que el medicamento sea fabricado y controlado por métodos científicos generalmente aceptados.

Dicho cambio se someterá a la aprobación de la autoridad competente del Estado miembro.

2. El titular de la autorización de comercialización facilitará sin demora indebida a la autoridad competente del Estado miembro cualquier nueva información que pueda comportar el cambio de los datos o los documentos a que se refieren los artículos 7 y 10 a 14, el artículo 44, apartado 5, el artículo 65 o los anexos I o II.

   En particular, el titular de la autorización de comercialización informará sin demora indebida a la autoridad competente del Estado miembro de cualquier prohibición o restricción impuesta al titular de la autorización de comercialización o a cualquier entidad que mantenga una relación contractual con el titular de la autorización de comercialización por parte de las autoridades competentes de cualquier país en el que se comercialice el medicamento y les transmitirá cualquier otra información nueva que pueda influir en la evaluación de los beneficios y riesgos del medicamento en cuestión. La información incluirá los resultados positivos y negativos de ensayos clínicos u otros estudios en todas las indicaciones terapéuticas y poblaciones, estén o no incluidos en la autorización de comercialización nacional, así como los datos sobre el uso del medicamento cuando tal uso se haga al margen de los términos de la autorización de comercialización.

3. El titular de la autorización de comercialización se asegurará de que los términos de la autorización de comercialización nacional, incluido el resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto estén actualizados con los últimos conocimientos científicos, incluidas las conclusiones de las evaluaciones y las recomendaciones que se hagan públicas a través del portal web europeo sobre medicamentos creado de conformidad con el artículo 106 del Reglamento (UE) 2026/…[+].

[+] DO: insértese en el texto el número del Reglamento que figura en el documento ST 7105/26 [2023/0131(COD)].

4. La autoridad competente del Estado miembro podrá solicitar en cualquier momento al titular de la autorización de comercialización que presente datos que demuestren que la relación beneficio-riesgo sigue siendo favorable. El titular de la autorización de comercialización responderá de forma completa y en el plazo fijado a este tipo de solicitudes. El titular de la autorización de comercialización también responderá de forma completa y en el plazo fijado a cualquier solicitud de la autoridad competente del Estado miembro relativa a la aplicación de cualquier medida impuesta previamente, incluidas las medidas de minimización de riesgos.

5. La autoridad competente del Estado miembro podrá pedir en cualquier momento al titular de la autorización de comercialización que presente una copia del archivo maestro del sistema de farmacovigilancia. El titular de la autorización de comercialización presentará dicha copia a más tardar siete días después de la recepción de la solicitud.

6. El titular de la autorización de comercialización también responderá de forma completa y en el plazo fijado a cualquier solicitud de la autoridad competente del Estado miembro relativa a la aplicación de cualquier medida impuesta previamente con respecto a los riesgos para el medio ambiente o la salud pública, incluida la resistencia a los antimicrobianos.

Artículo 93

Actualización de los planes de gestión de riesgos

1. El titular de la autorización de comercialización nacional de un medicamento contemplado en los artículos 10 y 12 que no haya presentado un plan de gestión de riesgos de conformidad con el artículo 22 presentará a las autoridades competentes de los Estados miembros de que se trate un plan de gestión de riesgos y un resumen de este cuando se retire la autorización de comercialización del medicamento de referencia, pero se mantenga la autorización de comercialización del medicamento a que se refieren los artículos 10 y 12.

   El plan de gestión de riesgos y su resumen se presentarán a las autoridades competentes de los Estados miembros de que se trate en un plazo de sesenta días a partir de la retirada de la autorización de comercialización del medicamento de referencia mediante una modificación.

2. La autoridad competente del Estado miembro podrá imponer al titular de una autorización de comercialización nacional de un medicamento contemplado en los artículos 10 y 12 la obligación de presentar un plan de gestión de riesgos y un resumen de este cuando:

   a) se hayan impuesto medidas adicionales de minimización de riesgos en relación con el medicamento de referencia, o

   b) se justifique por motivos de farmacovigilancia.

3. En los casos a que se refieren el apartado 1 y el apartado 2, letra a), el plan de gestión de riesgos se ajustará al plan de gestión de riesgos del medicamento de referencia.

4. La imposición de la obligación a que se refiere el apartado 2 se justificará debidamente por escrito, se notificará al titular de la autorización de comercialización e incluirá el plazo para la presentación del plan de gestión de riesgos y del resumen de este mediante una modificación.

Artículo 94

Modificación de las autorizaciones de comercialización nacionales

1. Toda solicitud de modificación de una autorización de comercialización nacional presentada por el titular de la autorización de comercialización se presentará por medios electrónicos en los formatos proporcionados por la Agencia, a menos que la modificación sea una actualización por parte del titular de la autorización de comercialización de la información contenida en una base de datos.

2. Las modificaciones se clasificarán en diversas categorías según su nivel de riesgo para la salud pública y su impacto potencial en la calidad, seguridad y eficacia del medicamento en cuestión. Estas categorías abarcarán desde cambios en los términos de la autorización de comercialización nacional que tengan el mayor impacto potencial en la calidad, la seguridad o la eficacia del medicamento, hasta cambios que no tengan un impacto en ellas o este sea mínimo, y cambios de carácter administrativo.

3. Los procedimientos de examen de las solicitudes de modificación serán proporcionados al riesgo y al impacto que implique la modificación. Dichos procedimientos abarcarán desde aquellos que permitan que únicamente se efectúe tras una aprobación basada en una evaluación científica completa, hasta los que permitan que se efectúe de manera inmediata con notificación posterior por parte del titular de la autorización de comercialización a la autoridad competente del Estado miembro. Dichos procedimientos también podrán incluir actualizaciones por parte del titular de la autorización de comercialización de la información contenida en una base de datos.

4. La Comisión estará facultada para adoptar actos delegados con arreglo al artículo 218 a fin de completar la presente Directiva mediante el establecimiento de:

a) las categorías a que se refiere el apartado 2 en las que se clasificarán las modificaciones;

b) las normas para el examen de las solicitudes de modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización nacionales, incluidos los procedimientos de actualización a través de una base de datos;

c) las condiciones para la presentación de una solicitud única para más de un cambio en los términos de la misma autorización de comercialización nacional y para el mismo cambio en los términos de varias autorizaciones de comercialización nacionales;

d) las exenciones específicas de los procedimientos de modificación cuando la actualización de la información contenida en la autorización de comercialización nacional a que se refiere el anexo I pueda efectuarse directamente;

e) las condiciones y los procedimientos de cooperación con las autoridades competentes de terceros países u organizaciones internacionales en relación con el examen de las solicitudes de modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización nacionales.

Artículo 95

Modificación de las autorizaciones de comercialización con arreglo al procedimiento descentralizado o de reconocimiento mutuo

1. Toda solicitud presentada por el titular de la autorización de comercialización para modificar una autorización de comercialización concedida de conformidad con lo dispuesto en el capítulo III, secciones 3 y 4, deberá presentarse a todos los Estados miembros que hayan autorizado previamente el medicamento de que se trate con arreglo al procedimiento establecido en los artículos 37 o 39. Lo mismo se aplicará cuando las autorizaciones de comercialización iniciales se hayan concedido mediante procedimientos distintos.

2. En caso de que se solicite un arbitraje a la Comisión, el procedimiento establecido en los artículos 44 y 45 se aplicará por analogía a las modificaciones de las autorizaciones de comercialización.

Artículo 96

Modificación basada en pruebas adicionales

La autoridad competente del Estado miembro podrá examinar y, tras informar al titular de la autorización de comercialización, pronunciarse sobre las pruebas adicionales disponibles, independientemente de los datos presentados por el titular de la autorización de comercialización. Sobre esa base, si las pruebas adicionales repercuten en la relación beneficio-riesgo de un medicamento, la autoridad competente del Estado miembro podrá recomendar que se actualice el resumen de las características del producto. En este caso, el titular de la autorización de comercialización presentará a la autoridad competente del Estado miembro la correspondiente solicitud de modificación, que deberá incluir un resumen actualizado de las características del producto. En el caso de los medicamentos autorizados de conformidad con los artículos 37 o 39, participarán los Estados miembros de referencia y todos los Estados miembros interesados.

Artículo 97

Modificación basada en estudios pediátricos

1. Sobre la base de los estudios pediátricos pertinentes recibidos de conformidad con el artículo 45, apartado 1, del Reglamento (CE) n.º 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo[52], las autoridades competentes de los Estados miembros podrán, previa consulta al titular de la autorización de comercialización, modificar en consecuencia la autorización de comercialización nacional del medicamento en cuestión y, a continuación, el titular de la autorización de comercialización actualizará el resumen de las características del producto y el prospecto del medicamento en cuestión.

2. Las actividades realizadas conforme al apartado 1 deberán haberse concluido a más tardar el ... [siete años a partir de la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva].

3. Cuando un medicamento haya sido autorizado con arreglo a lo dispuesto en el capítulo III, sobre la base de la información recibida de conformidad con el artículo 93 del Reglamento (UE) 2026/…[+], las autoridades competentes de los Estados miembros podrán modificar en consecuencia la autorización de comercialización del medicamento en cuestión y, a continuación, el titular de la autorización de comercialización actualizará el resumen de las características del producto y el prospecto del medicamento en cuestión.

---

52 Reglamento (CE) n.º 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de diciembre de 2006, sobre medicamentos para uso pediátrico y por el que se modifican el Reglamento (CEE) n.º 1768/92, la Directiva 2001/20/CE, la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) n.º 726/2004 (DO L 378 de 27.12.2006, p. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2006/1901/oj).

[+] DO: insértese en el texto el número del Reglamento que figura en el documento ST 7105/26 [2023/0131(COD)].

4. Los Estados miembros intercambiarán información sobre los estudios pediátricos presentados y, si ha lugar, sobre sus implicaciones para las autorizaciones de comercialización en cuestión.

5. La Agencia coordinará el intercambio de información a que se refiere el presente artículo.

Artículo 98

Remisión en interés de la Unión

1. En casos específicos en los que estén en juego los intereses de la Unión, los Estados miembros o la Comisión remitirán el asunto al Comité de Medicamentos de Uso Humano de conformidad con el procedimiento previsto en los artículos 44 y 45 antes de que se adopte una decisión acerca de una solicitud de autorización de comercialización, o acerca de la suspensión o revocación de una autorización de comercialización o de cualquier modificación de una autorización de comercialización que resulte necesaria. Los Estados miembros y la Comisión considerarán cualesquiera peticiones del solicitante o del titular de la autorización de comercialización para realizar esa remisión.

Cuando la remisión derive de la evaluación de datos sobre farmacovigilancia de un medicamento autorizado, el asunto se remitirá al Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia, y se podrá aplicar el artículo 119, apartado 2. El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia emitirá una recomendación de acuerdo con el procedimiento establecido en el artículo 44. La recomendación final se transmitirá al Comité de Medicamentos de Uso Humano o al grupo de coordinación, según proceda, y se aplicará el procedimiento establecido en el artículo 120.

No obstante, en caso de que se cumpla uno de los criterios enumerados en el artículo 118, apartado 1, se aplicará el procedimiento establecido en los artículos 118, 119 y 120.

El Estado miembro afectado o la Comisión identificará con claridad la cuestión que se somete al Comité de Medicamentos de Uso Humano o del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia e informará de ello al solicitante o al titular de la autorización de comercialización.

Los Estados miembros y el solicitante o el titular de la autorización de comercialización facilitarán al Comité de Medicamentos de Uso Humano o al Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia toda la información disponible sobre el asunto de que se trate.

2. Si la remisión al Comité de Medicamentos de Uso Humano o al Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia atañe a un grupo de medicamentos o a una categoría terapéutica, la Agencia podrá limitar el procedimiento a determinadas partes específicas de la autorización de comercialización. En tal caso, el artículo 95 solo se aplicará a estos medicamentos si están amparados por los procedimientos de autorización de comercialización a los que se refieren las secciones 3 y 4 del capítulo III.

Si el objeto del procedimiento iniciado de acuerdo con el presente artículo se refiere a un grupo de medicamentos o a una categoría terapéutica, también deberán incluirse en el procedimiento los medicamentos amparados por una autorización de comercialización centralizada y pertenecientes a ese grupo o a esa categoría terapéutica.

3. Sin perjuicio de lo dispuesto en el apartado 1, un Estado miembro, cuando sea necesaria una acción urgente para proteger la salud pública, podrá suspender la autorización de comercialización y prohibir el uso en su territorio del medicamento de que se trate en cualquier fase del procedimiento, hasta que se tome una decisión definitiva. A más tardar el día hábil siguiente al de la adopción de la medida, informará a la Comisión, a la Agencia y a los demás Estados miembros de los motivos de dicha medida.

4. Cuando el objeto del procedimiento iniciado en virtud del presente artículo, determinado de conformidad con el apartado 2, incluya medicamentos amparados por una autorización de comercialización centralizada, la Comisión, cuando sea necesaria una acción urgente para proteger la salud pública, podrá suspender la autorización de comercialización y prohibir el uso del medicamento de que se trate o tomar medidas de minimización de riesgos, en cualquier fase del procedimiento, hasta que se tome una decisión definitiva. A más tardar el día hábil siguiente al de la adopción de la medida, la Comisión informará a la Agencia y a los demás Estados miembros de los motivos de dicha medida.

Capítulo IX
Farmacovigilancia

SECCIÓN 1
DISPOSICIONES GENERALES

Artículo 99

Sistemas de farmacovigilancia de los Estados miembros

1. Los Estados miembros dispondrán de un sistema de farmacovigilancia para cumplir sus funciones en materia de farmacovigilancia y participar en las actividades de farmacovigilancia de la Unión.

   Los sistemas de farmacovigilancia de los Estados miembros se utilizarán para recoger información sobre los riesgos de los medicamentos para la salud de los pacientes o para la salud pública. Esa información se referirá en concreto a reacciones adversas en seres humanos provocadas por el uso del medicamento de acuerdo con los términos de la autorización de comercialización y por usos al margen de tales términos, así como a reacciones adversas asociadas a una exposición ocupacional.

2. Los Estados miembros, sirviéndose de su sistema de farmacovigilancia, evaluarán científicamente toda la información, considerarán las opciones para minimizar y prevenir riesgos, y tomarán, en caso necesario, medidas reguladoras con respecto a las autorizaciones de comercialización. Llevarán a cabo una auditoría periódica de su sistema de farmacovigilancia y adoptarán medidas correctoras en caso necesario.

3. Cada Estado miembro designará a una autoridad competente para desempeñar las funciones en materia de farmacovigilancia.

4. La Comisión podrá solicitar a los Estados miembros que participen, bajo la coordinación de la Agencia, en la armonización y normalización internacionales de las medidas técnicas relativas a la farmacovigilancia.

Artículo 100

Responsabilidades de los Estados miembros en relación con las actividades de farmacovigilancia

1. Los Estados miembros:

a) tomarán todas las medidas adecuadas para animar a pacientes, médicos, farmacéuticos y otros profesionales sanitarios a notificar a la autoridad competente del Estado miembro las sospechas de reacciones adversas e implicarán en esas tareas, en su caso, a organizaciones de consumidores, pacientes y profesionales sanitarios;

b) facilitarán la notificación por parte del paciente proporcionando formatos alternativos de notificación, además de los formatos en línea;

c) adoptarán todas las medidas adecuadas para obtener datos exactos y verificables que permitan la evaluación científica de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas;

d) garantizarán que se facilite al público, en tiempo oportuno, información importante sobre cuestiones en materia de farmacovigilancia respecto del uso de un medicamento, mediante su publicación en el portal web y a través de otros medios de información pública en caso necesario;

e) garantizarán, mediante los métodos de recogida de información y, en caso necesario, mediante el seguimiento de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas, la adopción de todas las medidas adecuadas para identificar claramente cualquier medicamento biológico prescrito, dispensado o vendido en su territorio que sea objeto de una notificación de sospechas de reacciones adversas, teniendo debidamente en cuenta la denominación del medicamento y el número de lote.

2. A los efectos del apartado 1, letras a) y e), los Estados miembros podrán imponer obligaciones específicas a los médicos, farmacéuticos y otros profesionales sanitarios.

Artículo 101

Delegación de funciones en materia de farmacovigilancia por parte de los Estados miembros

1. Un Estado miembro podrá delegar en otro Estado miembro cualquier función que se le confíe con arreglo al presente capítulo, previo acuerdo por escrito del segundo. Un Estado miembro solo podrá representar a otro Estado miembro.

2. El Estado miembro que confiera la delegación informará de ello por escrito a la Comisión, a la Agencia y a los demás Estados miembros. El Estado miembro que confiera la delegación y la Agencia harán pública dicha información.

Artículo 102

Sistema de farmacovigilancia del titular de la autorización de comercialización

1. Los titulares de autorizaciones de comercialización dispondrán de un sistema de farmacovigilancia para el cumplimiento de sus funciones en materia de farmacovigilancia que sea equivalente al sistema de farmacovigilancia del Estado miembro pertinente a que se refiere el artículo 99, apartado 1.

2. Mediante su sistema de farmacovigilancia, los titulares de autorizaciones de comercialización evaluarán científicamente toda la información, considerarán las opciones para minimizar y prevenir riesgos y adoptarán, de ser necesario, las medidas adecuadas.

3. Los titulares de autorizaciones de comercialización realizarán una auditoría periódica de su sistema de farmacovigilancia. Introducirán en el archivo maestro del sistema de farmacovigilancia una nota referente a los principales resultados de la auditoría y, a partir de estos, se asegurarán de que se prepare y ejecute un plan de medidas correctoras apropiado. La nota podrá retirarse una vez que se hayan ejecutado por completo las medidas correctoras.

4. Como parte de su sistema de farmacovigilancia, los titulares de autorizaciones de comercialización:

   a) tendrán a su disposición, de forma permanente y continua, a una persona debidamente cualificada responsable de farmacovigilancia;

   b) mantendrán y pondrán a disposición, a petición de la autoridad competente de un Estado miembro o de la Agencia, según proceda, un archivo maestro del sistema de farmacovigilancia;

   c) dispondrán de un sistema de gestión de riesgos para cada medicamento;

d) supervisarán el resultado de las medidas de minimización de riesgos incluidas en el plan de gestión de riesgos o establecidas como condiciones de la autorización de comercialización con arreglo al artículo 47, apartado 1, letras a) a g) e i), y al artículo 48, y cualquier obligación impuesta de conformidad con el artículo 89, apartado 1, letras a), b) y c);

e) actualizarán el sistema de gestión de riesgos y supervisarán los datos de farmacovigilancia para determinar si hay riesgos nuevos o cambios en los riesgos existentes o si hay cambios en la relación beneficio-riesgo de los medicamentos.

5. La persona cualificada mencionada en el apartado 4, letra a), residirá y realizará sus actividades en la Unión y será responsable del establecimiento y el mantenimiento del sistema de farmacovigilancia del titular de la autorización de comercialización. El titular de la autorización de comercialización comunicará a la autoridad competente del Estado miembro y a la Agencia el nombre y los datos de contacto de la persona cualificada.

6. El titular de la autorización de comercialización designará, a petición de la autoridad competente del Estado miembro o de la Agencia, según proceda, una persona de contacto para cuestiones de farmacovigilancia en dicho Estado miembro, que informará a la persona cualificada a que se refiere el apartado 4, letra a).

7. Para garantizar la seguridad de los pacientes, los titulares de autorizaciones de comercialización dispondrán de procedimientos para velar por el cumplimiento continuado de sus obligaciones en materia de farmacovigilancia durante un período adecuado después de la retirada o la revocación de la autorización de comercialización. Dicho período será aprobado por la autoridad competente del Estado miembro o por la Agencia, según proceda, antes de la retirada o la revocación de la autorización de comercialización.

Artículo 103

Sistema de gestión de riesgos

1. Sin perjuicio de lo dispuesto en los apartados 2, 3 y 4 del presente artículo, y como excepción a lo dispuesto en el artículo 102, apartado 4, letra c), los titulares de autorizaciones de comercialización nacionales concedidas antes del 21 de julio de 2012 no estarán obligados a disponer de un sistema de gestión de riesgos para el medicamento amparado por esas autorizaciones de comercialización nacionales.

2. La autoridad competente de un Estado miembro podrá obligar al titular de una autorización de comercialización nacional a disponer de un sistema de gestión de riesgos tal como dispone el artículo 102, apartado 4, letra c), si existe preocupación por los riesgos que afecten a la relación beneficio-riesgo de un medicamento autorizado. En este contexto, la autoridad competente de un Estado miembro obligará asimismo al titular de una autorización de comercialización nacional a presentar un plan de gestión de riesgos para el sistema de gestión de riesgos que prevea establecer para el medicamento en cuestión.

3. La obligación del apartado 2 estará debidamente justificada, se notificará por escrito e incluirá el calendario de presentación del plan de gestión de riesgos.

4. Si el titular de una autorización de comercialización nacional así lo solicita en un plazo de treinta días a partir de la recepción de la notificación por escrito de la obligación, la autoridad competente del Estado miembro le dará la oportunidad de presentar, en un plazo que especificará, observaciones escritas en respuesta a la imposición de la obligación.

5. Sobre la base de las observaciones escritas formuladas por el titular de la autorización de comercialización nacional, la autoridad competente del Estado miembro retirará o confirmará la obligación del apartado 2. Si la confirma, la autorización de comercialización se modificará en consecuencia para incluir dicha obligación y las medidas que deban adoptarse en el marco del sistema de gestión de riesgos como condiciones de la autorización de comercialización nacional que dispone el artículo 47, apartado 1, letra a).

Artículo 104

Fondos para actividades de farmacovigilancia

1. La administración de los fondos destinados a actividades de farmacovigilancia, al funcionamiento de las redes de comunicación y a la vigilancia del mercado deberá estar bajo el control permanente de las autoridades competentes de los Estados miembros a fin de garantizar su independencia en el desempeño de dichas actividades de farmacovigilancia.

2. El apartado 1 no impedirá que las autoridades competentes de los Estados miembros cobren tasas a los titulares de autorizaciones de comercialización por el desempeño de actividades de farmacovigilancia, a condición de que se garantice estrictamente la independencia en el desempeño de estas.

SECCIÓN 2

TRANSPARENCIA Y COMUNICACIONES

Artículo 105

Portal web nacional sobre medicamentos

1. Cada Estado miembro establecerá y mantendrá un portal web nacional sobre medicamentos que enlace con el portal web europeo sobre medicamentos creado con arreglo al artículo 106 del Reglamento (UE) 2026/…[+]. En los portales web nacionales sobre medicamentos, los Estados miembros harán públicos al menos los elementos siguientes:

   a) los informes públicos de evaluación, junto con un resumen;

   b) los resúmenes de las características de los productos y los prospectos;

   c) los resúmenes de los planes de gestión de riesgos de los medicamentos amparados por una autorización de comercialización nacional de conformidad con el capítulo III;

   d) la información sobre los distintos medios para que los profesionales sanitarios y los pacientes puedan notificar a las autoridades competentes de los Estados miembros las sospechas de reacciones adversas a los medicamentos, incluidos los formularios web estructurados normalizados contemplados en el artículo 104 del Reglamento (UE) 2026/…[+].

   e) la información sobre el régimen de prescripción de los medicamentos autorizados en su territorio;

[+] DO: insértese en el texto el número del Reglamento que figura en el documento ST 7105/26 [2023/0131(COD)].

f) la información sobre la situación de escasez de los medicamentos a la que se refieren el artículo 125, apartado 1, letra c), y el artículo 126 del Reglamento (UE) 2026/…[+].

2. Los resúmenes a que se refiere el apartado 1, letra c), incluirán, cuando proceda, una descripción de las medidas adicionales de minimización de riesgos.

Artículo 106

Publicación de evaluaciones

La Agencia hará públicas las evaluaciones definitivas, las conclusiones, las recomendaciones, los dictámenes y las decisiones contemplados en los artículos 111 a 120 a través del portal web europeo sobre medicamentos.

Artículo 107

Comunicados públicos

1. Tan pronto tenga intención de realizar un comunicado público en el que informe sobre problemas de farmacovigilancia respecto del uso de un medicamento y, en todo caso, al mismo tiempo o antes de realizarlo, el titular de una autorización de comercialización estará obligado a informar a las autoridades competentes de los Estados miembros, a la Agencia y a la Comisión.

[+] DO: insértese en el texto el número del Reglamento que figura en el documento ST 7105/26 [2023/0131(COD)].

2. El titular de una autorización de comercialización garantizará que la información destinada al público se presente de forma objetiva y no sea engañosa.

3. A no ser que la protección de la salud pública requiera un comunicado público urgente, los Estados miembros, la Agencia y la Comisión se informarán mutuamente al menos veinticuatro horas antes de realizar un comunicado público en el que se informe sobre problemas de farmacovigilancia.

4. En el caso de las sustancias activas presentes en medicamentos autorizados en más de un Estado miembro, la Agencia se encargará de la coordinación entre las autoridades competentes de los Estados miembros de los comunicados de seguridad y proporcionará el calendario para hacer pública la información.

5. Bajo la coordinación de la Agencia, los Estados miembros realizarán todos los esfuerzos razonables para convenir un mensaje común sobre la seguridad del medicamento de que se trate y el calendario para su difusión. Previa solicitud de la Agencia, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia prestará su asesoramiento sobre dichos comunicados de seguridad.

6. Cuando las autoridades competentes de los Estados miembros o la Agencia, según proceda, hagan pública la información contemplada en los apartados 2 y 3, deberán suprimir todos los datos personales y los datos de carácter comercial confidencial, salvo cuando su divulgación pública sea necesaria para la protección de la salud pública.

SECCIÓN 3

REGISTRO Y NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Artículo 108

Registro y notificación de sospechas de reacciones adversas por parte del titular de la autorización de comercialización

1. Los titulares de autorizaciones de comercialización registrarán todas las sospechas de reacciones adversas, en la Unión o en terceros países, puestas en su conocimiento, tanto si las notifican de forma espontánea pacientes o profesionales sanitarios como si se producen durante un estudio posautorización, incluidos los datos relativos a sospechas de reacciones adversas producidas cuando el uso del producto se haga al margen de los términos de la autorización de comercialización.

   Los titulares de autorizaciones de comercialización garantizarán que pueda accederse a tales notificaciones en un punto único para toda la Unión.

   Como excepción a lo dispuesto en el párrafo primero, las sospechas de reacciones adversas producidas durante un ensayo clínico deberán registrarse y notificarse con arreglo al Reglamento (UE) n.º 536/2014.

2. Los titulares de autorizaciones de comercialización no se negarán a tomar en consideración las notificaciones de sospechas de reacciones adversas recibidas por medios electrónicos o por cualquier otro medio adecuado procedentes de pacientes —que podrán recibir ayuda para ello de otras personas— o de profesionales sanitarios, incluidas las notificaciones recibidas con arreglo a lo dispuesto en el artículo 109.

3. Los titulares de autorizaciones de comercialización transmitirán por medios electrónicos a la base de datos y a la red de tratamiento de datos contempladas en el artículo 103 del Reglamento (UE) 2026/…[+] (en lo sucesivo, «base de datos Eudravigilance») información sobre todas las sospechas de reacciones adversas graves producidas en la Unión y en terceros países en los quince días siguientes al día en el que hayan tenido conocimiento del caso.

Los titulares de autorizaciones de comercialización transmitirán por medios electrónicos a la base de datos Eudravigilance información sobre todas las sospechas de reacciones adversas no graves producidas en la Unión en los noventa días siguientes al día en el que hayan tenido conocimiento del caso.

Para los medicamentos con sustancias activas incluidas en la lista de literatura médica a la que la Agencia hace seguimiento con arreglo al artículo 108 del Reglamento (UE) 2026/…[+], los titulares de autorizaciones de comercialización no estarán obligados a transmitir por medios electrónicos a la base de datos Eudravigilance las sospechas de reacciones adversas registradas en esa literatura médica seleccionada, pero deberán hacer un seguimiento del resto de la literatura médica y notificar las sospechas de reacciones adversas registradas en ella.

4. Los titulares de autorizaciones de comercialización establecerán procedimientos para obtener información exacta y verificable que permita la evaluación científica de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas. Asimismo, recabarán información de seguimiento y comunicarán las actualizaciones a la base de datos Eudravigilance por medios electrónicos. Los titulares de autorizaciones de comercialización no volverán a transmitir a la base de datos Eudravigilance las notificaciones obtenidas de dicha base de datos, salvo que contengan información adicional.

[+] DO: insértese en el texto el número del Reglamento que figura en el documento ST 7105/26 [2023/0131(COD)].

5. Los titulares de autorizaciones de comercialización colaborarán con las autoridades competentes de los Estados miembros y con la Agencia en la detección de notificaciones duplicadas de sospechas de reacciones adversas.

6. El presente artículo se aplicará *mutatis mutandis* a las empresas que suministren medicamentos utilizados de conformidad con el artículo 4, apartados 1 o 4.

Artículo 109

Registro y notificación de sospechas de reacciones adversas por parte de los distribuidores mayoristas

Los distribuidores mayoristas que distribuyan medicamentos de conformidad con lo dispuesto en el artículo 165, apartados 3 a 6, registrarán todas las sospechas de reacciones adversas con respecto a dichos medicamentos que se pongan en su conocimiento, con independencia de que las notifiquen de forma espontánea pacientes o lo hagan los profesionales sanitarios, incluidas las sospechas de reacciones adversas producidas cuando el uso del producto se haga al margen de los términos de la autorización de comercialización. Transmitirán inmediatamente dichas notificaciones al titular de la autorización de comercialización que tenga la autorización de comercialización en el Estado miembro de origen a que se refiere el artículo 165, apartado 3.

Artículo 110

Registro y notificación de sospechas de reacciones adversas por parte de los Estados miembros

1. Cada Estado miembro registrará todas las sospechas de reacciones adversas producidas en su territorio que hayan sido puestas en su conocimiento por profesionales sanitarios y pacientes. Esto incluirá todos los medicamentos autorizados y los medicamentos utilizados de conformidad con el artículo 4, apartados 1 o 4. Los Estados miembros implicarán a los pacientes y a los profesionales sanitarios, según proceda, en el seguimiento de cualquier notificación que reciban a fin de cumplir lo dispuesto en el artículo 100, apartado 1, letras c) y e).

   Los Estados miembros garantizarán que las notificaciones de estas reacciones puedan presentarse a través de los portales web nacionales sobre medicamentos o por otros medios.

2. En el caso de notificaciones presentadas por el titular de una autorización de comercialización, los Estados miembros en cuyo territorio se haya producido la sospecha de reacción adversa podrán implicar al titular de dicha autorización de comercialización en el seguimiento de las notificaciones.

3. Los Estados miembros colaborarán con la Agencia y con los titulares de autorizaciones de comercialización en la detección de notificaciones duplicadas de sospechas de reacciones adversas.

4. En los quince días siguientes a la recepción de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas graves mencionadas en el apartado 1, los Estados miembros las transmitirán por medios electrónicos a la base de datos Eudravigilance.

En los noventa días siguientes a la recepción de las notificaciones contempladas en el apartado 1, los Estados miembros transmitirán las notificaciones de sospechas de reacciones adversas no graves por medios electrónicos a la base de datos Eudravigilance.

Los titulares de autorizaciones de comercialización y, en la medida en que sea necesario, los solicitantes de autorizaciones de comercialización tendrán acceso a las notificaciones a que se refiere el presente apartado a través de la base de datos Eudravigilance.

5. Los Estados miembros garantizarán que las notificaciones de sospechas de reacciones adversas como consecuencia de un error asociado al uso de un medicamento puestas en su conocimiento se transmitan por medios electrónicos a la base de datos Eudravigilance y se pongan a disposición de cualquier autoridad, organismo, organización o institución responsable de la seguridad de los pacientes en el Estado miembro interesado. Garantizarán asimismo que se informe a las autoridades responsables de los medicamentos en dicho Estado miembro de cualquier sospecha de reacción adversa puesta en conocimiento de cualquier otra autoridad de dicho Estado miembro. Dichas notificaciones se identificarán adecuadamente en los formularios a que se refiere el artículo 104 del Reglamento (UE) 2026/…[+].

6. A menos que esté justificado por motivos derivados de actividades de farmacovigilancia, los Estados miembros no impondrán ninguna obligación adicional relativa a la notificación de las sospechas de reacciones adversas a los titulares de autorizaciones de comercialización.

[+] DO: insértese en el texto el número del Reglamento que figura en el documento ST 7105/26 [2023/0131(COD)].

SECCIÓN 4

INFORMES PERIÓDICOS ACTUALIZADOS EN MATERIA DE SEGURIDAD

Artículo 111

Informes periódicos actualizados en materia de seguridad

1. Los titulares de autorizaciones de comercialización presentarán a la Agencia por medios electrónicos informes periódicos actualizados en materia de seguridad que incluyan:

   a) resúmenes de los datos pertinentes para la relación beneficio-riesgo del medicamento, incluidos los resultados de todos los estudios con una valoración de su posible impacto en la autorización de comercialización;

   b) una evaluación científica de la relación beneficio-riesgo del medicamento;

   c) todos los datos relativos al volumen de ventas del medicamento y cualquier dato sobre el volumen de prescripciones médicas sen poder del titular de la autorización de comercialización, incluida una estimación del número de personas expuestas al medicamento.

   Los datos facilitados de conformidad con el párrafo primero, letra c), distinguirán entre las ventas y los volúmenes generados dentro de la Unión y los generados fuera de la Unión.

2. La evaluación contemplada en el apartado 1, párrafo primero, letra b), deberá basarse en todos los datos disponibles, incluidos los datos de ensayos clínicos realizados en indicaciones terapéuticas y poblaciones no autorizadas.

3. La Agencia pondrá los informes periódicos actualizados en materia de seguridad contemplados en el apartado 1 a disposición de las autoridades competentes de los Estados miembros, de los miembros del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia, del Comité de Medicamentos de Uso Humano y del grupo de coordinación a través del archivo de los informes periódicos actualizados en materia de seguridad establecido con arreglo al artículo 105 del Reglamento (UE) 2026/…[+].

4. Como excepción a lo dispuesto en el apartado 1, los titulares de autorizaciones de comercialización de medicamentos contemplados en los artículos 10 o 14 solo estarán obligados a presentar informes periódicos actualizados en materia de seguridad para tales medicamentos a la autoridad competente del Estado miembro o a la Agencia, según proceda, en los casos siguientes:

   a) cuando dicha obligación se haya impuesto como condición de la autorización de comercialización con arreglo a los artículos 47 o 48, o

   b) cuando lo solicite la autoridad competente de un Estado miembro o la Agencia, según proceda, sobre la base de preocupaciones relativas a los datos de farmacovigilancia o por la falta de informes periódicos actualizados en materia de seguridad sobre una sustancia activa después de haberse concedido la autorización de comercialización.

[+] DO: insértese en el texto el número del Reglamento que figura en el documento ST 7105/26 [2023/0131(COD)].

Como excepción a lo dispuesto en el apartado 1 del presente artículo, los titulares de registros de medicamentos contemplados en el artículo 130 o el artículo 138, apartado 1, solo estarán obligados a presentar informes periódicos actualizados en materia de seguridad para tales medicamentos cuando así lo solicite la autoridad competente de un Estado miembro sobre la base de preocupaciones relativas a los datos de farmacovigilancia.

Los informes de evaluación de los informes periódicos actualizados en materia de seguridad a que se refiere el párrafo primero del presente apartado serán transmitidos por la autoridad competente de un Estado miembro o por la Agencia, según proceda, al Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia, que considerará si es necesario un único informe de evaluación para todas las autorizaciones de comercialización de medicamentos que contengan la misma sustancia activa e informará de ello al grupo de coordinación o al Comité de Medicamentos de Uso Humano, a fin de aplicar los procedimientos establecidos en el artículo 112, apartado 4, y el artículo 114.

Artículo 112

Frecuencia de los informes periódicos actualizados en materia de seguridad

1. La frecuencia de la presentación de los informes periódicos actualizados en materia de seguridad a que se refiere el artículo 111 estará especificada en la autorización de comercialización.

Las fechas de presentación de los informes periódicos actualizados en materia de seguridad de acuerdo con la frecuencia especificada se calcularán a partir de la fecha en que se haya concedido la autorización de comercialización.

2. Los titulares de autorizaciones de comercialización concedidas antes del 21 de julio de 2012 para las que la frecuencia y las fechas de presentación de los informes periódicos actualizados en materia de seguridad no se hayan impuesto como condición para la autorización de comercialización deberán presentar dichos informes con arreglo al párrafo segundo del presente apartado a menos que se establezca otra frecuencia u otras fechas de presentación de dichos informes en la autorización de comercialización o se determinen con arreglo a los apartados 4, 5 y 6.

Los informes periódicos actualizados en materia de seguridad deberán presentarse a las autoridades competentes de los Estados miembros o a la Agencia, según proceda, inmediatamente después de su solicitud o de acuerdo con lo siguiente:

a) si un medicamento aún no se ha introducido en el mercado, como mínimo cada seis meses después de concederse la autorización de comercialización y hasta su introducción en el mercado;

b) si un medicamento ya se ha introducido en el mercado, una vez al año durante los cinco primeros años posteriores a la introducción, cada tres años durante los seis años siguientes y cada cinco años en lo sucesivo.

3. El apartado 2 se aplicará asimismo a los medicamentos autorizados en un solo Estado miembro y a los que no sea aplicable el apartado 4.

4. En el caso de medicamentos objeto de diferentes autorizaciones de comercialización que contengan la misma sustancia activa o la misma combinación de sustancias activas, la frecuencia y las fechas de presentación de los informes periódicos actualizados en materia de seguridad derivados de la aplicación de los apartados 1 y 2 podrán cambiarse y armonizarse para permitir la realización de una única evaluación en el marco de un procedimiento de reparto del trabajo del informe periódico actualizado en materia de seguridad y para fijar una fecha de referencia de la Unión a partir de la cual se calculen las fechas de presentación de los informes.

La frecuencia armonizada para la presentación de los informes y la fecha de referencia de la Unión mencionadas podrá determinarlas, previa consulta al Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia:

a) el Comité de Medicamentos de Uso Humano, si al menos una de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contengan la sustancia activa de que se trate se ha concedido con arreglo al procedimiento centralizado establecido en el artículo 3 del Reglamento (UE) 2026/…[+];

b) el grupo de coordinación, en los casos no contemplados en la letra a).

La Agencia hará pública la frecuencia armonizada de presentación de los informes determinada con arreglo al presente apartado. Los titulares de autorizaciones de comercialización presentarán una solicitud para modificar en consecuencia la autorización de comercialización.

[+] DO: insértese en el texto el número del Reglamento que figura en el documento ST 7105/26 [2023/0131(COD)].

5. A los efectos del apartado 4, la fecha de referencia de la Unión para los medicamentos que contengan la misma sustancia activa o la misma combinación de sustancias activas será una de las siguientes:

a) la fecha en que se concedió en la Unión la primera autorización de comercialización de un medicamento que contenga dicha sustancia activa o dicha combinación de sustancias activas;

b) en el caso de que la fecha contemplada en la letra a) no pueda determinarse, la primera de las fechas conocidas de autorización de comercialización de un medicamento que contenga dicha sustancia activa o dicha combinación de sustancias activas.

6. Los titulares de autorizaciones de comercialización podrán presentar solicitudes al Comité de Medicamentos de Uso Humano o al grupo de coordinación, según proceda, para determinar las fechas de referencia de la Unión o cambiar la frecuencia de presentación de los informes periódicos actualizados en materia de seguridad por uno de los motivos siguientes:

a) razones de salud pública;

b) evitar una duplicación de la evaluación;

c) lograr una armonización internacional.

Tales solicitudes deberán presentarse por escrito y estar debidamente motivadas. El Comité de Medicamentos de Uso Humano o el grupo de coordinación, previa consulta al Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia, aprobarán o denegarán estas solicitudes. La Agencia hará públicos los cambios en las fechas de referencia de la Unión o en la frecuencia de presentación de los informes periódicos actualizados en materia de seguridad. Los titulares de autorizaciones de comercialización presentarán una solicitud para modificar en consecuencia la autorización de comercialización.

7. A través del portal web europeo sobre medicamentos, la Agencia hará pública una lista de fechas de referencia de la Unión y la frecuencia de presentación de los informes periódicos actualizados en materia de seguridad.

Cualquier cambio en la frecuencia o las fechas de presentación de los informes periódicos actualizados en materia de seguridad indicadas en la autorización de comercialización que sea consecuencia de la aplicación de los apartados 4, 5 y 6 surtirá efecto cuatro meses a partir de la fecha de publicación a que se refiere el párrafo primero.

Artículo 113

Evaluación de los informes periódicos actualizados en materia de seguridad

Las autoridades competentes de los Estados miembros evaluarán los informes periódicos actualizados en materia de seguridad para determinar si hay riesgos nuevos o cambios en los riesgos existentes o si hay cambios en la relación beneficio-riesgo de los medicamentos.

Artículo 114

Evaluación única de los informes periódicos actualizados en materia de seguridad

1. Se llevará a cabo una evaluación única de los informes periódicos actualizados en materia de seguridad de los medicamentos autorizados en más de un Estado miembro y, en los casos contemplados en el artículo 112, apartados 4, 5 y 6, de todos los medicamentos que contengan la misma sustancia activa o la misma combinación de sustancias activas y para los que se haya fijado una fecha de referencia de la Unión y una frecuencia de presentación de los informes periódicos actualizados en materia de seguridad.

   La evaluación única será realizada por cualquiera de los siguientes:

   a) un Estado miembro designado por el grupo de coordinación, si ninguna de las autorizaciones de comercialización en cuestión se ha concedido con arreglo al procedimiento centralizado establecido en el artículo 3 del Reglamento (UE) 2026/…[+];

   b) un ponente designado por el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia, si al menos una de las autorizaciones de comercialización en cuestión se ha concedido con arreglo al procedimiento centralizado establecido en el artículo 3 del Reglamento (UE) 2026/…[+].

   Para elegir al Estado miembro con arreglo al párrafo segundo, letra a), el grupo de coordinación deberá tener en cuenta si algún Estado miembro está actuando como Estado miembro de referencia en virtud del capítulo III, secciones 3 y 4.

[+] DO: insértese en el texto el número del Reglamento que figura en el documento ST 7105/26 [2023/0131(COD)].

2. El Estado miembro o el ponente, según proceda, elaborará un informe de evaluación en el plazo de sesenta días a partir de la recepción del informe periódico actualizado en materia de seguridad y lo enviará a la Agencia y a los Estados miembros afectados. La Agencia enviará el informe al titular de la autorización de comercialización.

En un plazo de treinta días a partir de la recepción del informe de evaluación, los Estados miembros y el titular de la autorización de comercialización podrán presentar sus observaciones a la Agencia y al Estado miembro o al ponente. Cuando el informe incluya preguntas dirigidas al titular de la autorización de comercialización, este deberá contestarlas dentro de ese plazo de treinta días.

3. En un plazo de quince días a partir de la recepción de las observaciones a que se refiere el apartado 2, párrafo segundo, el Estado miembro o el ponente actualizará el informe de evaluación, teniendo en cuenta las observaciones presentadas, y lo remitirá al Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia. Este, en su siguiente reunión, adoptará el informe de evaluación, con o sin nuevos cambios, y emitirá una recomendación. La recomendación mencionará las posiciones divergentes, de haberlas, y los motivos que las sustenten.

La Agencia incluirá en el archivo de los informes periódicos actualizados en materia de seguridad establecido de conformidad con el artículo 105 del Reglamento (UE) 2026/…[+] el informe de evaluación adoptado y la recomendación y remitirá ambos al titular de la autorización de comercialización.

[+] DO: insértese en el texto el número del Reglamento que figura en el documento ST 7105/26 [2023/0131(COD)].

Artículo 115

Medidas reguladoras sobre los informes periódicos actualizados en materia de seguridad

Tras la evaluación de los informes periódicos actualizados en materia de seguridad a que se refiere el artículo 113, las autoridades competentes de los Estados miembros examinarán si es necesaria alguna medida relativa a la autorización de comercialización del medicamento en cuestión y mantendrán, modificarán, suspenderán o revocarán la autorización de comercialización, según el caso.

Artículo 116

Procedimiento relativo a las medidas reguladoras sobre los informes periódicos actualizados en materia de seguridad

1. En el caso de una evaluación única de los informes periódicos actualizados en materia de seguridad con arreglo al artículo 114, apartado 1, que recomiende medidas relativas a varias autorizaciones de comercialización que no incluyan ninguna autorización de comercialización centralizada, el grupo de coordinación, en un plazo de treinta días a partir de la recepción del informe de evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia, estudiará el informe de evaluación y acordará una posición sobre el mantenimiento, la modificación, la suspensión o la revocación de las autorizaciones de comercialización en cuestión, incluido un calendario para la ejecución de la posición acordada.

2. Si, en el grupo de coordinación, los Estados miembros representados llegan a un acuerdo por consenso sobre las medidas que deban tomarse, el presidente constatará dicho acuerdo y lo enviará al titular de la autorización de comercialización y a los Estados miembros. Los Estados miembros adoptarán las medidas necesarias para mantener, modificar, suspender o revocar las autorizaciones de comercialización en cuestión de acuerdo con el calendario de ejecución establecido en el acuerdo.

En caso de acordarse una modificación, el titular de la autorización de comercialización presentará a las autoridades competentes de los Estados miembros, dentro del calendario de ejecución establecido, la correspondiente solicitud de modificación, que deberá incluir un resumen actualizado de las características del producto y un prospecto actualizado.

Si no puede llegarse a un acuerdo por consenso, la posición de la mayoría de los Estados miembros representados en el grupo de coordinación se enviará a la Comisión, que aplicará el procedimiento establecido en el artículo 45.

Si el acuerdo alcanzado por los Estados miembros representados en el grupo de coordinación o la posición de la mayoría de los Estados miembros difiere de la recomendación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia a que se refiere el artículo 114, apartado 3, el grupo de coordinación adjuntará al acuerdo o a la posición de la mayoría, una explicación detallada de los fundamentos científicos de las diferencias junto con la recomendación.

3. En el caso de una evaluación única de los informes periódicos actualizados en materia de seguridad con arreglo al artículo 114, apartado 1, que recomiende medidas relativas a varias autorizaciones de comercialización que incluyan al menos una autorización de comercialización centralizada, el Comité de Medicamentos de Uso Humano, en un plazo de treinta días a partir de la recepción del informe de evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia, estudiará el informe de evaluación y adoptará un dictamen sobre el mantenimiento, la modificación, la suspensión o la revocación de las autorizaciones de comercialización en cuestión, incluido un calendario para la ejecución del dictamen.

4. Cuando el dictamen del Comité de Medicamentos de Uso Humano a que se refiere el apartado 3 difiera de la recomendación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia a que se refiere el artículo 114, apartado 3, el Comité de Medicamentos de Uso Humano adjuntará a su dictamen, una explicación detallada de los fundamentos científicos de las diferencias junto con la recomendación.

5. Sobre la base del dictamen del Comité de Medicamentos de Uso Humano contemplado en el apartado 3, la Comisión, mediante actos de ejecución:

   a) adoptará una decisión dirigida a los Estados miembros sobre las medidas que deban tomarse en relación con las autorizaciones de comercialización concedidas por los Estados miembros y afectadas por el procedimiento previsto en la presente sección; y

   b) si el dictamen indica que es necesaria una medida reguladora respecto de la autorización de comercialización, adoptará una decisión que modifique, suspenda o revoque las autorizaciones de comercialización centralizadas afectadas por el procedimiento establecido en la presente sección.

6. El artículo 45 se aplicará a la adopción de la decisión a que se refiere el apartado 5, letra a), del presente artículo y a su ejecución por los Estados miembros.

7. El artículo 14 del Reglamento (UE) 2026/…[+] se aplicará a la decisión a que se refiere el apartado 5, letra b), del presente artículo. Cuando la Comisión adopte tal decisión, también podrá adoptar una decisión dirigida a los Estados miembros con arreglo al artículo 59 del Reglamento (UE) 2026/…[+].

SECCIÓN 5

DETECCIÓN DE SEÑALES

Artículo 117

Seguimiento y detección de señales

1. Por lo que respecta a los medicamentos autorizados de conformidad con el capítulo III, las autoridades competentes de los Estados miembros, en colaboración con la Agencia, adoptarán las medidas siguientes:

   a) el seguimiento de los resultados de las medidas de minimización de riesgos de los planes de gestión de riesgos y de las condiciones contempladas en el artículo 47, apartado 1, letras a) a g) y letra i), y en el artículo 48, así como cualquier obligación impuesta de conformidad con el artículo 89, apartado 1, letras a), b) y c);

   b) la evaluación de las actualizaciones del sistema de gestión de riesgos;

[+] DO: insértese en el texto el número del Reglamento que figura en el documento ST 7105/26 [2023/0131(COD)].

c) el seguimiento de los datos de la base de datos Eudravigilance para determinar si hay riesgos nuevos o cambios en los riesgos existentes y si estos riesgos repercuten en la relación beneficio-riesgo.

2. El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia llevará a cabo el análisis y la priorización iniciales de las señales sobre riesgos nuevos o cambios en los riesgos existentes o en la relación beneficio-riesgo. Si considera que puede ser necesaria una medida de seguimiento, la evaluación de dichas señales y el acuerdo sobre toda medida posterior en relación con la autorización de comercialización se llevarán a cabo con arreglo a un calendario proporcionado al alcance y la gravedad del asunto. Cuando proceda, la evaluación de esas señales podrá incluirse en una evaluación pendiente de un informe periódico actualizado en materia de seguridad o en un procedimiento pendiente de conformidad con los artículos 94 a 98 y 118 a 120 de la presente Directiva o con el artículo 57 del Reglamento (UE) 2026/…[+].

3. La Agencia y las autoridades competentes de los Estados miembros y el titular de la autorización de comercialización se informarán mutuamente en caso de que se detecten riesgos nuevos o cambios en los riesgos existentes o en la relación beneficio-riesgo.

4. Los Estados miembros garantizarán que los titulares de autorizaciones de comercialización informen a la Agencia y a las autoridades competentes del Estado miembro en caso de que se detecten riesgos nuevos o cambios en los riesgos existentes o en la relación beneficio-riesgo.

[+] DO: insértese en el texto el número del Reglamento que figura en el documento ST 7105/26 [2023/0131(COD)].

SECCIÓN 6

PROCEDIMIENTO DE URGENCIA DE LA UNIÓN

Artículo 118

Inicio de un procedimiento de urgencia de la Unión

1. Un Estado miembro o la Comisión, según proceda, iniciará, sobre la base de preocupaciones derivadas de la evaluación de los datos que aporten las actividades de farmacovigilancia, el procedimiento establecido en la presente sección (en lo sucesivo, «procedimiento de urgencia de la Unión») informando a los demás Estados miembros, a la Agencia y a la Comisión en los casos en los que:

   a) prevea suspender o revocar una autorización de comercialización;

   b) prevea prohibir el suministro de un medicamento;

   c) prevea denegar la renovación de una autorización de comercialización; o

   d) el titular de la autorización de comercialización le haya informado de que, sobre la base de problemas de seguridad, ha interrumpido la introducción en el mercado de un medicamento o ha tomado medidas para la retirada de una autorización de comercialización, o prevé adoptar tales medidas, o no ha solicitado la renovación de una autorización de comercialización.

2. Un Estado miembro o la Comisión, según proceda, sobre la base de las preocupaciones derivadas de la evaluación de los datos que aporten las actividades de farmacovigilancia, informará a los demás Estados miembros, a la Agencia y a la Comisión cuando considere necesaria una nueva contraindicación, una reducción de la dosis recomendada o una restricción de las indicaciones terapéuticas de un medicamento. La información indicará la acción propuesta y los motivos de esta.

Cuando se considere necesaria una acción urgente en cualquiera de los casos a que se refiere el párrafo primero, cualquier Estado miembro o la Comisión, según proceda, iniciará el procedimiento de urgencia de la Unión.

Cuando no se inicie el procedimiento de urgencia de la Unión para los medicamentos autorizados de conformidad con el capítulo III, secciones 3 y 4, el asunto se pondrá en conocimiento del grupo de coordinación.

El artículo 98 será aplicable cuando se vean afectados los intereses de la Unión.

3. Cuando se inicie el procedimiento de urgencia de la Unión, la Agencia verificará si el problema de seguridad afecta a otros medicamentos que no sean los cubiertos por la información a que se refieren los apartados 1 y 2, o si es común a todos los medicamentos del mismo grupo o de la misma categoría terapéutica.

En caso de que el medicamento afectado esté autorizado en más de un Estado miembro, la Agencia informará sin demora indebida a quien haya iniciado el procedimiento de urgencia de la Unión a que se refiere el apartado 2, párrafo segundo, sobre el resultado de la verificación, y se aplicarán los procedimientos establecidos en los artículos 119 y 120. En los demás casos, el Estado miembro de que se trate abordará el problema de seguridad. La Agencia o el Estado miembro, según proceda, proporcionará información sobre el inicio del procedimiento de urgencia de la Unión a los titulares de autorizaciones de comercialización.

4. Sin perjuicio de lo dispuesto en los apartados 1 y 2 del presente artículo y en los artículos 119 y 120, un Estado miembro podrá, cuando sea necesaria una acción urgente para proteger la salud pública, y hasta que se tome una decisión definitiva en el marco del procedimiento de urgencia de la Unión, suspender la autorización de comercialización y prohibir la utilización en su territorio del medicamento de que se trate. A más tardar el día hábil siguiente, dicho Estado informará a la Comisión, a la Agencia y a los demás Estados miembros de los motivos de dicha medida.

5. En cualquier fase del procedimiento contemplado en los artículos 119 y 120, la Comisión podrá solicitar a un Estado miembro en el que el medicamento esté autorizado que tome medidas temporales de inmediato.

Si el objeto del procedimiento, determinado con arreglo a los apartados 1 y 2, incluye medicamentos amparados por autorizaciones de comercialización centralizadas, la Comisión podrá, en cualquier fase del procedimiento de urgencia de la Unión, tomar de inmediato medidas temporales en relación con dichas autorizaciones de comercialización.

6. La información mencionada en los apartados 1 y 2 podrá referirse a un medicamento aislado o a un grupo de medicamentos o a una categoría terapéutica.

Si la Agencia determina que el problema de seguridad afecta a más medicamentos que los cubiertos por la información mencionada en los apartados 1 y 2, o que es común a todos los medicamentos pertenecientes al mismo grupo o categoría terapéutica, ampliará en consecuencia el objeto del procedimiento.

Si el ámbito del procedimiento de urgencia de la Unión atañe a un grupo de medicamentos o una categoría terapéutica, deberán incluirse en él los medicamentos amparados por la autorización de comercialización centralizada pertenecientes al mismo grupo de medicamentos o categoría terapéutica.

7. Al mismo tiempo que proporciona la información mencionada en los apartados 1 y 2, el Estado miembro comunicará a la Agencia toda la información científica pertinente de que disponga y toda evaluación llevada a cabo por el Estado miembro.

Artículo 119

Evaluación científica del procedimiento de urgencia de la Unión

1. Tras recibir la información mencionada en el artículo 118, apartados 1 y 2, la Agencia anunciará públicamente el inicio del procedimiento de urgencia de la Unión en el portal web europeo sobre medicamentos. Paralelamente, los Estados miembros podrán anunciar públicamente el inicio del procedimiento de urgencia de la Unión en sus portales web nacionales sobre medicamentos.

El anuncio especificará el asunto sometido a la Agencia de acuerdo con el artículo 118 y los medicamentos y, en su caso, las sustancias activas de que se trate. Incluirá información sobre el derecho de los titulares de autorizaciones de comercialización, de los profesionales sanitarios y del público a presentar a la Agencia información pertinente para el procedimiento, y especificará la manera de presentar esta información.

2. El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia estudiará el asunto que se haya sometido a la Agencia de conformidad con el artículo 118. El ponente nombrado por el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia de conformidad con el artículo 159 del Reglamento (UE) 2026/…[+] colaborará estrechamente con el ponente designado por el Comité de Medicamentos de Uso Humano con arreglo a lo dispuesto en el artículo 159 del Reglamento (UE) 2026/…[+] y con el Estado miembro de referencia para los medicamentos de que se trate.

A efectos de la evaluación a que se refiere el párrafo primero, los titulares de autorizaciones de comercialización podrán presentar observaciones por escrito.

Si la urgencia del asunto lo permite, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia podrá celebrar audiencias públicas, si lo considera conveniente por motivos justificados, en particular en lo referente a la amplitud y gravedad del problema de seguridad. Las audiencias públicas se celebrarán de acuerdo con las modalidades establecidas por la Agencia y se anunciarán en el portal web europeo sobre medicamentos. En la audiencia, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia también tendrá debidamente en cuenta el efecto terapéutico y el contexto clínico del medicamento. El anuncio especificará las modalidades de participación.

[+] DO: insértese en el texto el número del Reglamento que figura en el documento ST 7105/26 [2023/0131(COD)].

La Agencia, en consulta con las partes interesadas, elaborará normas de procedimiento para la organización y celebración de audiencias públicas, de conformidad con el artículo 153, apartado 1, del Reglamento (UE) 2026/…[+].

Si el titular de una autorización de comercialización u otra persona que tenga intención de presentar información dispone de datos confidenciales que sean pertinentes para el objeto del procedimiento, podrá solicitar que se presenten al Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia en una audiencia no pública.

3. En los sesenta días siguientes a la presentación de la información, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia hará una recomendación, en la que expondrá los motivos en los que se basa, teniendo debidamente en cuenta el efecto terapéutico del medicamento. La recomendación mencionará las posiciones divergentes, de haberlas, y los motivos que las sustenten. En caso de urgencia, a propuesta de su presidente, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia podrá decidir fijar un plazo más corto. La recomendación incluirá una o varias de las conclusiones siguientes:

a) no se requiere otra evaluación ni medida a nivel de la Unión;

b) el titular de la autorización de comercialización debería proceder a una nueva evaluación de los datos y llevar a cabo un seguimiento de los resultados de dicha evaluación;

c) el titular de la autorización de comercialización debería promover un estudio posautorización de seguridad y llevar a cabo una evaluación de seguimiento de los resultados de dicho estudio;

[+] DO: insértese en el texto el número del Reglamento que figura en el documento ST 7105/26 [2023/0131(COD)].

d) los Estados miembros o el titular de la autorización de comercialización deberían aplicar medidas de minimización de riesgos;

e) la autorización de comercialización debería suspenderse, revocarse o no renovarse;

f) la autorización de comercialización debería modificarse.

4. A efectos del apartado 3, letra d), la recomendación deberá especificar las medidas de minimización de riesgos preconizadas y todas las condiciones o restricciones a las que debería quedar sujeta la autorización de comercialización, incluyendo el calendario de ejecución.

5. A efectos del apartado 3, letra f), si se recomienda cambiar o añadir información en el resumen de las características del producto, el etiquetado o el prospecto, la recomendación deberá proponer el texto de dichos cambios o adiciones e indicará en qué parte del resumen de las características del producto, el etiquetado o el prospecto debería figurar este texto.

Artículo 120

Seguimiento de las recomendaciones formuladas en el marco del procedimiento de urgencia de la Unión

1. Si el ámbito del procedimiento de urgencia de la Unión, determinado con arreglo al artículo 118, apartado 6, no incluye ninguna autorización de comercialización centralizada, el grupo de coordinación, en un plazo de treinta días a partir de la recepción de la recomendación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia a que se refiere el artículo 119, apartado 3, considerará la recomendación y acordará una posición sobre el mantenimiento, la modificación, la suspensión, la revocación o la denegación de la renovación de la autorización de comercialización en cuestión, incluido un calendario para la ejecución de la posición acordada. Cuando sea necesario adoptar urgentemente la posición, el grupo de coordinación podrá, a propuesta de su presidente, decidir fijar un plazo más corto.

2. Si, en el grupo de coordinación, los Estados miembros representados llegan a un acuerdo por consenso sobre las medidas que deban tomarse, el presidente constatará dicho acuerdo y lo enviará al titular de la autorización de comercialización y a los Estados miembros. Los Estados miembros adoptarán las medidas necesarias para mantener, modificar, suspender, revocar o denegar la renovación de la autorización de comercialización en cuestión de acuerdo con el calendario de ejecución establecido en el acuerdo.

   En caso de acordarse una modificación, el titular de la autorización de comercialización presentará a las autoridades competentes de los Estados miembros, dentro del calendario de ejecución establecido, la correspondiente solicitud de modificación, que deberá incluir un resumen actualizado de las características del producto y un prospecto actualizado.

Si no puede llegarse a un acuerdo por consenso, la posición de la mayoría de los Estados miembros representados en el grupo de coordinación se enviará a la Comisión, que aplicará el procedimiento establecido en el artículo 45.

Si el acuerdo alcanzado por los Estados miembros representados en el grupo de coordinación o la posición de la mayoría de ellos difiere de la recomendación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia a que se refiere el artículo 119, apartado 3, el grupo de coordinación adjuntará al acuerdo o a la posición de la mayoría, junto con la recomendación, una explicación detallada de los fundamentos científicos de las diferencias.

3. Si el objeto del procedimiento, establecido con arreglo al artículo 118, apartado 6, incluye como mínimo una autorización de comercialización centralizada, el Comité de Medicamentos de Uso Humano, en un plazo de treinta días a partir de la recepción de la recomendación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia a que se refiere el artículo 119, apartado 3, considerará la recomendación y adoptará un dictamen sobre el mantenimiento, la modificación, la suspensión, la revocación o la denegación de la renovación de las autorizaciones de comercialización en cuestión. Cuando sea necesaria la adopción urgente de un dictamen, el Comité de Medicamentos de Uso Humano podrá, a propuesta de su presidente, decidir fijar un plazo más corto.

Cuando el dictamen del Comité de Medicamentos de Uso Humano a que se refiere el párrafo primero del presente apartado difiera de la recomendación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia a que se refiere el artículo 119, apartado 3, el Comité de Medicamentos de Uso Humano adjuntará a su dictamen, junto con la recomendación, una explicación detallada de los fundamentos científicos de las diferencias.

4. Sobre la base del dictamen del Comité de Medicamentos de Uso Humano contemplado en el apartado 3, la Comisión, mediante actos de ejecución:

a) adoptará una decisión dirigida a los Estados miembros sobre las medidas que deban tomarse en relación con las autorizaciones de comercialización concedidas por los Estados miembros y sujetas al procedimiento de urgencia de la Unión;

b) si el dictamen indica que es necesaria una medida reguladora respecto de la autorización de comercialización, adoptará una decisión que modifique, suspenda, revoque o deniegue la renovación de las autorizaciones de comercialización centralizadas afectadas por el procedimiento de urgencia de la Unión.

5. El artículo 45 se aplicará a la adopción de la decisión a que se refiere el apartado 4, letra a), del presente artículo y a su ejecución por los Estados miembros.

6. El artículo 14 del Reglamento (UE) 2026/…[+] se aplicará a la decisión a que se refiere el apartado 4, letra b), del presente artículo. Cuando la Comisión adopte tal decisión, también podrá adoptar una decisión dirigida a los Estados miembros con arreglo al artículo 59 del Reglamento (UE) 2026/…[+].

[+] DO: insértese en el texto el número del Reglamento que figura en el documento ST 7105/26 [2023/0131(COD)].

SECCIÓN 7

SUPERVISIÓN DE LOS ESTUDIOS OBSERVACIONALES POSAUTORIZACIÓN DE SEGURIDAD

Artículo 121

Estudios observacionales posautorización de seguridad

1. La presente sección se aplicará a los estudios observacionales posautorización de seguridad que inicie, gestione o financie el titular de la autorización de comercialización de forma voluntaria o en virtud de obligaciones impuestas de acuerdo con los artículos 47 u 89, y que impliquen recoger datos de seguridad de pacientes o profesionales sanitarios.

2. La presente sección se entiende sin perjuicio de los requisitos de los Estados miembros y de la Unión destinados a garantizar el bienestar y los derechos de los participantes en los estudios observacionales posautorización de seguridad .

3. Los estudios no se llevarán a cabo si el mero hecho de efectuarlos fomenta la utilización de un medicamento.

4. La remuneración de los profesionales sanitarios que participen en los estudios observacionales posautorización de seguridad se limitará a una compensación por el tiempo invertido y los gastos en que hayan incurrido.

5. La autoridad competente del Estado miembro podrá exigir al titular de la autorización de comercialización que presente el protocolo y los informes de situación a las autoridades competentes de los Estados miembros en los que se realice el estudio.

6. El titular de la autorización de comercialización enviará el informe final del estudio a las autoridades competentes de los Estados miembros en los que se haya realizado el estudio en un plazo de doce meses a partir del final de la recogida de datos.

7. Durante la realización de un estudio, el titular de la autorización de comercialización deberá hacer un seguimiento de los datos generados y valorar sus implicaciones para la relación beneficio-riesgo del medicamento afectado.

Cualquier nuevo elemento que pueda influir en la evaluación de la relación beneficio-riesgo del medicamento deberá comunicarse a las autoridades competentes de los Estados miembros en los que el medicamento se haya autorizado con arreglo a lo dispuesto en el artículo 92.

La obligación establecida en el párrafo segundo del presente apartado se entenderá sin perjuicio de la información sobre los resultados de los estudios que el titular de la autorización de comercialización debe proporcionar mediante los informes periódicos actualizados en materia de seguridad con arreglo al artículo 111.

8. Los artículos 122 a 125 se aplicarán exclusivamente a los estudios mencionados en el apartado 1 del presente artículo que se realicen en virtud de una obligación impuesta de conformidad con los artículos 47 u 89.

Artículo 122

Acuerdo sobre un protocolo para un estudio observacional posautorización de seguridad

1. Antes de realizar un estudio, el titular de la autorización de comercialización presentará un proyecto de protocolo al Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia, excepto en el caso de los estudios que se realicen en un solo Estado miembro que exija el estudio de conformidad con el artículo 89. Para estos estudios, el titular de la autorización de comercialización presentará un proyecto de protocolo a la autoridad competente del Estado miembro en el que se realice el estudio.

2. En los sesenta días siguientes a la presentación del proyecto de protocolo mencionado en el apartado 1, la autoridad competente del Estado miembro o, en su caso, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia, emitirá:

   a) una carta de aprobación del proyecto de protocolo;

   b) una carta de contestación, en la que se expondrán de manera pormenorizada los motivos de la contestación, cuando:

      i) considere que la realización del estudio fomenta la utilización de un medicamento;

      ii) considere que el diseño del estudio no cumple los objetivos del estudio, o

   c) una carta en la que se notifique al titular de la autorización de comercialización que el estudio es un ensayo clínico que entra en el ámbito de aplicación del Reglamento (UE) n.º 536/2014.

3. El estudio solo podrá empezar cuando la autoridad competente del Estado miembro o, en su caso, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia haya dado su aprobación por escrito.

Si se ha enviado una carta de aprobación del proyecto de protocolo contemplada en el apartado 2, letra a), el titular de la autorización de comercialización transmitirá el protocolo a las autoridades competentes de los Estados miembros en los que se haya de realizar el estudio y podrá posteriormente iniciar el estudio conforme al protocolo aprobado.

Artículo 123

Actualización de un protocolo para un estudio observacional posautorización de seguridad

Cuando el estudio ya haya empezado, cualquier cambio sustancial del protocolo se presentará, antes de su realización, a la autoridad competente del Estado miembro o, en su caso, al Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia. La autoridad competente del Estado miembro o, en su caso, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia, examinará los cambios y comunicará su aprobación o contestación al titular de la autorización de comercialización. Cuando proceda, el titular de la autorización de comercialización informará a los Estados miembros en los que se realice el estudio.

Artículo 124

Informe final del estudio observacional posautorización de seguridad

1. Una vez concluido el estudio, el titular de la autorización de comercialización presentará un informe final del estudio a la autoridad competente del Estado miembro o, en su caso, al Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia en un plazo de doce meses a partir del final de la recogida de datos, salvo que la autoridad competente del Estado miembro o, en su caso, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia haya concedido una dispensa por escrito.

2. El titular de la autorización de comercialización valorará si los resultados del estudio repercuten en la autorización de comercialización y, en caso necesario, presentará a las autoridades competentes de los Estados miembros una solicitud para modificar la autorización de comercialización.

3. El titular de la autorización de comercialización presentará por medios electrónicos, además del informe final del estudio, un resumen de los resultados del estudio a la autoridad competente del Estado miembro o, en su caso, al Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia.

Artículo 125

Recomendaciones tras la presentación del informe final del estudio observacional posautorización de seguridad

1. A partir de los resultados del estudio y tras consultar al titular de la autorización de comercialización, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia podrá efectuar recomendaciones debidamente motivadas sobre la autorización de comercialización. Las recomendaciones mencionarán las posiciones divergentes, de haberlas, y los motivos que las sustenten.

2. Si se efectúan recomendaciones de modificación, suspensión o revocación de una autorización de comercialización nacional con arreglo al apartado 1, los Estados miembros representados en el grupo de coordinación acordarán una posición sobre el asunto que tenga en cuenta las recomendaciones que prevé el apartado 1 e incluirán un calendario para la ejecución de la posición acordada.

Si en el grupo de coordinación los Estados miembros representados llegan a un acuerdo por consenso sobre las medidas que deban tomarse, su presidente registrará dicho acuerdo y lo enviará al titular de la autorización de comercialización y a los Estados miembros. Los Estados miembros adoptarán las medidas necesarias para modificar, suspender o revocar las autorizaciones de comercialización en cuestión de acuerdo con el calendario de ejecución establecido en el acuerdo.

En caso de acordarse una modificación, el titular de la autorización de comercialización presentará a las autoridades competentes del Estado miembro, dentro del calendario de ejecución establecido, la correspondiente solicitud de modificación, que deberá incluir un resumen actualizado de las características del producto y un prospecto actualizado.

El acuerdo se publicará en el portal web europeo sobre medicamentos creado de conformidad con el artículo 106 del Reglamento (UE) 2026/…[+].

[+] DO: insértese en el texto el número del Reglamento que figura en el documento ST 7105/26 [2023/0131(COD)].

3. Si no puede llegarse a un acuerdo por consenso, la posición de la mayoría de los Estados miembros representados en el grupo de coordinación, junto con una descripción detallada de las cuestiones sobre las que los Estados miembros no hayan logrado alcanzar un acuerdo, todas las posiciones divergentes presentadas por los Estados miembros y los fundamentos científicos en los que se basen se enviarán a la Comisión, que aplicará el procedimiento establecido en el artículo 45.

4. Si el acuerdo alcanzado por los Estados miembros representados en el grupo de coordinación o la posición de la mayoría de los Estados miembros difiere de la recomendación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia a que se refiere el apartado 1, el grupo de coordinación adjuntará al acuerdo o a la posición de la mayoría, junto con la recomendación, una explicación detallada de los fundamentos científicos de las diferencias.

SECCIÓN 8

EJECUCIÓN, DIRECTRICES Y PRESENTACIÓN DE INFORMES

Artículo 126

Actos de ejecución relativos a las actividades de farmacovigilancia

1. Con el fin de armonizar la realización de las actividades de farmacovigilancia establecidas en la presente Directiva, la Comisión adoptará actos de ejecución en los ámbitos siguientes, para los que se prevén actividades de farmacovigilancia en el anexo I y en los artículos 99, 102, 103, 108 a 111, 117, 122 y 124 y en el anexo I, puntos 14, 15 y 16, por los que se establezcan:

   a) el contenido del archivo maestro del sistema de farmacovigilancia que mantiene el titular de la autorización de comercialización y las normas sobre la gestión de dicho archivo;

   b) los requisitos mínimos del sistema de calidad para la realización de actividades de farmacovigilancia por parte de las autoridades competentes de los Estados miembros y el titular de una autorización de comercialización;

   c) las normas sobre la utilización de terminología, formatos y normas acordados internacionalmente en la realización de actividades de farmacovigilancia;

   d) los requisitos mínimos para el seguimiento de los datos incluidos en la base de datos Eudravigilance a fin de determinar la existencia de riesgos nuevos o cambios en los riesgos existentes;

   e) el formato y el contenido de la transmisión electrónica de información sobre sospechas de reacciones adversas por parte de los Estados miembros y el titular de una autorización de comercialización;

f) el formato y el contenido de los informes periódicos actualizados en materia de seguridad y de los planes de gestión de riesgos;

g) el formato de los protocolos, resúmenes e informes finales de los estudios observacionales posautorización de seguridad .

2. Los actos de ejecución a que se refiere el apartado 1 tendrán en cuenta el trabajo de armonización internacional llevado a cabo en el ámbito de la farmacovigilancia y se revisarán cuando sea necesario para tener en cuenta los avances científicos y técnicos. Dichos actos de ejecución se adoptarán de conformidad con el procedimiento de examen a que se refiere el artículo 217, apartado 2.

Artículo 127

Directrices para facilitar la realización de actividades de farmacovigilancia

La Agencia, en cooperación con las autoridades competentes de los Estados miembros y otros interesados, elaborará:

a) directrices sobre buenas prácticas en materia de farmacovigilancia, para las autoridades competentes de los Estados miembros, la Agencia, y los titulares de autorizaciones de comercialización;

b) directrices científicas para los estudios posautorización de eficacia.

Artículo 128

Información sobre las funciones en materia de farmacovigilancia

La Agencia hará público un informe sobre el desempeño de las funciones en materia de farmacovigilancia por parte de los Estados miembros y la Agencia cada tres años. El primer informe se hará público a más tardar el … [cinco años a partir de la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva].

Capítulo X
Medicamentos homeopáticos y medicamentos tradicionales a base de plantas

SECCIÓN 1
DISPOSICIONES PARTICULARES APLICABLES A LOS MEDICAMENTOS HOMEOPÁTICOS

Artículo 129

Registro o autorización de medicamentos homeopáticos

1. Los Estados miembros velarán por que los medicamentos homeopáticos fabricados e introducidos en el mercado en la Unión se registren con arreglo a lo dispuesto en los artículos 130 y 131 o se autoricen con arreglo a lo dispuesto en el artículo 137, apartado 1, excepto cuando dichos medicamentos homeopáticos estén cubiertos por un registro o por una autorización concedidos con arreglo a la legislación nacional hasta el 31 de diciembre de 1993. En el caso de los registros, se aplicará *mutatis mutandis* el capítulo III, secciones 3 y 4, y el artículo 41, apartados 1, 2 y 3.

2. Los Estados miembros establecerán un procedimiento de registro simplificado tal como dispone el artículo 130 para los medicamentos homeopáticos.

Artículo 130

Procedimiento de registro simplificado para los medicamentos homeopáticos

1. Podrá aplicarse un procedimiento de registro simplificado a los medicamentos homeopáticos que cumplan todas las condiciones siguientes:

   a) vía de administración oral o externa;

   b) ausencia de indicación terapéutica particular en el etiquetado del medicamento homeopático, en la denominación del medicamento homeopático o en cualquier información relativa a él;

   c) grado de dilución suficiente para garantizar la inocuidad del medicamento homeopático.

2. A los efectos del apartado 1, letra c), el medicamento homeopático no podrá contener más de una parte por 10 000 de tintura madre o más de la centésima parte de la dosis más baja que eventualmente se emplee en medicina alopática de aquellas sustancias activas cuya presencia en un medicamento alopático implique la obligación de presentar una prescripción médica.

3. La Comisión estará facultada para adoptar actos delegados con arreglo al artículo 218 por los que se modifique el apartado 2 del presente artículo, para adaptarlo a los avances científicos .

Los Estados miembros establecerán, en el momento del registro, el régimen de prescripción para la dispensación del medicamento homeopático.

4. Los criterios y las normas de procedimiento previstos en el artículo 1, apartado 9, el artículo 33, el capítulo III, sección 6, y los artículos 194, 198 y 207 serán aplicables *mutatis mutandis* al procedimiento de registro simplificado de los medicamentos homeopáticos, a excepción de la prueba del efecto terapéutico.

Artículo 131

Requisitos de las solicitudes de registro simplificado

1. El titular de un registro simplificado de un medicamento homeopático deberá estar establecido en la Unión.

2. Una solicitud de registro simplificado podrá abarcar toda una serie de medicamentos homeopáticos obtenidos a partir de la misma cepa o cepas homeopáticas. A fin de demostrar, en particular, la calidad farmacéutica y la homogeneidad de los lotes de fabricación de los medicamentos homeopáticos en cuestión, se adjuntará a dicha solicitud lo siguiente:

   a) la denominación científica, u otra denominación que figure en una farmacopea, de la cepa o cepas homeopáticas, con mención de las distintas vías de administración, formas farmacéuticas y grados de dilución que vayan a registrarse;

b) un expediente en el que se describa el modo de obtención y control de la cepa o cepas homeopáticas y se justifique su uso homeopático, basándose en una bibliografía apropiada;

c) el expediente de fabricación y control de cada forma farmacéutica y una descripción del método de dilución y dinamización;

d) si el medicamento homeopático contiene sustancias biológicas, documentación sobre las medidas adoptadas para garantizar la ausencia de patógenos;

e) la autorización de fabricación del medicamento homeopático de que se trate;

f) las copias o referencias para identificar todo registro o autorización eventualmente obtenido para ese mismo medicamento homeopático en otros Estados miembros;

g) una o varias maquetas del embalaje exterior y del acondicionamiento primario de los medicamentos homeopáticos que vayan a registrarse;

h) la información sobre la estabilidad del medicamento homeopático y su período de validez;

i) nombre y apellidos o razón social y dirección permanente del solicitante y, en su caso, del fabricante;

Artículo 132

Aplicación del procedimiento descentralizado y del procedimiento de reconocimiento mutuo a los medicamentos homeopáticos

1. El artículo 41, apartados 4 y 5, los artículos 42 a 45 y el artículo 98 no se aplicarán a los medicamentos homeopáticos mencionados en el artículo 130, apartado 1.

2. El capítulo III, secciones 3 a 5, no se aplicará a los medicamentos homeopáticos mencionados en el artículo 137, apartado 1.

Artículo 133

Etiquetado de los medicamentos homeopáticos

Los medicamentos homeopáticos, a excepción de los contemplados en el artículo 130, apartado 1, estarán etiquetados de conformidad con el capítulo VI y se identificarán mediante la mención de su naturaleza homeopática en las etiquetas, en caracteres claros y legibles.

Artículo 134

Requisitos específicos para el etiquetado de determinados medicamentos homeopáticos

1. En el etiquetado y, en su caso, en el prospecto de los medicamentos homeopáticos contemplados en el artículo 130, apartado 1, además de la mención clara de las palabras «medicamento homeopático», constarán solo los datos siguientes:

   a) la denominación científica de la cepa o cepas, seguida del grado de dilución, empleando los símbolos de la farmacopea utilizada de conformidad con el artículo 5, apartado 1, punto 67;

b) el nombre y dirección del titular del registro y, en su caso, del fabricante;

c) el método de administración y, en caso necesario, la vía de administración;

d) la forma farmacéutica y el contenido en peso, volumen o unidades de toma del medicamento homeopático;

e) la fecha de caducidad en forma clara (mes y año);

f) las precauciones especiales de almacenamiento, cuando proceda;

g) advertencias especiales si el medicamento homeopático así lo exige;

h) el número de lote de fabricación;

i) el número de registro;

j) la declaración «medicamento homeopático sin indicaciones terapéuticas aprobadas»;

k) una advertencia que aconseje a los pacientes que no interrumpan ningún tratamiento médico en curso prescrito o indicado por profesionales sanitarios cuando tomen el medicamento homeopático;

l) en el prospecto: la fecha en la que este se revisó por última vez;

m) la lista de los excipientes que tengan acción o efecto conocidos y que estén previstos en las directrices detalladas publicadas con arreglo al artículo 80.

Por lo que se refiere al párrafo primero, letra a), si el medicamento homeopático se compone de dos o más cepas, la denominación científica de estas en el etiquetado podrá completarse con una denominación de fantasía.

2. No obstante lo dispuesto en el apartado 1, los Estados miembros podrán exigir la utilización de determinadas modalidades de etiquetado que permitan mostrar:

a) el precio del medicamento homeopático;

b) las condiciones de reembolso.

Artículo 135

Publicidad de los medicamentos homeopáticos

Las disposiciones del capítulo XIII se aplicarán a los medicamentos homeopáticos, a excepción del artículo 179, apartado 1, que no se aplicará a los medicamentos homeopáticos a que se refiere el artículo 130, apartado 1. No obstante, en la publicidad de los medicamentos homeopáticos a que se refiere el artículo 130, apartado 1, solo podrá utilizarse la información indicada en el artículo 134, apartado 1.

Artículo 136

Intercambio de información sobre medicamentos homeopáticos

Los Estados miembros se comunicarán mutuamente toda la información necesaria para garantizar la calidad e inocuidad de los medicamentos homeopáticos fabricados y comercializados en la Unión y, en especial, la información mencionada en los artículos 205 y 206.

Artículo 137

Otros requisitos aplicables a los medicamentos homeopáticos

1. Los medicamentos homeopáticos distintos de los contemplados en el artículo 130, apartado 1, recibirán una autorización de comercialización de conformidad con los artículos 7 y 10 a 15.

2. Los Estados miembros podrán introducir o mantener en su territorio normas específicas para las pruebas no clínicas y los estudios clínicos de los medicamentos homeopáticos que no sean los contemplados en el artículo 130, apartado 1, con arreglo a los principios y particularidades de la medicina homeopática de cada Estado miembro.

   En ese caso, el Estado miembro de que se trate notificará a la Comisión las normas específicas vigentes.

3. Las disposiciones del capítulo IX se aplicarán a los medicamentos homeopáticos, a excepción de los contemplados en el artículo 130, apartado 1. Las disposiciones del capítulo XI, del capítulo XII, sección 1, y del capítulo XIV se aplicarán a los medicamentos homeopáticos.

SECCIÓN 2

DISPOSICIONES PARTICULARES APLICABLES A LOS MEDICAMENTOS TRADICIONALES A BASE DE PLANTAS

Artículo 138

Procedimiento de registro simplificado para los medicamentos tradicionales a base de plantas

1. Podrá aplicarse un procedimiento de registro simplificado (en lo sucesivo, «registro para uso tradicional») a los medicamentos a base de plantas que cumplan todas las condiciones siguientes:

   a) que tengan indicaciones terapéuticas apropiadas exclusivamente para medicamentos tradicionales a base de plantas que, por su composición y finalidad, estén destinados y concebidos para su utilización sin la supervisión de un facultativo médico a efectos de diagnóstico o de prescripción o seguimiento de un tratamiento;

   b) que se administren exclusivamente de acuerdo con una concentración y posología determinadas;

   c) que se trate de preparados para uso por vía oral, externa o por inhalación;

   d) que haya transcurrido el período de uso tradicional según lo establecido en el artículo 140, apartado 1, letra c);

   e) que los datos sobre el uso tradicional del medicamento a base de plantas a que se refiere el artículo 140, apartado 1, letra c), sean suficientes.

Los datos sobre el uso tradicional de un medicamento a base de plantas a que se refiere el párrafo primero, letra e), se considerarán suficientes cuando el medicamento a base de plantas demuestre no ser nocivo en las condiciones de uso especificadas y los efectos farmacológicos o la eficacia del medicamento a base de plantas se puedan deducir de su larga tradición de uso y de la experiencia.

2. La presencia en el medicamento a base de plantas de vitaminas o minerales cuya seguridad esté bien documentada no impedirá que el medicamento a base de plantas pueda ser objeto de registro de conformidad con el apartado 1, siempre que la acción de las vitaminas o minerales sea accesoria a la de las sustancias activas vegetales en lo referente a la indicación o indicaciones terapéuticas específicas afirmadas.

3. No obstante, cuando las autoridades competentes de los Estados miembros consideren que un medicamento a base de plantas que cumple las condiciones establecidas en el apartado 1 (en lo sucesivo, «medicamento tradicional a base de plantas») reúne los criterios para una autorización de comercialización nacional con arreglo al artículo 6 o para un registro simplificado de conformidad con el artículo 130, lo dispuesto en la presente sección no será aplicable.

Artículo 139

Presentación del expediente del medicamento tradicional a base de plantas

1. El solicitante y el titular de un registro para uso tradicional deberán estar establecidos en la Unión.

2. Con objeto de obtener un registro para uso tradicional, el solicitante presentará una solicitud de registro para uso tradicional a la autoridad competente del Estado miembro de que se trate.

Artículo 140

Requisitos de solicitud aplicables al registro para uso tradicional

1. La solicitud de registro para uso tradicional irá acompañada de:

a) los datos y documentos siguientes:

i) los datos y documentos a que se refieren los puntos 1, 2 y 3, los puntos 5 a 11 y los puntos 16, 17 y 18 del anexo I;

ii) los resultados de las pruebas farmacéuticas a que se refiere el punto 12, letra a), del anexo I;

iii) el resumen de las características del producto, sin las propiedades farmacológicas especificadas en el anexo V, a menos que sea necesario para un uso seguro del producto;

iv) en el caso de las combinaciones a que se refiere el artículo 5, apartado 1, punto 69, o el artículo 138, apartado 2, la información a que se refiere el artículo 138, apartado 1, párrafo primero, letra e), relativa a la combinación como tal;

b) las autorizaciones nacionales de comercialización o registros obtenidos por el solicitante en otro Estado miembro, o en un tercer país, para introducir en el mercado el medicamento a base de plantas, e información detallada sobre cualquier decisión que deniegue una autorización de comercialización nacional o registro, tanto en la Unión como en un tercer país, así como los motivos de esa decisión;

c) las referencias bibliográficas o los informes de expertos en los que se demuestre que el medicamento a base de plantas en cuestión, o un producto equivalente, ha tenido un uso médico durante un período mínimo de treinta años anteriormente a la fecha de la solicitud, de los cuales al menos quince años en la Unión;

d) un estudio bibliográfico de la información sobre seguridad, junto con un informe de expertos y, cuando lo requiera la autoridad competente del Estado miembro, mediante solicitud adicional, la información necesaria para evaluar la seguridad del medicamento a base de plantas.

A los efectos del párrafo primero, letra a), inciso iv), si las sustancias activas individuales no son suficientemente conocidas, los datos también se referirán a ellas.

A los efectos del párrafo primero, letra c), a petición de la autoridad competente del Estado miembro en el que se presente la solicitud de registro para uso tradicional, el Grupo de Trabajo sobre Medicamentos a base de Plantas que dispone el artículo 145 emitirá un dictamen sobre la suficiencia de las referencias o los informes en los que se demuestre la larga tradición de uso del medicamento a base de plantas o del producto equivalente, a los que se refiere el párrafo primero, letra c). La autoridad competente del Estado miembro presentará la documentación adecuada en apoyo de su petición de dictamen.

A efectos del párrafo primero, letra d), en el caso de combinaciones, si las sustancias activas individuales no son suficientemente conocidas, la información sobre seguridad deberá referirse asimismo a las sustancias activas individuales.

El anexo II se aplicará *mutatis mutandis* a los datos y documentos especificados en el párrafo primero, letra a).

2. El requisito de demostrar el uso médico durante un período mínimo de treinta años, establecido en el apartado 1, párrafo primero, letra c), se cumplirá incluso cuando la comercialización del producto equivalente no se haya basado en una autorización específica. Asimismo, se cumplirá si el número o la cantidad de ingredientes del producto equivalente se ha reducido durante ese período.

3. Si el producto equivalente ha estado en uso en la Unión durante menos de quince años, pero puede acogerse por otros motivos al registro para uso tradicional de conformidad con el apartado 1, la autoridad competente del Estado miembro en que se haya presentado la solicitud de registro para uso tradicional remitirá la solicitud de registro para uso tradicional al Grupo de Trabajo sobre Medicamentos a base de Plantas y presentará la documentación adecuada en apoyo de esta remisión.

El Grupo de Trabajo sobre Medicamentos a base de Plantas examinará si, aparte del período de uso tradicional, se cumplen los demás criterios del registro para uso tradicional a que se refiere el artículo 138. Si el Grupo de Trabajo sobre Medicamentos a base de Plantas lo considera posible, elaborará una monografía de la Unión sobre plantas medicinales según lo indicado en el artículo 145, apartado 3, que deberá ser tenida en cuenta por la autoridad competente del Estado miembro para adoptar su decisión definitiva sobre la solicitud de registro para uso tradicional.

Artículo 141

Aplicación de los procedimientos de autorización de comercialización descentralizados o de reconocimiento mutuo a los medicamentos tradicionales a base de plantas

1. Las disposiciones del capítulo III, secciones 3 a 5 se aplicarán *mutatis mutandis* a los registros para uso tradicional concedidos de acuerdo con el artículo 138.

2. En el caso de los medicamentos tradicionales a base de plantas distintos de los mencionados en el apartado 1, la autoridad competente de cada Estado miembro, al evaluar una solicitud de registro para uso tradicional, tendrá debidamente en cuenta los registros concedidos por la autoridad competente de otro Estado miembro de conformidad con la presente sección.

Artículo 142

Denegación del registro para uso tradicional

1. El registro para uso tradicional se denegará si la solicitud no cumple lo dispuesto en los artículos 138, 139 o 140, o si se da al menos una de las circunstancias siguientes:

   a) la composición cualitativa o cuantitativa no coincide con la declarada;

   b) las indicaciones terapéuticas no respetan las condiciones establecidas en el artículo 138;

   c) el medicamento tradicional a base de plantas podría ser nocivo en condiciones normales de uso;

d) los datos sobre el uso tradicional son insuficientes, especialmente si los efectos farmacológicos o la eficacia no se deducen de su larga tradición de uso y experiencia;

e) la calidad farmacéutica no está satisfactoriamente demostrada o es inadecuada.

2. Las autoridades competentes de los Estados miembros notificarán al solicitante de registro para uso tradicional, a la Comisión y a toda autoridad competente del Estado miembro que lo solicite cualquier decisión que adopten relativa a la denegación de un registro para uso tradicional y los motivos de denegación.

Artículo 143

Lista de sustancias vegetales, preparados vegetales y sus combinaciones

1. La Comisión adoptará actos de ejecución para establecer una lista de sustancias vegetales, preparados vegetales y sus combinaciones para su uso en medicamentos tradicionales a base de plantas, teniendo en cuenta el proyecto de lista elaborado por el Grupo de Trabajo sobre Medicamentos a base de Plantas. Dichos actos de ejecución se adoptarán de conformidad con el procedimiento de examen a que se refiere el artículo 217, apartado 2. Esa lista recogerá con respecto a cada sustancia vegetal, las indicaciones terapéuticas, la concentración determinada y la posología, la vía de administración y cualquier otra información necesaria para un uso seguro de la sustancia vegetal como medicamento tradicional a base de plantas.

2. Si una solicitud de registro para uso tradicional hace referencia a una sustancia vegetal o preparado vegetal o a una combinación de estos que figure en la lista a que se refiere el apartado 1, no será necesario presentar la información especificada en el artículo 140, apartado 1, letras b), c) y d), ni se aplicará el artículo 142, apartado 1, letras c) y d).

3. Si una sustancia vegetal o preparado vegetal o una combinación de estos deja de figurar en la lista a que se refiere el apartado 1, se retirarán los registros para uso tradicional con arreglo al apartado 2 de los medicamentos a base de plantas que contengan dicha sustancia, a menos que se presenten en un plazo de tres meses los datos y documentos a que se refiere el artículo 140, apartado 1.

Artículo 144

Otros requisitos aplicables a los medicamentos tradicionales a base de plantas

1. El artículo 1, apartado 5, letras a) y b), el artículo 1, apartado 9, los artículos 6 a 9, los artículos 32, 33, 47, 49, 60, 64, 91, 92, 94, 191, 194, 205, 206, 207 y 209 y los capítulos IV, IX, XI, XII y XV de la presente Directiva, así como la Directiva (UE) 2017/1572 de la Comisión[53], se aplicarán, *mutatis mutandis*, a los registros para uso tradicional concedidos con arreglo a la presente sección.

2. Además de los requisitos establecidos en los artículos 66 a 69 y 73 a 82 y en el anexo IV, todo etiquetado y prospecto de un medicamento tradicional a base de plantas contendrá una declaración que indique que:

   a) el producto es un medicamento tradicional a base de plantas para su uso en indicaciones terapéuticas específicas basadas exclusivamente en una larga tradición de uso; y

[53] Directiva (UE) 2017/1572 de la Comisión, de 15 de septiembre de 2017, por la que se complementa la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo en lo que respecta a los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de los medicamentos de uso humano (DO L 238 de 16.9.2017, p. 44, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2017/1572/oj).

b) el usuario debería consultar a un médico o a un profesional sanitario cualificado si persisten los síntomas durante el uso del medicamento tradicional a base de plantas o si se producen efectos adversos no mencionados en el prospecto.

Un Estado miembro podrá exigir que el etiquetado y el prospecto mencionen asimismo la naturaleza de la tradición en cuestión.

3. Además de los requisitos establecidos en el capítulo XIII, toda publicidad de un medicamento tradicional a base de plantas registrado con arreglo a la presente sección contendrá la mención siguiente: «Medicamento tradicional a base de plantas para su uso en indicaciones terapéuticas específicas basadas exclusivamente en una larga tradición de uso».

Artículo 145

Grupo de Trabajo sobre Medicamentos a base de Plantas

1. Se crea el Grupo de Trabajo sobre Medicamentos a base de Plantas. Dicho grupo de trabajo formará parte de la Agencia con arreglo al artículo 148, letra g), del Reglamento (UE) 2026/…[+] y tendrá las competencias siguientes:

a) por lo que se refiere a los registros para uso tradicional:

i) cumplir las funciones que se derivan del artículo 140, apartados 1 y 3;

ii) preparar un proyecto de lista de sustancias vegetales, preparados vegetales y sus combinaciones, según lo indicado en el artículo 143, apartado 1;

[+] DO: insértese en el texto el número del Reglamento que figura en el documento ST 7105/26 [2023/0131(COD)].

iii) elaborar monografías de la Unión sobre medicamentos tradicionales a base de plantas, según lo indicado en el apartado 3 del presente artículo;

b) por lo que respecta a las autorizaciones de comercialización de medicamentos a base de plantas, elaborar monografías de la Unión sobre plantas medicinales para los medicamentos a base de plantas, según lo indicado en el apartado 3 del presente artículo;

c) por lo que respecta a los asuntos remitidos a la Agencia en virtud del capítulo III, sección 5, o del artículo 98, en relación con los medicamentos tradicionales a base de plantas mencionados en el artículo 138, desempeñar las funciones establecidas en el artículo 44;

d) cuando, en virtud del capítulo III, sección 5, o del artículo 98, se remita a la Agencia un asunto que afecte a medicamentos que contengan sustancias vegetales o preparados vegetales, distintos de los medicamentos tradicionales a base de plantas, emitir un dictamen sobre la sustancia vegetal, si procede.

La coordinación adecuada con el Comité de Medicamentos de Uso Humano se garantizará mediante el procedimiento que determine el director ejecutivo de la Agencia de conformidad con el artículo 151, apartado 10, letra e), del Reglamento (UE) 2026/…[+].

2. Cada Estado miembro nombrará, para un período de tres años renovable, un miembro y un suplente para el Grupo de Trabajo sobre Medicamentos a base de Plantas.

[+] DO: insértese en el texto el número del Reglamento que figura en el documento ST 7105/26 [2023/0131(COD)].

Los suplentes representarán a los miembros y votarán por ellos en su ausencia. Los miembros y los suplentes se elegirán en razón de su labor y su experiencia en la evaluación de los medicamentos a base de plantas y representarán a las autoridades competentes de los Estados miembros.

Los miembros del Grupo de Trabajo sobre Medicamentos a base de Plantas podrán ir acompañados de expertos competentes en ámbitos científicos o técnicos particulares.

3. El Grupo de Trabajo sobre Medicamentos a base de Plantas elaborará monografías de la Unión sobre plantas medicinales para los medicamentos a base de plantas a los efectos de las solicitudes presentadas de conformidad con el artículo 14, así como sobre los medicamentos tradicionales a base de plantas.

Cuando se hayan elaborado monografías de la Unión sobre plantas medicinales, las autoridades competentes de los Estados miembros las tendrán en cuenta al estudiar una solicitud. Cuando no se hayan elaborado todavía estas monografías, se podrá hacer referencia a otras monografías, publicaciones o datos pertinentes.

Cuando se elaboren nuevas monografías de la Unión sobre plantas medicinales, el titular del registro para uso tradicional considerará la necesidad de cambiar el expediente de registro en consecuencia. El titular del registro para uso tradicional notificará cualquier cambio de esa índole a la autoridad competente del Estado miembro en cuestión.

Las monografías sobre plantas medicinales deberán publicarse.

4. El artículo 153, apartados 3 a 5, del Reglamento (UE) 2026/…[+] se aplicará *mutatis mutandis* al Grupo de Trabajo sobre Medicamentos a base de Plantas.

5. El Grupo de Trabajo sobre Medicamentos a base de Plantas elaborará su reglamento interno.

[+] DO: insértese en el texto el número del Reglamento que figura en el documento ST 7105/26 [2023/0131(COD)].

Capítulo XI
Fabricación e importación

SECCIÓN 1
FABRICACIÓN E IMPORTACIÓN DE MEDICAMENTOS

Artículo 146

Autorización de fabricación

1. Los Estados miembros adoptarán todas las medidas adecuadas para garantizar que la fabricación de medicamentos en su territorio esté sujeta a autorización (en lo sucesivo, «autorización de fabricación»). La autorización de fabricación se exigirá también si los medicamentos se fabrican para su exportación.

2. La autorización de fabricación mencionada en el apartado 1 se exigirá para la fabricación tanto total como parcial de medicamentos, incluidas las diversas operaciones de división, de envasado o de presentación.

   La autorización de fabricación solo se aplicará a las categorías de medicamentos, las formas farmacéuticas, las operaciones de fabricación y los locales especificados en la solicitud.

3. Como excepción a lo dispuesto en el apartado 2, no se exigirá una autorización de fabricación en los casos siguientes:

a) la preparación, la división, los cambios de envasado o de presentación, en la medida en que esas operaciones sean realizadas únicamente para su despacho al por menor, por farmacéuticos en farmacias o por otras personas legalmente autorizadas en los Estados miembros para efectuar dichas operaciones; o

b) actividades de fabricación, incluidos ensayos, realizadas en plantas descentralizadas, de conformidad con el artículo 29 y el artículo 152, bajo la responsabilidad de la persona cualificada de una planta central a que se refiere el artículo 155.

4. También se exigirá una autorización de fabricación para las importaciones en un Estado miembro de medicamentos procedentes de terceros países.

El presente capítulo, el artículo 198, apartado 5, y el artículo 201 se aplicarán a las importaciones de medicamentos procedentes de terceros países.

5. Los Estados miembros introducirán la información relativa a las autorizaciones de fabricación en la base de datos de la Unión a que se refiere el artículo 191, apartado 15.

Artículo 147

Solicitud de autorización de fabricación

1. Con objeto de obtener una autorización de fabricación, el solicitante deberá presentar una solicitud por medios electrónicos a la autoridad competente del Estado miembro de que se trate. Los Estados miembros podrán permitir que las solicitudes se presenten en papel hasta el ... [siete años a partir de la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva].

   La solicitud de autorización de fabricación deberá incluir los datos e información siguientes:

   a) nombre y apellidos o razón social del solicitante, según proceda, y dirección permanente;

   b) los medicamentos y las formas farmacéuticas que vayan a fabricarse o importarse y las operaciones de fabricación que vayan a llevarse a cabo y el lugar en que vayan a tener lugar las actividades;

   c) la prueba de que el solicitante dispone, para los fines especificados en la letra b), de locales, equipo técnico e instalaciones de control apropiados y suficientes que cumplan los requisitos legales que el Estado miembro interesado establezca en materia de fabricación de medicamentos, incluido el almacenamiento, y de control de conformidad con la presente Directiva;

   d) la prueba de que el solicitante dispone al menos de una persona cualificada con arreglo al artículo 155;

2. En el caso de una solicitud de autorización de fabricación relativa a una planta central encargada de la supervisión de la fabricación descentralizada, la solicitud incluirá también:

a) una descripción de todos los medicamentos que sean objeto de fases de fabricación en las plantas descentralizadas, incluidas las actividades de fabricación, también ensayos, que deban llevarse a cabo en relación con dichos medicamentos en las plantas descentralizadas;

b) la prueba de que el solicitante dispone de procedimientos y recursos adecuados para la supervisión de las plantas descentralizadas de conformidad con el artículo 151, apartado 1, párrafo primero, letra e);

c) para cada planta descentralizada en el momento de la solicitud, una confirmación por escrito de la persona cualificada a que se refiere el artículo 155 de que el solicitante ha verificado que cumple los principios de las prácticas correctas de fabricación a que se refiere el artículo 163 mediante la realización de una auditoría.

3. El solicitante proporcionará por medios electrónicos datos en apoyo de su solicitud. Los Estados miembros podrán permitir hasta el … [siete años a partir de la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva] que los datos se presenten en papel.

Artículo 148

Concesión de una autorización de fabricación

1. La autoridad competente del Estado miembro llevará a cabo una inspección para confirmar la exactitud de los datos incluidos en la solicitud presentada de conformidad con el artículo 147.

Cuando se confirme la exactitud de los datos de conformidad con el párrafo primero o, en cualquier caso, a más tardar a los noventa días de la recepción de la solicitud presentada de conformidad con el artículo 147, la autoridad competente del Estado miembro concederá o denegará una autorización de fabricación.

Como excepción a lo dispuesto en el párrafo segundo, en casos justificados la inspección podrá llevarse a cabo tras la concesión de la autorización de fabricación.

2. Para garantizar que los datos a que se refiere el artículo 147 se proporcionen debidamente, la autoridad competente del Estado miembro podrá conceder una autorización de fabricación con condiciones.

Artículo 149

Cambios en una autorización de fabricación

Si el titular de la autorización de fabricación solicita un cambio de cualquiera de los datos a que se refiere el artículo 147, apartado 1, párrafo segundo, y el artículo 147, apartado 2, letras a) y b), la autoridad competente del Estado miembro tomará una decisión sobre el cambio solicitado de la autorización de fabricación a más tardar a los treinta días de dicha solicitud. En casos excepcionales, ese plazo podrá ser prorrogado hasta noventa días.

Artículo 150

Solicitud de información adicional

La autoridad competente del Estado miembro podrá solicitar al solicitante que aporte información adicional sobre los datos proporcionados en virtud del artículo 147 y sobre la persona cualificada a que se refiere el artículo 155.

Cuando la autoridad competente del Estado miembro solicite información adicional en virtud del párrafo primero, se suspenderán los plazos indicados en el artículo 148, apartado 1, párrafo segundo, y el artículo 149 hasta que se haya proporcionado la información adicional.

Artículo 151

Obligaciones del titular de la autorización de fabricación

1. Los Estados miembros velarán por que los titulares de autorizaciones de fabricación:

   a) dispongan de personal que cumpla los requisitos legales en el Estado miembro, tanto desde el punto de vista de la fabricación como de los controles;

   b) vendan los medicamentos únicamente de conformidad con la legislación nacional de los Estados miembros;

   c) avisen previamente a la autoridad competente del Estado miembro de todo cambio que deseen incorporar a alguno de los datos facilitados en virtud del artículo 147;

   d) permitan el acceso a sus locales de la autoridad competente del Estado miembro en cualquier momento;

e) permitan a las personas cualificadas a que se refiere el artículo 155 desempeñar sus funciones, cuando proceda también en las plantas descentralizadas, por ejemplo, poniendo a su disposición todos los recursos necesarios y garantizando su acceso a los locales, incluidos los sistemas electrónicos pertinentes y la documentación de las plantas descentralizadas;

f) cumplan, en cualquier planta pertinente y en todo momento, los principios de las prácticas correctas de fabricación de medicamentos a que se refiere el artículo 163;

g) utilicen únicamente sustancias activas fabricadas de conformidad con los principios de las prácticas correctas de fabricación de sustancias activas a que se refiere el artículo 163 y distribuidas de conformidad con los principios de las prácticas correctas de distribución de sustancias activas a que se refiere el artículo 163;

h) informen de inmediato a la autoridad competente del Estado miembro y al titular de la autorización de comercialización si obtienen información de que los medicamentos incluidos en el ámbito de su autorización de fabricación han sido, o se sospecha que han sido, falsificados, con independencia de la forma en que se distribuyan los medicamentos;

i) comprueben que los fabricantes, importadores o distribuidores de los que obtienen las sustancias activas estén registrados ante la autoridad competente del Estado miembro en el que estén establecidos; y

j) verifiquen la autenticidad y calidad de las sustancias activas y de los excipientes.

Por lo que se refiere al párrafo primero, letra c), se informará sin demora, en cualquier caso, a la autoridad competente del Estado miembro en caso de sustitución imprevista de la persona cualificada a que se refiere el artículo 155.

A efectos del párrafo primero, letras f) y g), los titulares de autorizaciones de fabricación verificarán el cumplimiento por parte del fabricante o de los distribuidores de sustancias activas de los principios de las prácticas correctas de fabricación y de las prácticas correctas de distribución a que se refiere el artículo 163, mediante la realización de auditorías periódicas en las plantas de fabricación y distribución del fabricante y los distribuidores de sustancias activas. Los titulares de autorizaciones de fabricación verificarán dicho cumplimiento por sí mismos o a través de una entidad que actúe en su nombre en virtud de un contrato.

2. El titular de la autorización de fabricación garantizará que los excipientes sean aptos para su utilización en medicamentos mediante la determinación de las prácticas correctas de fabricación apropiadas sobre la base de una evaluación formal de riesgos a que se refiere el artículo 164.

3. El titular de la autorización de fabricación garantizará que se apliquen las prácticas correctas de fabricación apropiadas determinadas de conformidad con el apartado 2. El titular de la autorización de fabricación documentará las medidas adoptadas de conformidad con los apartados 1 y 2.

Artículo 152

Registro y supervisión de plantas descentralizadas

1. El titular de la autorización de fabricación de la planta central registrará todas sus plantas descentralizadas de conformidad con el presente artículo.

2. El titular de la autorización de fabricación de la planta central solicitará a la autoridad competente del Estado miembro en el que esté situada la planta descentralizada que la registre.

3. A efectos del apartado 2, el titular de la autorización de fabricación de la planta central presentará un formulario de registro que incluya la información siguiente:

a) nombre o razón social y dirección permanente de la planta descentralizada, una prueba de su establecimiento en la Unión y el nombre y los datos de contacto de una persona designada como persona de contacto local para la planta descentralizada, así como una confirmación por escrito de la planta descentralizada de que apoya la solicitud de registro;

b) las formas farmacéuticas y los medicamentos que son objeto de actividades de fabricación, incluidos ensayos, en la planta descentralizada, las actividades de fabricación, incluidos ensayos, que deben llevarse a cabo en relación con dichos medicamentos y, en su caso, la referencia a la autorización de comercialización pertinente o a la solicitud de autorización de comercialización a que se refiere el artículo 29;

c) datos relativos a los locales de la planta descentralizada y al equipo técnico necesario para llevar a cabo las actividades pertinentes;

d) la referencia a la autorización de fabricación de la planta central;

e) la confirmación por escrito de la persona cualificada a que se refiere el artículo 155 de que el titular de una autorización de fabricación del medicamento ha verificado que la planta descentralizada cumple los principios de las prácticas correctas de fabricación a que se refiere el artículo 163 mediante la realización de auditorías, y cuando lo solicite la autoridad competente del Estado miembro en el que esté situada la planta descentralizada, el último informe de auditoría para la planta descentralizada de que se trate;

f) una prueba de que la persona cualificada a que se refiere el artículo 155 dispone de los recursos adecuados en la planta central para desempeñar las tareas a que se refiere el artículo 157, apartado 4, en relación con la supervisión de la planta descentralizada.

4. El titular de la autorización de comercialización velará por que todas las actividades en las plantas central y descentralizadas se lleven a cabo en cumplimiento de los principios de las prácticas correctas de fabricación a que se refieren los artículos 163 y 164 y de la autorización de comercialización a que se refiere el artículo 29.

5. El titular de la autorización de fabricación de la planta central no iniciará actividades en una planta descentralizada hasta que se haya aprobado la utilización de la fabricación descentralizada con arreglo al artículo 29, apartado 1, y el titular de la autorización de comercialización haya verificado que:

a) la planta central correspondiente está autorizada por la autoridad competente del Estado miembro en el que esté situada;

b) la planta descentralizada está registrada por la autoridad competente del Estado miembro en el que esté situada; y

c) en la base de datos de la Unión a que se refiere el artículo 191, apartado 15, la autoridad competente del Estado miembro en el que se encuentre la planta central ha establecido una conexión entre el registro de la planta descentralizada y la autorización de la planta central correspondiente.

6. La autoridad competente del Estado miembro en el que esté situada la planta descentralizada supervisará, de conformidad con el artículo 191, las actividades de fabricación, incluidos ensayos, realizadas en la planta descentralizada.

7. El registro de una planta descentralizada incluirá, cuando proceda, el registro de la planta como planta de fabricación de la sustancia activa del medicamento que produzca.

8. Cuando las actividades de fabricación en una planta descentralizada impliquen fases relacionadas con la fabricación de la sustancia activa del medicamento que sea objeto de fabricación descentralizada, dichas fases estarán incluidas en la información presentada con arreglo al apartado 3, letras b), c), e) y f).

9. La autoridad competente del Estado miembro que supervise la planta descentralizada en virtud del apartado 6 del presente artículo podrá llevar a cabo la inspección a que se refiere el artículo 191, apartado 1, párrafo segundo, letra a). En tales casos, dicha autoridad competente cooperará con la autoridad competente del Estado miembro que supervise la planta central. Si el resultado de la inspección demuestra que el solicitante no respeta los principios de las prácticas correctas de fabricación a que se refiere el artículo 163, la autoridad competente del Estado miembro que supervise la planta descentralizada no registrará a dicha entidad en la base de datos de la Unión a que se refiere el artículo 191, apartado 15, o si dicha entidad ya está registrada en la base de datos de la Unión a que se refiere el artículo 191, apartado 15, eliminará a la entidad de dicha base de datos.

10. La autoridad competente del Estado miembro que supervise la planta en virtud del apartado 6 cooperará con las autoridades pertinentes responsables de la supervisión de actividades de fabricación, incluidos los ensayos, en virtud de otros actos de la Unión en lo que respecta a los medicamentos que hayan sido fabricados en una planta descentralizada, cuyo ensayo o fabricación implique el uso de materias primas, medicamentos regulados por otra legislación pertinente de la Unión o medicamentos destinados a combinarse con productos sanitarios o con productos sanitarios para diagnóstico *in vitro*.

En caso de que determinadas actividades de fabricación, incluidos los ensayos, se lleven a cabo en relación con medicamentos que contengan SoHO o que consistan en SoHO o se deriven de SoHO, en relación con los cuales determinadas actividades de fabricación, incluidos los ensayos, se lleven a cabo en un centro descentralizado que también esté autorizado en virtud del Reglamento (UE) 2024/1938, la cooperación a que se refiere el párrafo primero incluirá el intercambio de información sobre cualquier medida adoptada en relación con el centro descentralizado por las autoridades competentes de que se trate en el desempeño de sus respectivas responsabilidades.

Las respectivas autoridades competentes de los Estados miembros que supervisen la planta central y las plantas descentralizadas cooperarán e intercambiarán información en lo que respecta a la autorización de la planta central, el registro de las plantas descentralizadas y la supervisión de dichas plantas.

11. Cuando proceda, las autoridades competentes de los Estados miembros que supervisen la planta central y las plantas descentralizadas, y la Agencia o la autoridad competente del Estado miembro que supervise la autorización de comercialización cooperarán e intercambiarán información. Cuando detecten cualquier deficiencia en la planta central o en las plantas descentralizadas que pueda afectar a la calidad o seguridad del medicamento de que se trate, informarán sin demora indebida a las autoridades competentes pertinentes de los Estados miembros o a la Agencia, según proceda.

12. Cuando se produzca una situación que repercuta en la calidad o la seguridad de los medicamentos que se fabriquen o se sometan a ensayo en la planta descentralizada, el titular de la autorización de comercialización y la persona cualificada de la planta central informarán sin demora indebida a la autoridad competente del Estado miembro que supervise las plantas central y descentralizada, y a la autoridad competente del Estado miembro que supervise la autorización de comercialización o la Agencia, según proceda, las cuales adoptarán las medidas adecuadas.

13. La autoridad competente del Estado miembro que supervise la planta descentralizada podrá suspender o revocar el registro de la planta descentralizada, total o parcialmente, según proceda, si dejan de cumplirse las condiciones establecidas en los apartados 2 a 7 del presente artículo. En ese caso, dicha autoridad competente informará sin demora indebida a todas las autoridades competentes a que se refiere el apartado 11, e introducirá la información sobre la suspensión o revocación en la base de datos de la Unión a que se refiere el artículo 191, apartado 15.

Artículo 153

Condiciones relacionadas con los dispositivos de seguridad

1. Los dispositivos de seguridad mencionados en la letra p) del anexo IV no se suprimirán ni cubrirán, ya sea total o parcialmente, a menos que se cumplan las condiciones siguientes:

a) que el titular de la autorización de fabricación haya verificado previamente que el medicamento es auténtico y que no ha sufrido ninguna manipulación;

b) que el titular de la autorización de fabricación cumpla lo dispuesto en el anexo IV mediante la sustitución de dichos dispositivos de seguridad, sin abrir el acondicionamiento primario, por dispositivos de seguridad equivalentes;

c) que la sustitución de los dispositivos de seguridad se efectúe de conformidad con los principios de las prácticas correctas de fabricación de medicamentos aplicables a que se refiere el artículo 163, y

d) que la sustitución de los dispositivos de seguridad esté sujeta a la supervisión de la autoridad competente del Estado miembro.

A efectos de la letra b), los dispositivos de seguridad se considerarán equivalentes a los dispositivos de seguridad originales si:

a) cumplen los requisitos establecidos en los actos delegados adoptados en virtud del artículo 70, apartado 2, y

b) son igualmente eficaces para permitir la identificación de los medicamentos y la verificación de la autenticidad y para comprobar si han sido objeto de manipulación.

2. Los titulares de autorizaciones de fabricación, incluidos los que desempeñen las actividades contempladas en el apartado 1, serán considerados fabricantes y, por tanto, responsables de los daños en los supuestos y las condiciones establecidos en la Directiva (UE) 2024/2853.

Artículo 154

Medicamentos potencialmente falsificados

1. Como excepción a lo dispuesto en el artículo 1, apartado 2, y sin perjuicio de lo dispuesto en el capítulo XII, sección 1, los Estados miembros adoptarán las medidas necesarias para evitar que los medicamentos que entren en la Unión, pero que no se pretenda introducir en el mercado en la Unión, se pongan en circulación en el mercado de la Unión si hay motivos suficientes para sospechar que esos medicamentos han sido falsificados.

2. Los Estados miembros comunicarán públicamente información sobre las acciones que hayan emprendido para prevenir y combatir la falsificación de medicamentos, incluidas las medidas de garantía del cumplimiento. A tal efecto, implicarán a las organizaciones de pacientes y de consumidores y, cuando sea necesario, a las autoridades de control del cumplimiento de los Estados miembros.

3. Para establecer cuáles son las medidas necesarias a que se refiere el apartado 1 del presente artículo, la Comisión estará facultada para adoptar actos delegados con arreglo al artículo 218, a fin de completar el apartado 1 del presente artículo, especificando los criterios que deban tomarse en consideración y las verificaciones que deban hacerse al evaluar el posible carácter falsificado de los medicamentos que entren en la Unión, pero que no se vayan a introducir en el mercado.

Artículo 155

Disponibilidad de la persona cualificada

1. Los Estados miembros adoptarán todas las medidas adecuadas para garantizar que el titular de la autorización de fabricación disponga de forma permanente y continua al menos de una persona cualificada, de conformidad con las condiciones establecidas en el artículo 156, que resida y opere en la Unión y sea responsable, en particular, de la ejecución de las obligaciones especificadas en el artículo 157.

2. El titular de una autorización de fabricación que sea una persona física y cumpla personalmente las condiciones de cualificación establecidas en el anexo III podrá asumir la responsabilidad a que se refiere el apartado 1.

3. Cuando la autorización de fabricación se conceda a una planta central especificada en la solicitud con arreglo al artículo 148, la persona cualificada a que se refiere el apartado 1 del presente artículo también será responsable de ejecutar las obligaciones especificadas en el artículo 157, apartado 4, en relación con las plantas descentralizadas. A tales efectos, los recursos disponibles para los servicios a que se refiere el apartado 1 del presente artículo en una planta central serán proporcionados al número de plantas descentralizadas y a las actividades realizadas en ellas.

Artículo 156

Cualificación de la persona cualificada

1. Los Estados miembros velarán por que la persona cualificada a que se refiere el artículo 155 cumpla las condiciones de cualificación establecidas en el anexo III.

2. El titular de la autorización de fabricación y la persona cualificada velarán por que la experiencia práctica adquirida por la persona cualificada sea adecuada a los tipos de productos que deban certificarse.

3. La autoridad competente del Estado miembro podrá establecer procedimientos administrativos apropiados para comprobar que la persona cualificada a que se refiere el artículo 155 cumple las condiciones establecidas en el anexo III.

Artículo 157

Responsabilidades de la persona cualificada

1. Los Estados miembros adoptarán todas las medidas adecuadas para garantizar que la persona cualificada contemplada en el artículo 155, sin perjuicio de sus relaciones con el titular de la autorización de fabricación, sea responsable, con arreglo a los procedimientos a que se refiere el artículo 158, de garantizar que:

   a) en el caso de los medicamentos fabricados en el Estado miembro de que se trate, cada lote de fabricación de medicamentos haya sido fabricado y controlado en cumplimiento de la legislación en vigor en dicho Estado miembro y de conformidad con los requisitos de la autorización de comercialización;

b) en el caso de los medicamentos importados de terceros países, aunque hayan sido fabricados en la Unión, cada lote de fabricación importado haya sido objeto, en un Estado miembro, de un análisis cualitativo completo, de un análisis cuantitativo de al menos todas las sustancias activas, y de todas las demás pruebas o verificaciones que sean necesarias para garantizar la calidad de los medicamentos de conformidad con los requisitos de la autorización de comercialización.

La persona cualificada a que se refiere el artículo 155 garantizará, en el caso de los medicamentos que destinados a ser introducidos en el mercado de la Unión, que los dispositivos de seguridad que se mencionan en la letra p) del anexo IV figuren en el envase.

Los lotes de medicamentos que hayan sido sometidos a los controles contemplados en el párrafo primero, letra b), en un Estado miembro quedarán exentos de dichos controles cuando sean comercializados en otro Estado miembro, acompañados de las actas de control firmadas por la persona cualificada.

2. En el caso de los medicamentos importados de terceros países, si la Unión hubiera adoptado con el país exportador disposiciones adecuadas que garanticen que el fabricante aplica prácticas correctas de fabricación por lo menos equivalentes a las establecidas por la Unión, y que se han efectuado en el país exportador los controles mencionados en el apartado 1, párrafo primero, letra b), la persona cualificada podrá ser dispensada de realizar dichos controles.

3. En todos los casos, y en particular cuando los medicamentos se pongan a la venta, la persona cualificada certificará, en un registro o formato equivalente previsto a este respecto, que cada lote de fabricación responde a las disposiciones del presente artículo; dicho registro o formato equivalente deberá mantenerse actualizado durante el tiempo en que se efectúen las operaciones y ponerse a disposición de la autoridad competente del Estado miembro durante el período especificado en el Derecho nacional del Estado miembro interesado y, en todo caso, durante un período de cinco años como mínimo.

4. A efectos del artículo 155, apartado 3, la persona cualificada deberá, además:

a) supervisar las actividades de fabricación, incluidos los ensayos, realizadas en las plantas descentralizadas a fin de garantizar que respetan los principios de las prácticas correctas de fabricación a que se refiere el artículo 163 y son conformes a la autorización de comercialización;

b) realizar auditorías periódicas, incluidas visitas periódicas *in situ*, en las plantas descentralizadas y proporcionar una confirmación por escrito de que el titular de la autorización de fabricación de la planta central ha verificado que la planta descentralizada cumple los principios de las prácticas correctas de fabricación a que se refiere el artículo 163;

c) notificar anualmente a la autoridad competente del Estado miembro en el que esté situada la planta descentralizada un inventario de los cambios que se hayan producido en relación con la información proporcionada en el formulario de registro presentado con arreglo al artículo 152, apartado 3.

Se notificará inmediatamente cualquier cambio que pueda repercutir en la calidad o la seguridad de los medicamentos que se fabriquen o se sometan a ensayo en la planta descentralizada.

La Comisión estará facultada para adoptar un acto delegado con arreglo al artículo 218 por el que se complete el párrafo primero, letra c), del presente artículo en el que se especifique la notificación efectuada por la persona cualificada.

Artículo 158

Código de conducta profesional

1. Los Estados miembros garantizarán la observancia de las obligaciones de las personas cualificadas a que se refiere el artículo 155, mediante medidas administrativas apropiadas o sometiéndolas a un código de conducta profesional.

2. Los Estados miembros podrán prever la suspensión temporal de una persona cualificada a que se refiere el artículo 155 cuando se inicie un procedimiento administrativo o disciplinario contra dicha persona cualificada por el incumplimiento de sus obligaciones establecidas en el artículo 157. La suspensión de una persona cualificada se aplica a todas las autorizaciones de fabricación en cuestión.

3. En el caso de la fabricación descentralizada, las autoridades competentes de los Estados miembros que supervisen la planta central y las plantas descentralizadas, de ser diferentes, cooperarán para aplicar las medidas a que se refieren los apartados 1 y 2.

Artículo 159

Certificados de un medicamento destinado a la exportación

1. A solicitud del fabricante, del exportador o de las autoridades competentes de un tercer país importador, la autoridad competente del Estado miembro expedirá un certificado de exportación para certificar que un fabricante de medicamentos está en posesión de una autorización de fabricación, o remitirá a la autorización de fabricación y al certificado de conformidad con las prácticas correctas de fabricación disponible en la base de datos de la Unión al que se refiere el artículo 191, apartado 15.

2. A efectos del apartado 1, cuando el fabricante no esté en posesión de una autorización de comercialización, proporcionará a la autoridad competente del Estado miembro encargada de expedir el certificado al que se refiere el apartado 1 una declaración en la que explique las razones por las que no se dispone de una autorización de comercialización.

3. A petición de un titular de la autorización de comercialización o de un solicitante de la autorización de comercialización, la autoridad competente del Estado miembro o la Agencia, según proceda, expedirá un certificado para el medicamento en cumplimiento de las disposiciones administrativas aplicables de la Organización Mundial de la Salud.

4. A efectos del apartado 3 del presente artículo, la autoridad competente del Estado miembro o la Agencia, según proceda, entregará, en el caso de los medicamentos destinados a la exportación ya autorizados en su territorio, el resumen de las características del producto en la forma aprobada por ella de conformidad con el artículo 46 o, cuando proceda, hará referencia al resumen de las características del producto que hizo público.

SECCIÓN 2

FABRICACIÓN, IMPORTACIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE SUSTANCIAS ACTIVAS

Artículo 160

Registro de importadores, fabricantes y distribuidores de sustancias activas

1. Los importadores, fabricantes y distribuidores de sustancias activas que estén establecidos en la Unión registrarán su actividad ante la autoridad competente del Estado miembro en el que estén establecidos.

2. Los importadores, fabricantes y distribuidores de sustancias activas a que se refiere el apartado 1 solicitarán el registro mediante la presentación por medios electrónicos de un formulario de registro ante la autoridad competente del Estado miembro en un plazo mínimo de sesenta días antes de la fecha prevista de inicio de su actividad. Los Estados miembros podrán permitir hasta el … [siete años a partir de la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva] que los formularios de registro se presenten en papel.

3. El formulario de registro incluirá, como mínimo, la información siguiente:

   a) nombre y apellidos o razón social y dirección permanente;

   b) las sustancias activas que se van a importar, fabricar o distribuir;

   c) datos acerca de las instalaciones y el equipo técnico para el desarrollo de su actividad.

4. La autoridad competente del Estado miembro podrá decidir, sobre la base de una evaluación del riesgo, llevar a cabo una inspección. Si la autoridad competente del Estado miembro notifica al solicitante del registro, en un plazo de sesenta días a partir de la recepción del formulario de registro, que se llevará a cabo una inspección, la actividad no se iniciará antes de que la autoridad competente del Estado miembro haya notificado al solicitante del registro que puede iniciarla. Si, en el plazo de sesenta días a partir de la recepción del formulario de registro, la autoridad competente del Estado miembro no ha notificado al solicitante del registro que se llevará a cabo una inspección, el solicitante podrá iniciar la actividad.

5. Si el resultado de la inspección realizada de conformidad con el apartado 4 del presente artículo pone de manifiesto que el solicitante del registro no respeta los principios de las prácticas correctas de fabricación o de las prácticas correctas de distribución de sustancias activas a que se refiere el artículo 163, la autoridad competente no registrará a dicha entidad en la base de datos de la Unión a que se refiere el artículo 191, apartado 15.

6. Los importadores, fabricantes y distribuidores de sustancias activas a que se refiere el apartado 1 comunicarán anualmente por medios electrónicos a la autoridad competente del Estado miembro un inventario de los cambios que se hayan producido en relación con la información facilitada en el formulario de registro a que se refiere el apartado 3. Se notificará inmediatamente cualquier cambio que pueda repercutir en la calidad o la seguridad de las sustancias activas fabricadas, importadas o distribuidas.

7. La autoridad competente del Estado miembro introducirá la información proporcionada en virtud del apartado 3 del presente artículo en la base de datos de la Unión a que se refiere el artículo 191, apartado 15.

8. La autoridad competente del Estado miembro podrá suspender o revocar el registro de la entidad, total o parcialmente, según proceda, si dejan de cumplirse las condiciones establecidas en el apartado 3 del presente artículo y en el artículo 161, apartado 1. En tal caso, la autoridad competente del Estado miembro informará de ello sin demora indebida a las autoridades competentes de los demás Estados miembros y a la Agencia e introducirá la información sobre la suspensión o revocación en la base de datos de la Unión a que se refiere el artículo 191, apartado 15.

Artículo 161

Condiciones para la importación de sustancias activas

1. Los Estados miembros adoptarán las medidas adecuadas para garantizar que la fabricación, la importación y la distribución en su territorio de sustancias activas, incluidas las sustancias activas destinadas a la exportación, respeten los principios de las prácticas correctas de fabricación y de las prácticas correctas de distribución de sustancias activas a que se refiere el artículo 163.

2. Las sustancias activas únicamente se importarán si se cumplen las condiciones siguientes:

   a) las sustancias activas se han fabricado de conformidad con principios de las prácticas correctas de fabricación al menos equivalentes a aquellos a los que se refiere el artículo 163; y

   b) las sustancias activas van acompañadas de una confirmación por escrito expedida por la autoridad competente del tercer país exportador en la que se indica que:

      i) los principios de las prácticas correctas de fabricación aplicables a la planta de fabricación de la sustancia activa exportada son por lo menos equivalentes a aquellos a los que se refiere el artículo 163;

ii) la planta de fabricación de que se trata está sometida a controles periódicos, estrictos y transparentes y a una aplicación eficaz de las prácticas correctas de fabricación, que incluyen inspecciones repetidas y sin previo aviso, de modo que se garantice una protección de la salud pública por lo menos equivalente a la que existe en la Unión, y

iii) en caso de constatarse algún incumplimiento, el tercer país exportador transmitirá sin demora indebida a la Unión información sobre tal constatación.

3. Las condiciones establecidas en el apartado 2, letra b), del presente artículo no serán aplicables si el país exportador figura en la lista contemplada en el artículo 162, apartado 2.

4. Cualquier autoridad competente de un Estado miembro podrá dispensar de las condiciones establecidas en el apartado 2, letra b), del presente artículo durante un período no superior a la validez del certificado de conformidad con las prácticas correctas de fabricación expedido de conformidad con el artículo 191, apartado 13, cuando una planta de fabricación de una sustancia activa destinada a la exportación haya sido inspeccionada por la autoridad competente de un Estado miembro o por la Agencia y se haya comprobado que respeta los principios de las prácticas correctas de fabricación a que se refiere el artículo 163.

Artículo 162

Sustancias activas importadas de terceros países

1. La Comisión, a petición de un tercer país, evaluará si el marco regulador del tercer país aplicable a las sustancias activas exportadas a la Unión y las medidas respectivas de control y ejecución garantizan un nivel de protección de la salud pública equivalente al existente en la Unión.

   La evaluación adoptará la forma de una revisión de la documentación pertinente presentada por medios electrónicos y, excepto en el caso de que se encuentren en vigor disposiciones como las mencionadas en el artículo 157, apartado 2, que cubran este ámbito de actividad, incluirá una revisión *in situ* del sistema normativo del tercer país y, de ser necesario, una inspección de una o varias de sus plantas de fabricación de sustancias activas.

2. Sobre la base de la evaluación a que se refiere el apartado 1 del presente artículo, la Comisión podrá adoptar actos de ejecución para incluir al tercer país en una lista y aplicar los requisitos establecidos en el párrafo segundo del presente apartado. Dichos actos de ejecución se adoptarán de conformidad con el procedimiento de examen a que se refiere el artículo 217, apartado 2.

   Cuando evalúe el marco regulador del tercer país en virtud del apartado 1, la Comisión tendrá en cuenta lo siguiente:

   a) las normas del tercer país sobre prácticas correctas de fabricación;

   b) la regularidad de las inspecciones destinadas a verificar la observancia de prácticas correctas de fabricación;

c) la aplicación efectiva de prácticas correctas de fabricación;

d) la regularidad y rapidez de la información proporcionada por el tercer país en lo relativo a los fabricantes de sustancias activas que no cumplan las normas.

3. La Comisión comprobará periódicamente si se cumplen las condiciones establecidas en el apartado 1. La primera verificación tendrá lugar a más tardar tres años después de que el tercer país haya sido incluido en la lista mencionada en el apartado 2.

4. La Comisión llevará a cabo la evaluación a que se refiere el apartado 1 y la verificación a que se refiere el apartado 3 en cooperación con la Agencia y las autoridades competentes de los Estados miembros.

SECCIÓN 3

PRINCIPIOS DE LAS PRÁCTICAS CORRECTAS DE FABRICACIÓN Y DE LAS PRÁCTICAS CORRECTAS DE DISTRIBUCIÓN

Artículo 163

Normas aplicables a los medicamentos y a las sustancias activas

La Comisión adoptará actos delegados con arreglo al artículo 218 para completar la presente Directiva por los que se especifiquen:

a) los principios de las prácticas correctas de fabricación y de las prácticas correctas de distribución de medicamentos, complementados, cuando proceda, con medidas específicas aplicables, en particular, a las formas farmacéuticas, los medicamentos o las actividades de fabricación en consonancia con los principios de las prácticas correctas de fabricación;

b) los principios de las prácticas correctas de fabricación y de las prácticas correctas de distribución de sustancias activas.

Los principios que se hayan de especificar con arreglo al párrafo primero, letra a), deberán incluir disposiciones específicas en materia de intermediación.

Los principios que se hayan de especificar con arreglo al párrafo primero deberán ser coherentes con otros principios de buenas prácticas establecidos en virtud de algún otro marco jurídico de la Unión.

La Agencia, en particular a través del grupo de trabajo de inspección a que se refiere el artículo 148, letra k), del Reglamento (UE) 2026/…[+] elaborará, de acuerdo con la Comisión, directrices sobre prácticas correctas de fabricación y distribución, entre ellas, directrices específicas para los medicamentos de terapia avanzada.

Artículo 164

Normas aplicables a los excipientes

La Comisión estará facultada para adoptar actos delegados con arreglo al artículo 218 por los que se complete la presente Directiva en lo referente a la evaluación formal de riesgos para determinar las prácticas correctas de fabricación apropiadas de los excipientes a que se refiere el artículo 151, apartado 2. Tal evaluación de riesgos tendrá en cuenta los requisitos exigidos por otros sistemas de calidad apropiados así como el origen y uso previsto de los excipientes y los casos previos de defectos de calidad.

[+] DO: insértese en el texto el número del Reglamento que figura en el documento ST 7105/26 [2023/0131(COD)].

Capítulo XII

Distribución mayorista y venta a distancia

SECCIÓN 1

DISTRIBUCIÓN MAYORISTA E INTERMEDIACIÓN DE MEDICAMENTOS

Artículo 165

Distribución mayorista de medicamentos

1. Sin perjuicio de lo dispuesto en el artículo 6, los Estados miembros adoptarán todas las medidas adecuadas para que en su territorio solo se distribuyan medicamentos para los que se haya concedido una autorización de comercialización de conformidad con el Derecho de la Unión.

2. En el caso de la distribución mayorista, incluido el almacenamiento, los medicamentos estarán amparados por una autorización de comercialización centralizada o por una autorización de comercialización nacional.

3. Los distribuidores mayoristas que tengan intención de obtener un medicamento de un Estado miembro (en lo sucesivo, «Estado miembro de origen») notificarán al titular de la autorización de comercialización y a la autoridad competente del Estado miembro en el que vaya a distribuirse ese medicamento (en lo sucesivo, «Estado miembro de destino») su intención de distribuir el medicamento en tal Estado miembro.

4. Los Estados miembros velarán por que el distribuidor mayorista demuestre que el medicamento procedente del Estado miembro de origen y distribuido en el Estado miembro de destino ya está amparado por una autorización de comercialización en el Estado miembro de destino, lo que incluye que los medicamentos compartan origen. Un Estado miembro podrá establecer requisitos adicionales cuyo cumplimiento considere necesario para demostrar que el medicamento autorizado en el Estado miembro de origen y el medicamento autorizado en el Estado miembro de destino pueden considerarse razonablemente el mismo producto.

El Estado miembro de destino no permitirá el comercio paralelo de un medicamento por parte de un distribuidor mayorista del Estado miembro de origen si el Estado miembro de destino considera que hacerlo supondría una elusión del procedimiento de reconocimiento mutuo tal como se establece en el artículo 39.

5. En el caso de los medicamentos amparados por una autorización de comercialización nacional, la notificación a la autoridad competente del Estado miembro de destino a que se refiere el apartado 3 del presente artículo se entenderá sin perjuicio de los procedimientos adicionales establecidos en la legislación nacional de dicho Estado miembro y de las tasas pagaderas a dicha autoridad competente por el examen de la notificación. Un Estado miembro podrá exigir que el medicamento en cuestión se etiquete de conformidad con el artículo 77. El Estado miembro podrá exigir también que la información electrónica del producto se proporcione de conformidad con lo dispuesto en el artículo 66, apartado 3.

6. En el caso de los medicamentos amparados por una autorización de comercialización centralizada, el distribuidor mayorista presentará la misma notificación a que se refiere el apartado 3 a la Agencia, que se encargará de comprobar el cumplimiento de las condiciones establecidas en el Derecho de la Unión sobre medicamentos y en las autorizaciones de comercialización. Por esta comprobación, se deberá abonar una tasa a la Agencia.

Artículo 166

Autorización de la distribución mayorista de medicamentos

1. Cada Estado miembro adoptará todas las medidas adecuadas para garantizar que la distribución mayorista de medicamentos en su territorio esté sujeta a autorización (en lo sucesivo, «autorización de distribución mayorista»). La autorización de distribución mayorista indicará los locales, las categorías de medicamentos y las operaciones de distribución mayorista para los que sea válida.

2. Cuando las personas autorizadas o facultadas para suministrar medicamentos al público puedan asimismo, en virtud de su Derecho nacional, realizar la distribución mayorista de medicamentos, dichas personas estarán sujetas a la autorización establecida en el apartado 1.

3. La autorización de fabricación concedida con arreglo al artículo 148 incluirá una autorización de distribución mayorista de los medicamentos que estén amparados por la autorización de fabricación. Una autorización de distribución mayorista no dará lugar a una exención de las obligaciones establecidas en el artículo 146 de estar en posesión de una autorización de fabricación o de cumplir cualquier condición establecida en ella, incluso cuando las actividades de fabricación o importación sean secundarias a las actividades de distribución mayorista.

4. La autoridad competente del Estado miembro introducirá la información relativa a las autorizaciones de distribución mayorista en la base de datos de la Unión a que se refiere el artículo 191, apartado 15.

5. Cuando conceda una autorización de distribución mayorista, la autoridad competente de un Estado miembro velará por que los controles en relación con las personas autorizadas para ejercer la actividad de distribución mayorista de medicamentos y las inspecciones de sus locales se lleven a cabo con la frecuencia adecuada.

Podrá suspender o revocar la autorización de distribución mayorista si dejan de cumplirse las condiciones establecidas en los artículos 165 y 167 o las obligaciones establecidas en el artículo 169. En tal caso, el Estado miembro informará de ello sin demora indebida a los demás Estados miembros y a la Comisión.

6. Cuando la autoridad competente del Estado miembro considere que no se cumplen las condiciones para la concesión de una autorización de distribución mayorista establecidas en los artículos 165 y 167 ni las obligaciones establecidas en el artículo 169 con respecto a una autorización de distribución mayorista concedida por la autoridad competente de otro Estado miembro, informará de ello sin demora indebida a la Comisión y a la autoridad competente del otro Estado miembro. La autoridad competente del otro Estado miembro adoptará las medidas que considere necesarias e informará a la Comisión y a la autoridad competente del primer Estado miembro de dichas medidas y de sus motivos.

Artículo 167

Solicitud de autorización de distribución mayorista

1. Para obtener una autorización de distribución mayorista, los solicitantes presentarán una solicitud por medios electrónicos a la autoridad competente del Estado miembro. Los Estados miembros podrán permitir hasta el … [siete años a partir de la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva] que las solicitudes se presenten en papel.

2. La solicitud a que se refiere el apartado 1 incluirá los datos siguientes:

   a) confirmación y prueba de que los solicitantes disponen tanto de una dirección permanente en el Estado miembro como de locales, instalaciones y equipos adaptados y suficientes, de forma que queden garantizadas la buena conservación y buena distribución de los medicamentos;

   b) confirmación y prueba de que los solicitantes disponen de personal debidamente formado y, en particular, de una persona responsable, que reúne las cualificaciones y condiciones establecidas por la legislación nacional del Estado miembro;

   c) el compromiso de cumplir las obligaciones que les correspondan en virtud del artículo 169.

Artículo 168

Concesión de una autorización de distribución mayorista

1. La autoridad competente del Estado miembro llevará a cabo una inspección para confirmar la exactitud de los datos incluidos en la solicitud presentada de conformidad con el artículo 167.

   Cuando se confirme la exactitud de los datos de conformidad con el párrafo primero o, en cualquier caso, a más tardar noventa días a partir de la recepción de la solicitud presentada de conformidad con el artículo 167, la autoridad competente del Estado miembro concederá o denegará una autorización de distribución mayorista.

   Como excepción a lo dispuesto en el párrafo segundo, en casos justificados la inspección podrá llevarse a cabo tras la concesión de la autorización de distribución mayorista.

2. La autoridad competente del Estado miembro podrá exigir al solicitante que facilite, por medios electrónicos, cualquier información adicional sobre los datos que sea necesaria para conceder la autorización de distribución mayorista. En tal caso, el plazo establecido en el apartado 1 se suspenderá hasta que se proporcione la información adicional necesaria.

3. Los Estados miembros podrán permitir hasta el … [siete años a partir de la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva] que la información a que se refiere el apartado 2 se presente en papel.

4. La autoridad competente del Estado miembro podrá conceder una autorización de distribución mayorista sujeta a condiciones.

5. La autorización de distribución mayorista será aplicable solo a las actividades de distribución mayorista, las categorías de medicamentos y los locales que se especifiquen en la autorización.

Artículo 169

Obligaciones de los titulares de autorizaciones de distribución mayorista

1. Los Estados miembros velarán por que los titulares de autorizaciones de distribución mayorista estén obligados a:

a) disponer de personal que cumpla los requisitos legales del Estado miembro en lo que respecta a la distribución mayorista;

b) permitir en todo momento a la autoridad competente del Estado miembro el acceso a sus locales, instalaciones y equipos a que se refiere el artículo 167, apartado 2, letra a);

c) adquirir, incluso mediante transacciones financieras, sus suministros de medicamentos únicamente de personas que estén a su vez en posesión de una autorización de distribución mayorista en la Unión o de una autorización de fabricación a que se refiere el artículo 166, apartado 3;

d) suministrar, incluso mediante transacciones financieras, los medicamentos únicamente a personas que sean a su vez titulares de una autorización de distribución mayorista o que estén autorizadas o facultadas para suministrar medicamentos al público;

e) verificar que los medicamentos recibidos no han sido falsificados, mediante el control de los dispositivos de seguridad que figuran en el embalaje exterior, de conformidad con los requisitos establecidos en los actos delegados adoptados en virtud del artículo 70, apartado 2, párrafo segundo;

f) disponer de un plan de emergencia que garantice la aplicación efectiva de cualquier recuperación ordenada por las autoridades competentes de los Estados miembros o por la Comisión, según proceda, o iniciada en cooperación con el fabricante del medicamento o el titular de la autorización de comercialización de dicho medicamento;

g) llevar registros que incluyan al menos la información siguiente relativa a todos los medicamentos recibidos, entregados u objeto de intermediación:

   i) la fecha en que el medicamento se recibió, entregó o fue objeto de intermediación,

   ii) la denominación del medicamento,

   iii) la cantidad del medicamento recibido, suministrado u objeto de intermediación,

   iv) el nombre y la dirección del proveedor del medicamento o del destinatario, según proceda,

   v) el número del lote de fabricación de los medicamentos, por lo menos para los que lleven los dispositivos de seguridad a que se refiere el artículo 70;

h) tener a disposición de las autoridades competentes de los Estados miembros, con fines de supervisión, durante un período de cinco años, los registros contemplados en la letra g);

i) respetar los principios de las prácticas correctas de distribución de medicamentos a que se refiere el artículo 163;

j) mantener un sistema de calidad que establezca responsabilidades, procesos y medidas de gestión del riesgo con respecto a sus actividades;

k) informar inmediatamente a la autoridad competente del Estado miembro y, si procede, al titular de la autorización de comercialización, de los medicamentos que reciben o que se les ofrecen que identifiquen como falsificados o que sospechen que pueden haber sido falsificados;

l) garantizar permanentemente, dentro de los límites de su responsabilidad, un suministro apropiado y continuo de una variedad de medicamentos adecuada para responder a las necesidades de un territorio geográficamente determinado, y entregar el suministro solicitado, en cualquier punto de ese territorio, en un plazo razonable conforme a los requisitos de la legislación nacional;

m) cooperar con los titulares de autorizaciones de comercialización, con las autoridades competentes de los Estados miembros y con la Agencia en lo que respecta a las medidas de seguridad del suministro a que se refiere el capítulo X del Reglamento (UE) 2026/…[+];

n) cooperar con los titulares de autorizaciones de comercialización y con las autoridades competentes de los Estados miembros en lo que respecta al seguimiento y la gestión de la escasez y de la escasez crítica a que se refiere el capítulo X del Reglamento (UE) 2026/…[+].

[+] DO: insértese en el texto el número del Reglamento que figura en el documento ST 7105/26 [2023/0131(COD)].

2. Cuando el medicamento se obtenga de otro distribuidor mayorista, los titulares de autorizaciones de distribución mayorista que obtengan el medicamento deberán verificar el cumplimiento de los principios de las prácticas correctas de distribución por el distribuidor mayorista que realice el suministro. Ello incluirá verificar si el distribuidor mayorista que realiza el suministro cuenta con una autorización de distribución mayorista o con una autorización de fabricación contemplada en el artículo 166, apartado 3.

3. Cuando el medicamento se obtenga de un fabricante o de un importador, los titulares de autorizaciones de distribución mayorista deberán comprobar que el fabricante o el importador son titulares de una autorización de fabricación.

4. Cuando el medicamento se obtenga mediante intermediación, los titulares de autorizaciones de distribución mayorista deberán comprobar que el intermediario cumple los requisitos establecidos en el artículo 174.

5. En lo que respecta a los medicamentos a los que no se aplique en un Estado miembro, en virtud del artículo 59, apartado 5, de la presente Directiva, la protección normativa comercial a que se refiere el artículo 83, apartado 2, de la presente Directiva o la prórroga de la exclusividad comercial a que se refiere el artículo 74, apartado 1, del Reglamento (UE) 2026/…[+], el titular de la autorización de distribución mayorista, así como toda persona o entidad que se dedique a la venta a distancia de medicamentos, se abstendrá de comercializar, en otro Estado miembro en el que sí se aplique la protección normativa comercial a que se refiere el artículo 83, apartado 2, de la presente Directiva y, en su caso, la prórroga de la exclusividad comercial a que se refiere el artículo 74, apartado 1, del Reglamento (UE) 2026/…[+], medicamentos genéricos, biosimilares, híbridos o biohíbridos durante el período de protección normativa comercial o el período de exclusividad comercial.

[+] DO: insértese en el texto el número del Reglamento que figura en el documento ST 7105/26 [2023/0131(COD)].

Cuando tales medicamentos genéricos, biosimilares, híbridos o biohíbridos estén destinados a la exportación a un Estado miembro en el que no se apliquen el período de protección normativa comercial ni el período de exclusividad comercial en virtud del artículo 59, apartado 5, de la presente Directiva, el titular de la autorización de distribución mayorista tendrá a disposición de las autoridades competentes de los Estados miembros, durante un período de tres años, registros específicos al respecto.

Artículo 170

Obligación de suministro de medicamentos

1. En relación con el suministro de medicamentos a farmacéuticos y otras personas autorizadas o facultadas para suministrar medicamentos al público, los Estados miembros no impondrán al titular de una autorización de distribución mayorista concedida por otro Estado miembro ninguna obligación, en particular de servicio público, más estricta que las obligaciones impuestas a las personas a quienes ellos mismos hayan autorizado el ejercicio de actividades similares.

2. Los distribuidores mayoristas de un medicamento introducido en el mercado de un Estado miembro garantizarán, dentro de los límites de sus responsabilidades, suministros apropiados y continuos de ese medicamento a los farmacéuticos y a otras personas autorizadas o facultadas para suministrar medicamentos al público, de modo que las necesidades de los pacientes de dicho Estado miembro estén cubiertas.

3. Por otra parte, las medidas de ejecución del presente artículo deberán estar justificadas por razones de protección de la salud pública y ser proporcionadas al objetivo de dicha protección, de conformidad con el TFUE, en particular en lo referente a la libre circulación de mercancías y a la competencia.

Artículo 171

Documentación que acompaña a los medicamentos suministrados

1. Para cualquier suministro de medicamentos a una persona autorizada o facultada para suministrar medicamentos al público en el Estado miembro de que se trate, el titular de una autorización de distribución mayorista proporcionará un documento, que podrá presentarse en formato electrónico, que permita conocer lo siguiente:

   a) la fecha de suministro;

   b) la denominación y la forma farmacéutica del medicamento;

   c) la cantidad del medicamento suministrado;

   d) el nombre y la dirección del proveedor del medicamento y del destinatario;

   e) el número del lote de fabricación de los medicamentos, por lo menos para los que lleven los dispositivos de seguridad a que se refiere el artículo 70.

2. Los Estados miembros adoptarán todas las medidas adecuadas para garantizar que las personas autorizadas o facultadas para suministrar medicamentos al público proporcionen la información que permita conocer la vía de distribución de cada medicamento.

Artículo 172

Requisitos nacionales aplicables a la distribución mayorista

El presente capítulo se entenderá sin perjuicio de requisitos más estrictos que los Estados miembros exijan para la distribución mayorista de:

a) sustancias estupefacientes o psicotrópicas;

b) medicamentos derivados de la sangre;

c) medicamentos inmunológicos; y

d) radiofármacos.

Artículo 173

Distribución mayorista a terceros países

En el caso de la distribución mayorista de medicamentos a terceros países no serán aplicables el artículo 165 ni el artículo 169, apartado 1, letra d).

Cuando los distribuidores mayoristas suministren medicamentos a personas en terceros países, velarán por que dichos suministros se hagan únicamente a personas que estén autorizadas o facultadas para recibir medicamentos para su distribución mayorista o suministro al público, de conformidad con las disposiciones jurídicas y administrativas aplicables del tercer país en cuestión.

El artículo 171 se aplicará al suministro de medicamentos a las personas de terceros países autorizadas o facultadas para suministrar medicamentos al público.

Artículo 174

Intermediación de medicamentos

1. Las personas que se dediquen a la intermediación de medicamentos velarán por que los medicamentos objeto de intermediación estén amparados por una autorización de comercialización válida concedida con arreglo al Derecho de la Unión.

   Las personas que se dediquen a la intermediación de medicamentos dispondrán de una dirección permanente y de datos de contacto en la Unión, de modo que las autoridades competentes de los Estados miembros puedan garantizar una identificación, localización, comunicación y supervisión precisas de sus actividades.

   Los requisitos establecidos en el artículo 169, apartado 1, letras f) a k), se aplicarán *mutatis mutandis* a la intermediación de medicamentos.

2. Podrán dedicarse a la intermediación de medicamentos únicamente aquellas personas registradas ante la autoridad competente del Estado miembro en el que tengan su dirección permanente a que se refiere el apartado 1, párrafo segundo. Dichas personas comunicarán a la autoridad competente del Estado miembro, por medios electrónicos, como mínimo su nombre y apellidos, razón social y dirección permanente para su registro. Notificarán sin demora indebida a la autoridad competente del Estado miembro, por medios electrónicos, cualquier cambio al respecto.

   Los Estados miembros podrán permitir hasta el … [siete años a partir de la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva] que la información a que se refiere el párrafo primero se presente en papel.

   La autoridad competente del Estado miembro consignará la información a que se refiere el párrafo primero en un registro que estará a disposición del público.

3. Las inspecciones mencionadas en el artículo 191 se realizarán bajo la responsabilidad del Estado miembro en el que esté registrada la persona que se dedique a la intermediación de medicamentos.

Si una persona que se dedica a la intermediación de medicamentos no cumple los requisitos que figuran en el presente artículo, la autoridad competente del Estado miembro podrá decidir su exclusión del registro mencionado en el apartado 2. En ese caso, la autoridad competente del Estado miembro informará de ello a dicha persona.

SECCIÓN 2

VENTA A DISTANCIA AL PÚBLICO

Artículo 175

Requisitos generales aplicables a la venta a distancia

1. Sin perjuicio de la legislación nacional que prohíba la oferta al público de medicamentos sujetos a prescripción médica por venta a distancia mediante servicios de la sociedad de la información, los Estados miembros velarán por que la oferta al público de medicamentos por venta a distancia mediante un servicio tal como se define en la Directiva (UE) 2015/1535 del Parlamento Europeo y del Consejo[54] esté sujeta a las condiciones siguientes:

a) que la persona física o jurídica que ofrezca los medicamentos esté autorizada o facultada para suministrar medicamentos al público, también a distancia, de conformidad con la legislación nacional del Estado miembro en que esté establecida;

[54] Directiva (UE) 2015/1535 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 9 de septiembre de 2015, por la que se establece un procedimiento de información en materia de reglamentaciones técnicas y de reglas relativas a los servicios de la sociedad de la información (DO L 241 de 17.9.2015, p. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2015/1535/oj).

b) que la persona mencionada en la letra a) comunique al Estado miembro en que esté establecida, como mínimo, la información siguiente:

i) nombre y apellidos o razón social y dirección permanente del lugar de actividad desde el que se suministran tales medicamentos,

ii) fecha de comienzo de las actividades de oferta al público de medicamentos por venta a distancia mediante servicios de la sociedad de la información,

iii) dirección del sitio web utilizado para ese fin y toda la información pertinente necesaria para identificar dicho sitio,

iv) si procede, el régimen de prescripción de conformidad con el capítulo IV, de los medicamentos ofrecidos al público por venta a distancia mediante servicios de la sociedad de la información;

c) que los medicamentos cumplan la legislación nacional del Estado miembro de destino de conformidad con el artículo 6, apartado 1;

d) que, sin perjuicio de los requisitos de información establecidos en la Directiva 2000/31/CE del Parlamento Europeo y del Consejo[55], el sitio web que ofrece los medicamentos al público por venta a distancia contenga, como mínimo:

i) los datos de contacto de la autoridad competente del Estado miembro o de la autoridad notificada en virtud de la letra b);

[55] Directiva 2000/31/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 8 de junio de 2000, relativa a determinados aspectos jurídicos de los servicios de la sociedad de la información, en particular el comercio electrónico en el mercado interior (Directiva sobre el Comercio Electrónico) (DO L 178 de 17.7.2000, p. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2000/31/oj).

ii) un enlace de hipertexto al sitio web mencionado en el artículo 177 del Estado miembro de establecimiento;

iii) el logotipo común mencionado en el artículo 176 claramente visible en cada una de las páginas del sitio web relacionadas con la oferta al público de medicamentos por venta a distancia.

Cuando proceda, se actualizará la información mencionada en el párrafo primero, letra b).

El logotipo común mencionado en el párrafo primero, letra d), inciso iii), deberá contener un enlace de hipertexto a la mención de la persona en la lista a que se refiere el artículo 177, apartado 1, letra c).

2. Cuando esté justificado por motivos de protección de la salud pública, los Estados miembros podrán imponer condiciones al despacho al por menor en su territorio de medicamentos ofrecidos al público por venta a distancia mediante servicios de la sociedad de la información.

3. Sin perjuicio de lo dispuesto en la Directiva 2000/31/CE y de los requisitos establecidos en la presente sección, los Estados miembros adoptarán las medidas necesarias para velar por que las personas no contempladas en el apartado 1 que ofrezcan al público medicamentos por venta a distancia mediante servicios de la sociedad de la información y que operen en su territorio estén sujetas a sanciones eficaces, proporcionadas y disuasorias.

Artículo 176

Requisitos aplicables al logotipo común

1. Se creará un logotipo común que sea reconocible en toda la Unión y que permita también distinguir al Estado miembro en el que esté establecida la persona que ofrece medicamentos al público por venta a distancia. Dicho logotipo se mostrará claramente en los sitios web que ofrecen medicamentos al público por venta a distancia de conformidad con el artículo 175, apartado 1, letra d).

2. Con vistas a armonizar el funcionamiento del logotipo común, la Comisión adoptará actos de ejecución con respecto a los elementos siguientes:

   a) los requisitos técnicos, electrónicos y criptográficos a efectos de la verificación de la autenticidad del logotipo común;

   b) el diseño del logotipo común.

   Dichos actos de ejecución se modificarán, de ser necesario, para tener en cuenta los avances científicos y técnicos. Dichos actos de ejecución se adoptarán de conformidad con el procedimiento de examen a que se refiere el artículo 217, apartado 2.

Artículo 177

Información sobre la venta a distancia al público

1. Cada Estado miembro creará un sitio web en el que figure, como mínimo, lo siguiente:

   a) información sobre la legislación nacional aplicable a la oferta al público de medicamentos por venta a distancia mediante servicios de la sociedad de la información, incluida información sobre el hecho de que pueda haber diferencias entre los Estados miembros en materia de clasificación de los medicamentos y las condiciones para suministrarlos;

   b) información sobre el propósito del logotipo común;

   c) la lista de las personas que ofrecen al público medicamentos por venta a distancia en dicho Estado miembro mediante servicios de la sociedad de la información de conformidad con el artículo 175, así como las direcciones de sus sitios web;

   d) información de carácter general sobre los riesgos ligados a los medicamentos suministrados ilegalmente mediante servicios de la sociedad de la información.

   El sitio web a que se refiere el párrafo primero incluirá un enlace de hipertexto al sitio web mencionado en el apartado 2.

2. La Agencia creará un sitio web que proporcione la información mencionada en el apartado 1, párrafo primero, letras b) y d), información sobre el Derecho de la Unión aplicable a los medicamentos falsificados y enlaces de hipertexto a los sitios web de los Estados miembros a que se refiere el apartado 1. El sitio web de la Agencia mencionará expresamente que los sitios web de los Estados miembros contienen información sobre las personas autorizadas o facultadas para suministrar medicamentos por venta a distancia en el Estado miembro de que se trate.

3. La Comisión, en cooperación con las autoridades competentes de los Estados miembros o la Agencia, según proceda, organizará o fomentará campañas de información destinadas al público en general sobre los peligros de los medicamentos falsificados. Estas campañas concienciarán a los consumidores sobre los riesgos relacionados con los medicamentos suministrados de forma ilegal para la venta a distancia, así como sobre el funcionamiento del logotipo común y de los sitios web a que se refieren los apartados 1 y 2.

Capítulo XIII
Publicidad

Artículo 178

Definición de la publicidad de medicamentos

1. A efectos del presente capítulo, la «publicidad de medicamentos» incluirá toda forma de actividad informativa o de incitación diseñada para promover la prescripción, el suministro, la venta o el consumo de medicamentos.

   Incluirá, en particular:

   a) la publicidad de medicamentos destinada al público en general;

   b) la publicidad de medicamentos destinada a personas facultadas para prescribirlos, administrarlos o suministrarlos, a las que en el presente capítulo se denomina «profesionales sanitarios»;

   c) la visita de visitadores médicos a profesionales sanitarios;

   d) el suministro de muestras gratuitas de medicamentos;

   e) la incitación a prescribir o a suministrar medicamentos mediante la concesión, oferta o promesa de ventajas, ya sean pecuniarias o en especie;

f) el patrocinio de reuniones promocionales a las que asistan profesionales sanitarios;

g) el patrocinio de eventos científicos a los que asistan profesionales sanitarios o cualquier forma de contribución financiera a estos eventos, incluidos los pagos a la entidad organizadora y el pago de los gastos de desplazamiento, estancia y manutención de los participantes con motivo de dichos eventos;

h) la publicidad relacionada con los medicamentos que no se refiera a medicamentos específicos.

2. El presente capítulo no se aplicará:

a) al etiquetado y los prospectos, que están sujetos al capítulo VI;

b) a la correspondencia, acompañada o no de cualquier documento no publicitario, necesaria para responder a una pregunta concreta sobre un medicamento en particular, siempre que no promueva la prescripción o el consumo del medicamento;

c) a los anuncios informativos fácticos y los documentos de referencia relativos, por ejemplo, al cambio de envase, a las advertencias relativas a reacciones adversas en el marco de las precauciones generales relativas a los medicamentos, a los catálogos de ventas y a las listas de precios, siempre que no figure ninguna afirmación sobre el medicamento;

d) a la información relativa a la salud humana o a enfermedades de las personas, siempre que no se haga referencia alguna, ni siquiera indirecta, a un medicamento.

Artículo 179

Disposiciones generales relativas a la publicidad de medicamentos

1. Los Estados miembros prohibirán toda publicidad de un medicamento para el que no se haya concedido una autorización de comercialización.

2. Todos los elementos de la publicidad de un medicamento deberán corresponderse con los datos que figuren en el resumen de las características del producto.

3. La publicidad referente a un medicamento deberá:

   a) favorecer su utilización racional, presentándolo de forma objetiva y sin exagerar sus propiedades;

   b) ser exacta y verificable, y no ser engañosa;

   c) no inducir a un consumo excesivo ni abusivo del medicamento.

4. Queda prohibida toda forma de publicidad que tenga por objeto destacar aspectos negativos de otro medicamento. También queda prohibida la publicidad que sugiera que un medicamento es más seguro o más eficaz que otro medicamento, a menos que los resúmenes de las características de los productos respalden objetivamente la comparación en términos de calidad, seguridad o eficacia.

Artículo 180

Restricciones a la publicidad de medicamentos

1. Los Estados miembros prohibirán la publicidad destinada al público en general de medicamentos:

   a) que estén sujetos a prescripción médica con arreglo al capítulo IV;

   b) que contengan sustancias clasificadas como psicotrópicas o estupefacientes en el sentido de los convenios internacionales.

2. Podrán ser objeto de publicidad destinada al público en general los medicamentos que, por su composición y objetivo, estén destinados y concebidos para su utilización sin la intervención de un profesional sanitario que realice el diagnóstico, la prescripción o el seguimiento del tratamiento, en caso necesario tras consultar al farmacéutico.

3. Los Estados miembros podrán prohibir en su territorio:

   a) la publicidad de medicamentos reembolsables destinada al público en general;

   b) la publicidad relacionada con los medicamentos que no se refiera a un medicamento específico.

4. La prohibición establecida en el apartado 1 no será aplicable a las campañas de promoción de la vacunación cuando quienes las realicen o aprueben sean los Estados miembros.

5. La prohibición establecida en el apartado 1 se aplicará sin perjuicio de lo dispuesto en el artículo 21 de la Directiva 2010/13/UE.

6. Los Estados miembros prohibirán la distribución directa de medicamentos al público cuando esta se realice con fines de promoción por parte de la industria.

7. Los Estados miembros podrán suspender la publicidad de un medicamento en caso de escasez o de riesgo de escasez de dicho medicamento. Tal suspensión se levantará tan pronto como cese la escasez o el riesgo de escasez.

8. Los Estados miembros podrán aplicar medidas más estrictas con respecto a la publicidad de medicamentos destinada a profesionales sanitarios facultados para administrar medicamentos.

Artículo 181

Publicidad destinada al público en general

1. Sin perjuicio de lo dispuesto en el artículo 180, cualquier tipo de publicidad de un medicamento que vaya destinada al público en general deberá:

   a) realizarse de manera tal que resulte evidente el carácter publicitario del mensaje y quede claramente especificado que el producto es un medicamento, así como

   b) incluir, como mínimo, la información siguiente:

      i) la denominación del medicamento en cuestión, así como la denominación común cuando el medicamento contenga una única sustancia activa;

ii) la información necesaria para utilizar y eliminar correctamente el medicamento;

iii) una invitación expresa y claramente visible a leer detenidamente las instrucciones que figuren en el prospecto o en el embalaje exterior, según el caso, y a consultar a un médico o a un farmacéutico para más información.

2. No obstante lo dispuesto en el apartado 1, los Estados miembros podrán permitir que la publicidad de un medicamento destinada al público en general incluya solamente la denominación del medicamento, o su sustancia activa, o la marca del medicamento, cuando su único objetivo sea de recordatorio.

Artículo 182

Restricciones a la publicidad destinada al público en general

1. La publicidad de un medicamento destinada al público en general no podrá incluir ningún elemento que:

a) atribuya a la consulta médica o a la intervención quirúrgica un carácter superfluo, especialmente ofreciendo un diagnóstico o aconsejando un tratamiento por cualquier vía de comunicación;

b) sugiera que el efecto del medicamento está garantizado, que carece de reacciones adversas o que es superior o igual al de otro tratamiento u otro medicamento;

c) sugiera que la salud del usuario puede mejorar tomando el medicamento;

d) sugiera que la salud del usuario puede verse afectada en caso de no tomar el medicamento;

e) se dirija, exclusiva o principalmente, a niños;

f) se refiera directa o indirectamente a una recomendación que hayan formulado científicos, profesionales sanitarios, centros sanitarios o personas que, aunque no sean científicos ni profesionales sanitarios, puedan, debido a su notoriedad o a su actividad profesional, incitar al consumo de medicamentos;

g) equipare el medicamento a un producto alimenticio, a un producto cosmético o a cualquier otro producto de consumo;

h) sugiera que la seguridad o la eficacia del medicamento se debe a que es de origen natural;

i) pueda inducir, mediante una descripción o representación detallada de la anamnesis, a un falso autodiagnóstico;

j) se refiera de forma abusiva, alarmante o engañosa a testimonios de curación;

k) utilice de forma abusiva, alarmante o engañosa representaciones visuales de las alteraciones del cuerpo humano producidas por enfermedades o lesiones, o de la acción de un medicamento en el cuerpo humano o en partes de este.

2. La prohibición establecida en el apartado 1, letra d), del presente artículo no se aplicará a las campañas de promoción de la vacunación a que se refiere el artículo 180, apartado 4.

Artículo 183

Publicidad destinada a profesionales sanitarios

1. La publicidad de un medicamento destinada a profesionales sanitarios deberá incluir los dos elementos siguientes:

   a) la información esencial compatible con el resumen de las características del producto;

   b) el régimen de prescripción del medicamento.

   Los Estados miembros podrán exigir además que la publicidad incluya el precio de venta o una tarifa indicativa de las distintas presentaciones y las condiciones de reembolso.

2. No obstante lo dispuesto en el apartado 1, los Estados miembros podrán permitir que la publicidad de un medicamento destinada a profesionales sanitarios incluya solamente la denominación del medicamento, o su denominación común internacional, siempre que exista, o la marca del medicamento, cuando su único objetivo sea el de recordatorio.

Artículo 184

Documentación justificativa de la publicidad destinada a profesionales sanitarios

1. Toda documentación relativa a un medicamento que se comunique en el marco de su promoción ante las personas facultadas para prescribirlo, administrarlo o suministrarlo deberá incluir al menos los datos contemplados en el artículo 183, apartado 1, y precisar la fecha en la que dicha documentación se haya elaborado o revisado por última vez.

2. Toda información contenida en la documentación contemplada en el apartado 1 deberá ser exacta, actual, comprobable y lo suficientemente completa como para permitir que el destinatario se haga una idea propia del valor terapéutico del medicamento.

3. Las citas, cuadros y otras ilustraciones que se extraigan de revistas médicas o de obras científicas y que se utilicen en la documentación contemplada en el apartado 1 deberán reproducirse fielmente, precisando con exactitud su fuente.

Artículo 185

Obligaciones relacionadas con los visitadores médicos

1. Los visitadores médicos deberán ser formados de manera adecuada por su empleador y poseer conocimientos científicos suficientes para dar indicaciones precisas y lo más completas posible sobre los medicamentos que promocionen. La información facilitada por los visitadores médicos deberá concordar con lo dispuesto en el artículo 179.

2. En cada visita, los visitadores médicos deberán proporcionar a la persona visitada o tener a su disposición, para cada medicamento que presenten, el resumen de las características del producto, junto con, si lo permite la legislación del Estado miembro, la información sobre el precio y las condiciones de reembolso a que se refiere el artículo 183, apartado 1, párrafo segundo.

3. Los visitadores médicos deberán notificar al servicio científico a que se refiere el artículo 190, apartado 1, toda información relativa a la utilización de los medicamentos de cuya promoción se ocupen, indicando especialmente las reacciones adversas que las personas visitadas les comuniquen.

Artículo 186

Promoción de medicamentos

1. Queda prohibido otorgar, ofrecer o prometer a los profesionales sanitarios, en el marco de la promoción de medicamentos ante dichas personas, primas, ventajas pecuniarias o ventajas en especie.

2. El apartado 1 no supondrá un obstáculo para la hospitalidad ofrecida en el marco de los eventos promocionales. Dicha hospitalidad deberá limitarse estrictamente al objetivo principal del evento y no podrá extenderse a personas que no sean profesionales sanitarios.

3. Los profesionales sanitarios no podrán solicitar o aceptar ninguno de los incentivos prohibidos en virtud del apartado 1 o contrarios a lo dispuesto en el apartado 2.

4. Las medidas o las prácticas comerciales existentes en los Estados miembros en materia de precios, de márgenes y de descuentos no se verán afectadas por los apartados 1, 2 y 3.

Artículo 187

Hospitalidad ofrecida en eventos científicos

Lo dispuesto en el artículo 186, apartado 1, no supondrá un obstáculo para la hospitalidad ofrecida, directa o indirectamente, en el marco de eventos de carácter exclusivamente profesional y científico. Dicha hospitalidad se limitará estrictamente al objetivo científico principal del evento y no tendrá un coste elevado. La hospitalidad no podrá extenderse a personas que no sean profesionales sanitarios.

Artículo 188

Suministro de muestras gratuitas de medicamentos

1. En casos excepcionales, podrán ofrecerse muestras gratuitas de medicamentos exclusivamente a las personas facultadas para prescribirlos, y se hará en las condiciones siguientes:

   a) un número limitado de muestras para cada medicamento por año y persona facultada para la prescripción;

   b) todo suministro de muestras deberá responder a una petición formulada por escrito, fechada y firmada, que proceda de personas facultadas para prescribir o suministrar medicamentos;

   c) las personas que suministren muestras deberán mantener un sistema adecuado de control y de responsabilidad;

   d) las muestras no deberán ser más grandes que la presentación más pequeña del medicamento comercializado;

   e) cada muestra deberá llevar la mención «Muestra médica gratuita. Prohibida su venta», o cualquier otra indicación de significado análogo;

f) cada muestra deberá ir acompañada de un ejemplar del resumen de las características del producto;

g) no podrán suministrarse muestras de medicamentos que contengan sustancias clasificadas como psicotrópicas o estupefacientes en el sentido de los convenios internacionales o como antibióticas.

2. Los Estados miembros podrán decidir que, con carácter excepcional, también puedan suministrarse muestras gratuitas de medicamentos no sujetos a prescripción médica a las personas facultadas para suministrarlos, en las condiciones establecidas en el apartado 1.

3. Los Estados miembros podrán imponer mayores restricciones a la distribución de muestras gratuitas de determinados medicamentos.

Artículo 189

Ejecución de las disposiciones en materia de publicidad por parte de los Estados miembros

1. Los Estados miembros velarán por la existencia de métodos adecuados y eficaces que permitan controlar la publicidad de los medicamentos. Estos métodos, que podrán basarse en un sistema de control previo, deberán incluir en cualquier caso disposiciones legales con arreglo a las cuales las personas u organizaciones que en virtud del Derecho nacional se considere que tienen un interés legítimo en la prohibición de una publicidad incompatible con el presente capítulo puedan ejercitar una acción judicial contra esa publicidad, o someter dicha publicidad al examen de la autoridad competente del Estado miembro para decidir sobre las reclamaciones o para iniciar el correspondiente procedimiento judicial.

2. En el marco de las disposiciones legales a que se refiere el apartado 1, los Estados miembros conferirán a los órganos jurisdiccionales o a las autoridades competentes de los Estados miembros competencias que los faculten, en el caso de que estimen que tales medidas son necesarias, habida cuenta de todos los intereses en juego y, en particular, del interés público:

a) a ordenar el cese de toda publicidad engañosa o a iniciar el procedimiento judicial que corresponda para que se ordene el cese de dicha publicidad, o

b) cuando la publicidad engañosa no haya sido todavía dada a conocer al público, pero su difusión sea inminente, a prohibir tal publicidad o a iniciar el procedimiento judicial que corresponda para que se ordene la prohibición de tal publicidad.

Los Estados miembros conferirán a los órganos jurisdiccionales o a las autoridades competentes de los Estados miembros las competencias a que se refiere el párrafo primero, letras a) y b), incluso en ausencia de prueba de una pérdida o de un perjuicio real, o de una intención o negligencia por parte del anunciante.

3. Los Estados miembros dispondrán además que las medidas a que se refiere el apartado 2 puedan ser adoptadas en el marco de un procedimiento acelerado, bien con efecto provisional, bien con efecto definitivo.

Corresponderá a cada Estado miembro determinar cuál de las dos opciones establecidas en el párrafo segundo sea la que se elija.

4. Los Estados miembros podrán conferir a los órganos jurisdiccionales o a las autoridades competentes de los Estados miembros competencias que los faculten, con vistas a eliminar los efectos persistentes de una publicidad engañosa cuyo cese haya sido ordenado por una decisión definitiva:

   a) a exigir la publicación total o parcial de dicha decisión en la forma que juzguen adecuada;

   b) a exigir, además, la publicación de un comunicado rectificativo.

5. En ausencia de normas nacionales que regulen la divulgación de las transferencias de valor, los Estados miembros establecerán y mantendrán, en el portal web nacional sobre medicamentos a que se refiere el artículo 105, una lista de acceso público en la que se recopilen enlaces a las plataformas de divulgación de las asociaciones empresariales o de los titulares de autorizaciones de comercialización en las que se declaren las transferencias de valor relacionadas con las actividades publicitarias a que se refieren los artículos 185 a 188, según sea el caso. Los titulares de autorizaciones de comercialización proporcionarán los enlaces web necesarios y serán responsables de garantizar la exactitud y la publicación en tiempo oportuno de la información divulgada.

6. Los apartados 1 a 4 no excluirán el control voluntario de la publicidad de medicamentos por parte de organismos de autorregulación y el recurso a tales organismos, si ante ellos pueden seguirse procedimientos además de los procedimientos judiciales o administrativos contemplados en el apartado 1.

Artículo 190

Ejecución de las disposiciones en materia de publicidad por los titulares de autorizaciones de comercialización

1. Los titulares de autorizaciones de comercialización deberán crear, dentro de su organización, un servicio científico encargado de la información relativa a los medicamentos que introduzcan en el mercado.

2. El titular de la autorización de comercialización:

   a) mantendrá a disposición de las autoridades competentes de los Estados miembros o de los órganos encargados del control de la publicidad de medicamentos, o les comunicará, un ejemplar de toda publicidad emitida por su empresa o entidades sin ánimo de lucro, junto con una ficha en la que se indiquen los destinatarios, el modo de difusión y la fecha de la primera difusión;

   b) se asegurará de que la publicidad de medicamentos que realice su empresa o entidades sin ánimo de lucro sea conforme con los requisitos del presente capítulo;

   c) verificará que los visitadores médicos empleados por su empresa o entidades sin ánimo de lucro hayan recibido la formación adecuada y respeten las obligaciones que les incumben en virtud del artículo 185, apartados 2 y 3;

   d) proporcionará a las autoridades competentes de los Estados miembros o a los órganos encargados del control de la publicidad de medicamentos la información y la ayuda que estos requieran en el ejercicio de sus competencias;

e) se asegurará de que las decisiones adoptadas por las autoridades competentes de los Estados miembros o los órganos encargados del control de la publicidad de medicamentos se respeten inmediata e íntegramente.

3. Los Estados miembros no prohibirán la copromoción de un mismo medicamento por parte de los titulares de autorizaciones de comercialización y de una o varias empresas designadas por ellos.

Capítulo XIV
Supervisión y controles

SECCIÓN 1
SUPERVISIÓN

Artículo 191
Sistema de supervisión e inspecciones

1. La autoridad competente del Estado miembro de que se trate garantizará, en cooperación con la Agencia y, cuando proceda, con otros Estados miembros, el cumplimiento de la presente Directiva, incluidos los principios de las prácticas correctas de fabricación y de las prácticas correctas de distribución a que se refieren los artículos 163 y 164.

A efectos del párrafo primero, la autoridad competente del Estado miembro dispondrá de un sistema de supervisión que incluirá las medidas siguientes:

a) inspecciones *in situ* con o sin previo aviso, según proceda;

b) inspecciones a distancia, cuando esté justificado;

c) medidas de control del cumplimiento;

d) el seguimiento efectivo de las medidas a que se refieren las letras a), b) y c).

2. La autoridad competente del Estado miembro y la Agencia intercambiarán información sobre las inspecciones a que se refiere el apartado 1, párrafo segundo, letras a) y b), programadas o que se hayan realizado, y cooperarán en su coordinación.

3. La autoridad competente del Estado miembro velará por que los representantes oficiales de la autoridad competente del Estado miembro de que se trate apliquen las medidas a que se refiere el apartado 1, párrafo segundo, con una frecuencia adecuada que se determine según un enfoque basado en el riesgo, en los locales o con respecto a las actividades de:

a) los fabricantes de medicamentos situados en la Unión o en terceros países, también, en su caso, en las plantas centrales o descentralizadas, y los distribuidores mayoristas de medicamentos situados en la Unión;

b) los fabricantes de sustancias activas situados en la Unión o en terceros países y los importadores y distribuidores de sustancias activas situados en la Unión.

4. Para aplicar el enfoque basado en el riesgo a que se refiere el apartado 3, la autoridad competente del Estado miembro podrá:

a) basarse en informes de inspección de autoridades reguladoras de confianza no pertenecientes a la Unión;

b) tener en cuenta si el fabricante de la sustancia activa está situado en un tercer país incluido en la lista contemplada en el artículo 162, apartado 2.

5. Cuando la autoridad competente del Estado miembro lo considere necesario, por ejemplo, cuando existan motivos para sospechar el incumplimiento de la presente Directiva, incluidos los principios de las prácticas correctas de fabricación y de las prácticas correctas de distribución a que se refieren los artículos 163 y 164, podrá hacer que sus representantes oficiales tomen las medidas a que se refiere el apartado 1, párrafo segundo, del presente artículo en los locales o con respecto a las actividades de:

a) los solicitantes de una autorización de fabricación o una autorización de distribución mayorista de medicamentos;

b) los solicitantes de un registro de fabricación, importación y distribución de sustancias activas;

c) las plantas descentralizadas objeto de una solicitud de registro y las plantas descentralizadas registradas;

d) los titulares de autorizaciones de comercialización;

e) sin perjuicio de lo dispuesto en el apartado 3, los fabricantes y distribuidores mayoristas de medicamentos, los fabricantes y distribuidores de sustancias activas situados en la Unión o en terceros países y los importadores de medicamentos o sustancias activas situados en la Unión;

f) los fabricantes de excipientes, excipientes funcionales, materiales de partida o productos intermedios situados en el territorio del Estado miembro de que se trate o en un tercer país;

g) los importadores de excipientes, excipientes funcionales, materiales de partida o productos intermedios situados en el territorio del Estado miembro de que se trate;

h) las personas que se dediquen a la intermediación de medicamentos situadas en el territorio del Estado miembro de que se trate;

i) terceros contratados por el titular de la autorización o un solicitante de la autorización de comercialización para desempeñar algunas de sus tareas o la preparación de pruebas o datos presentados de conformidad con el anexo II.

6. Las medidas a que se refiere el apartado 1, párrafo segundo, también podrán tomarse a petición de una autoridad competente de un Estado miembro, de la Comisión o de la Agencia en la Unión o en terceros países o, en su caso, solicitando la realización de ensayos con muestras a un laboratorio oficial de control de medicamentos o a un laboratorio que un Estado miembro haya designado a tal efecto.

7. Cada Estado miembro velará por que los representantes oficiales de sus autoridades competentes estén facultados y obligados a llevar a cabo una o varias de las actividades siguientes:

a) inspeccionar los establecimientos de fabricación o comerciales de los fabricantes de medicamentos, sustancias activas o excipientes, así como los laboratorios contratados por el titular de la autorización de fabricación para efectuar verificaciones y controles en virtud del artículo 9;

b) examinar todos los documentos y registros para verificar el cumplimiento de la presente Directiva y recabar pruebas, como copias de documentos, fotografías o vídeos;

c) tomar muestras durante una inspección o pedir muestras en el marco de las medidas mencionadas en el apartado 1, párrafo segundo, incluidos los materiales o reactivos esenciales de ensayo necesarios con vistas a la realización de ensayos independientes por parte de un laboratorio oficial de control de medicamentos o de un laboratorio que un Estado miembro haya designado a tal efecto;

d) inspeccionar los locales, archivos, documentos y el archivo maestro del sistema de farmacovigilancia del titular de la autorización de comercialización o de cualquier empresa contratada por dicho titular para realizar las actividades descritas en el capítulo IX.

8. Las inspecciones a que se refiere el apartado 1, párrafo segundo, letras a) y b), del presente artículo se llevarán a cabo de conformidad con los principios a que se refiere el artículo 193.

9. Después de cada inspección realizada de conformidad con los apartados 3 y 5 del presente artículo, la autoridad competente del Estado miembro de que se trate emitirá un informe sobre la observancia por las actividades inspeccionadas de los principios de las prácticas correctas de fabricación y de las prácticas correctas de distribución a que se refieren los artículos 163 y 164, según proceda.

10. La autoridad competente del Estado miembro cuyos representantes oficiales hayan llevado a cabo inspecciones de conformidad con los apartados 3 y 5 compartirá su informe preliminar con la entidad inspeccionada.

11. Antes de adoptar el informe, la autoridad competente del Estado miembro ofrecerá a la entidad inspeccionada la oportunidad de formular observaciones.

12. Sin perjuicio de los posibles acuerdos que la Unión y un tercer país puedan haber celebrado, un Estado miembro, la Comisión o la Agencia podrán exigir a un fabricante de un medicamento o de una sustancia activa establecido en un tercer país que se someta a una inspección tal como dispone el presente artículo.

13. En el plazo de noventa días a partir de la realización de una inspección de conformidad con los apartados 3 y 5 del presente artículo, la autoridad competente del Estado miembro de que se trate expedirá a la entidad inspeccionada un certificado de conformidad con las prácticas correctas de fabricación o las prácticas correctas de distribución si el resultado de la inspección demuestra que la entidad inspeccionada respeta los principios de las prácticas correctas de fabricación o de las prácticas correctas de distribución a que se refieren los artículos 163 y 164.

14. Si el resultado de la inspección realizada de conformidad con los apartados 3 y 5 del presente artículo muestra que la entidad inspeccionada no respeta los principios de las prácticas correctas de fabricación o de las prácticas correctas de distribución a que se refieren los artículos 163 y 164, la autoridad competente del Estado miembro de que se trate emitirá una declaración de no conformidad y revocará total o parcialmente, según corresponda, el certificado de conformidad con las prácticas correctas de fabricación o las prácticas correctas de distribución.

15. La autoridad competente del Estado miembro consignará los certificados de conformidad con las prácticas correctas de fabricación o las prácticas correctas de distribución en la base de datos pertinente de la Unión administrada por la Agencia en nombre de la Unión. La autoridad competente del Estado miembro consignará también en dicha base de datos información relativa al registro de las plantas descentralizadas que lleven a cabo actividades de fabricación descentralizadas y de los importadores, fabricantes y distribuidores de sustancias activas en virtud del artículo 152, apartado 5, letras b) y c), y apartados 9 y 13, y el artículo 160, apartados 7 y 8, respectivamente.

16. Si como resultado de la inspección realizada de conformidad con los apartados 3 y 5 del presente artículo se llega a la conclusión de que la entidad inspeccionada no respeta los requisitos legales o los principios de las prácticas correctas de fabricación o de las prácticas correctas de distribución establecidos en los artículos 163 y 164, esta información se consignará en la base de datos de la Unión a que se refiere el apartado 15 del presente artículo, según proceda.

17. Si el resultado de la actividad realizada de conformidad con el apartado 7, letra d), es que el titular de la autorización de comercialización no ha respetado el sistema de farmacovigilancia descrito en el archivo maestro del sistema de farmacovigilancia ni lo dispuesto en el capítulo IX, la autoridad competente del Estado miembro en cuestión señalará las deficiencias al titular de la autorización de comercialización y le ofrecerá la oportunidad de formular observaciones.

En tales casos, el Estado miembro afectado deberá informar de ello a los demás Estados miembros, a la Agencia y a la Comisión.

Cuando proceda, el Estado miembro afectado tomará las medidas necesarias para garantizar que el titular de la autorización de comercialización esté sujeto a sanciones eficaces, proporcionadas y disuasorias tal como se establece en el artículo 209.

Artículo 192

Cooperación en materia de inspecciones

1. A petición de una o varias autoridades competentes de los Estados miembros, las inspecciones a que se refiere el artículo 191, apartados 3 y 5, de la presente Directiva podrán ser realizadas por representantes oficiales de más de un Estado miembro, junto con los inspectores de la Agencia si así lo solicitan específicamente dichas autoridades competentes de los Estados miembros de conformidad con el artículo 54, apartado 1, del Reglamento (UE) 2026/…[+] (en lo sucesivo, «inspección conjunta»).

[+] DO: insértese en el texto el número del Reglamento que figura en el documento ST 7105/26 [2023/0131(COD)].

La autoridad competente del Estado miembro que reciba una solicitud de inspección conjunta hará todos los esfuerzos razonables, teniendo en cuenta sus recursos disponibles, por aceptarla, y coordinará y apoyará dicha inspección conjunta, cuando:

a) se demuestre, o haya motivos razonables para sospechar, que las actividades realizadas en el territorio del Estado miembro que recibe la solicitud suponen un riesgo para la seguridad y la calidad del medicamento en el Estado miembro de la autoridad competente que solicita la inspección conjunta y las autoridades competentes de los Estados miembros afectados coincidan en que es necesaria una inspección;

b) la autoridad competente del Estado miembro que solicita la inspección conjunta requiera conocimientos técnicos especializados disponibles en el Estado miembro que recibe la solicitud;

c) la autoridad competente del Estado miembro que recibe la solicitud convenga en que existen otros motivos razonables, como la formación de inspectores o el intercambio de buenas prácticas, para llevar a cabo una inspección conjunta.

2. Antes de la inspección conjunta, las autoridades competentes de los Estados miembros que participen en ella, y la Agencia, según proceda, celebrarán un acuerdo que especifique, como mínimo, lo siguiente:

a) el alcance y el objetivo de la inspección conjunta;

b) las funciones de los inspectores participantes durante y después de la inspección, incluida la designación de una autoridad que la dirija;

c) las competencias y responsabilidades de cada una de las autoridades competentes.

Cuando la inspección conjunta se lleve a cabo en el territorio de uno de los Estados miembros, la autoridad competente de dicho Estado miembro dirigirá la inspección conjunta, a menos que los Estados miembros acuerden algo diferente.

3. Las autoridades competentes de los Estados miembros que participen en la inspección conjunta, y la Agencia, según proceda, se comprometerán en dicho acuerdo a aceptar conjuntamente los resultados de la inspección.

4. Cuando la inspección conjunta se lleve a cabo en uno de los Estados miembros, la autoridad competente de dicho Estado miembro velará por que esta se lleve a cabo de conformidad con la legislación nacional del Estado miembro en el que tenga lugar la inspección conjunta.

5. Los Estados miembros podrán establecer programas de inspección conjunta para facilitar inspecciones conjuntas rutinarias. Los Estados miembros podrán gestionar dichos programas en virtud de un acuerdo tal como se contempla en los apartados 2 y 3.

6. La autoridad competente de un Estado miembro podrá solicitar a la autoridad competente de otro Estado miembro que asuma la responsabilidad de realizar una de sus inspecciones a que se refiere el artículo 191, apartados 3 y 5.

7. La autoridad competente que haya recibido la solicitud comunicará a la autoridad competente requirente, en un plazo de diez días a partir de la recepción de la solicitud en virtud del apartado 6, si acepta la solicitud de realizar la inspección. Si la acepta, será la autoridad competente responsable de realizar la inspección con arreglo a la presente sección.

8. A efectos del apartado 6, y de aceptarse la solicitud, la autoridad competente requirente presentará en tiempo oportuno a la autoridad competente del Estado miembro que la haya aceptado la información pertinente necesaria para realizar la inspección

Artículo 193

Principios aplicables a la supervisión y las inspecciones

1. La Comisión adoptará actos delegados de conformidad con el artículo 218 para completar la presente Directiva estableciendo los principios aplicables a:

a) el sistema de supervisión a que se refiere el artículo 191, apartado 1;

b) las inspecciones conjuntas a que se refiere el artículo 192, apartado 1;

c) el intercambio de información y la cooperación en la coordinación de las inspecciones en el sistema de supervisión entre los Estados miembros y la Agencia a que se refiere el artículo 191, apartado 2;

d) las autoridades reguladoras de confianza no pertenecientes a la Unión a que se refiere el artículo 191, apartado 4, letra a), y

e) el intercambio de información y la cooperación en materia de fabricación descentralizada entre las autoridades competentes de los Estados miembros que supervisen la planta central y las plantas descentralizadas y la autoridad competente del Estado miembro que supervise la autorización de comercialización o la Agencia, según proceda, a que se refiere el artículo 152, apartado 11.

2. Los Estados miembros establecerán, en cooperación con la Agencia, la forma y el contenido de la autorización de fabricación mencionada en el artículo 146, apartado 1, la autorización de distribución mayorista mencionada en el artículo 166, apartado 1, el informe mencionado en el artículo 191, apartado 9, el certificado de conformidad con las prácticas correctas de fabricación y el certificado de conformidad con las prácticas correctas de distribución mencionados en el artículo 191, apartado 13, y la declaración de no conformidad mencionada en el artículo 191, apartado 14.

SECCIÓN 2

CONTROLES

Artículo 194

Controles de los medicamentos

Los Estados miembros adoptarán todas las medidas adecuadas para garantizar que el titular de la autorización de comercialización y, en su caso, el titular de la autorización de fabricación de un medicamento aporten pruebas de los controles del medicamento o de los ingredientes que se hayan realizado con arreglo a los métodos establecidos en el anexo II y de los controles que se hayan realizado en una fase intermedia del proceso de fabricación.

Artículo 195

Presentación de actas de control de medicamentos inmunológicos y de medicamentos derivados de sangre o plasma humanos

A efectos de la aplicación del artículo 194, los Estados miembros podrán exigir a los fabricantes de medicamentos inmunológicos y de medicamentos derivados de sangre o plasma humanos que presenten a una autoridad competente de los Estados miembros copias de todas las actas de control firmadas por la persona cualificada con arreglo al artículo 157.

Artículo 196

Control de lotes de medicamentos específicos por parte de los Estados miembros

1. Cuando lo considere necesario en interés de la salud pública, un Estado miembro podrá exigir que el titular de la autorización de comercialización de los medicamentos que se enumeran a continuación presente muestras de cada lote del medicamento y, en caso necesario, del medicamento a granel, antes de sacarlo al mercado, para su examen por un laboratorio oficial de control de medicamentos o un laboratorio designado por un Estado miembro a tal efecto:

   a) las vacunas vivas;

   b) los medicamentos inmunológicos utilizados para la inmunización primaria de niños o de otros grupos de riesgo;

   c) los medicamentos inmunológicos utilizados en programas de inmunización de salud pública, o

d) los medicamentos inmunológicos nuevos o fabricados con técnicas nuevas o modificadas, o que presenten un carácter de novedad para un fabricante determinado, y ello durante un período transitorio fijado normalmente en la autorización de comercialización.

No obstante, cuando otro Estado miembro haya examinado previamente un lote del medicamento y haya declarado que es conforme con las especificaciones aprobadas, el Estado miembro a que se refiere el párrafo primero no exigirá al titular de una autorización de comercialización de dicho medicamento que presente muestras de dicho lote. En tal caso, el Estado miembro a que se refiere el párrafo primero reconocerá la declaración de conformidad expedida por ese otro Estado miembro.

El titular de la autorización de comercialización, en consulta con el laboratorio oficial de control de medicamentos, hará esfuerzos razonables para presentar muestras para el examen a que se refiere el párrafo primero al inicio de sus propios controles. Los Estados miembros se asegurarán de que dicho examen se complete en un plazo de treinta días a partir de la recepción tanto de las muestras como de la documentación de los controles efectuados por el titular de la autorización de comercialización de conformidad con el artículo 194. Dicho plazo se ampliará hasta sesenta días en caso de que sea necesario para completar el examen.

2. Cuando, en interés de la salud pública, así lo disponga el Derecho nacional de un Estado miembro, las autoridades competentes del Estado miembro podrán exigir al titular de la autorización de comercialización de medicamentos derivados de sangre o plasma humanos la presentación de muestras de cada uno de los lotes del medicamento y, en caso necesario, del producto a granel, antes de sacarlo al mercado, para su examen por un laboratorio oficial de control de medicamentos o un laboratorio designado por un Estado miembro a tal efecto, a no ser que las autoridades competentes de otro Estado miembro hayan examinado previamente el lote correspondiente y hayan declarado que es conforme con las especificaciones aprobadas, en cuyo caso, se reconocerá la declaración de conformidad expedida por ese otro Estado miembro.

El titular de la autorización de comercialización, en consulta con el laboratorio oficial de control de medicamentos, hará esfuerzos razonables para presentar muestras para el examen a que se refiere el párrafo primero al inicio de sus propios controles. Los Estados miembros se asegurarán de que dicho examen se complete en el plazo de treinta días a partir de la recepción tanto de las muestras como de la documentación de los controles efectuados por el titular de la autorización de comercialización de conformidad con el artículo 194. Dicho plazo se ampliará hasta sesenta días en caso de que sea necesario para completar el examen.

Artículo 197

Procedimientos para la preparación de medicamentos derivados de sustancias de origen humano

1. Los Estados miembros se encargarán de que los procedimientos de fabricación y purificación seguidos para elaborar un medicamento derivado de sustancias de origen humano estén, en la medida en que lo permita el estado de la técnica, validados adecuadamente, proporcionen homogeneidad entre lotes y garanticen la ausencia de contaminación vírica específica o por otros agentes adventicios.

2. A efectos del apartado 1, el fabricante deberá comunicar a las autoridades competentes de los Estados miembros los métodos que utiliza para reducir o eliminar los virus patógenos u otros agentes adventicios que puedan transmitirse mediante medicamentos derivados de sustancias de origen humano. Las autoridades competentes del Estado miembro podrán enviar muestras del medicamento y del producto a granel en caso necesario, para su análisis por un laboratorio estatal o un laboratorio designado a tal efecto, bien durante el examen de la solicitud con arreglo al artículo 32, bien después de que se haya concedido una autorización de comercialización.

Capítulo XV

Restricciones de las autorizaciones de comercialización

Artículo 198

Suspensión, revocación o modificación de las autorizaciones de comercialización

1. Las autoridades competentes de los Estados miembros o, en el caso de una autorización de comercialización centralizada, la Comisión suspenderán, revocarán o modificarán una autorización de comercialización cuando se considere que el medicamento es nocivo, que carece de eficacia terapéutica, que la relación beneficio-riesgo no es favorable o que no se ajusta a la composición cualitativa y cuantitativa declarada. La carencia de eficacia terapéutica se valorará cuando se llegue a la conclusión de que no se pueden obtener resultados terapéuticos del medicamento.

2. Las autoridades competentes de los Estados miembros o, en el caso de una autorización de comercialización centralizada, la Comisión podrán suspender, revocar o modificar una autorización de comercialización cuando se detecte un riesgo grave para el medio ambiente o la salud pública y el titular de la autorización de comercialización no lo haya tenido en cuenta de forma suficiente.

3. Una autorización de comercialización también podrá ser suspendida, revocada o modificada cuando los datos y documentos en que se funde la solicitud según el artículo 7 y los artículos 10 a 15 o los anexos I a V sean incorrectos o no se hayan cambiado con arreglo al artículo 92, cuando no se hayan cumplido las condiciones de los artículos 47, 48 y 89 de la presente Directiva o los artículos 19, 20 y 21 del Reglamento (UE) 2026/…[+] o cuando no se hayan llevado a cabo los controles contemplados en el artículo 194.

[+] DO: insértese en el texto el número del Reglamento que figura en el documento ST 7105/26 [2023/0131(COD)].

4. El apartado 3 también se aplicará cuando la fabricación del medicamento no sea conforme con los datos proporcionados en virtud del anexo I, o cuando los controles no se lleven a cabo de conformidad con los métodos de control que se establecen en el anexo II.

5. Las autoridades competentes de los Estados miembros o, en el caso de una autorización de comercialización centralizada, la Comisión podrán suspender o revocar la autorización de comercialización para una categoría de preparados o para todo el conjunto de estos cuando deje de cumplirse alguno de los requisitos establecidos en el artículo 147.

Artículo 199

Prohibición de suministro o retirada del mercado de un medicamento

1. Sin perjuicio de las medidas previstas en el artículo 198, las autoridades competentes de los Estados miembros y, en caso de autorización de comercialización centralizada, la Comisión adoptarán todas las disposiciones adecuadas para que se prohíba el suministro del medicamento y se retire del mercado cuando se considere que:

   a) el medicamento es nocivo;

   b) el medicamento carece de efecto terapéutico;

   c) la relación beneficio-riesgo no es favorable;

   d) el medicamento no tiene la composición cualitativa y cuantitativa declarada;

e) no se han efectuado los controles exigidos en virtud del artículo 194;

f) no se ha cumplido alguna otra exigencia u obligación relativa a la concesión de la autorización de fabricación del medicamento; o

g) se ha detectado un riesgo grave para el medio ambiente o para la salud pública debido a la liberación del medicamento en el medio ambiente, y el titular de la autorización de comercialización no lo ha tenido en cuenta de forma suficiente.

2. Las autoridades competentes de los Estados miembros o, en el caso de una autorización de comercialización centralizada, la Comisión podrán limitar la prohibición de suministro y la retirada del mercado a aquellos lotes de fabricación que sean objeto de controversia.

3. En relación con un medicamento cuyo suministro haya sido prohibido o el cual haya sido retirado del mercado conforme a los apartados 1 y 2, las autoridades competentes de los Estados miembros o, en el caso de una autorización de comercialización centralizada, la Comisión podrán, en circunstancias excepcionales durante un período transitorio, permitir que el medicamento se suministre a pacientes que ya estén siendo tratados con dicho medicamento.

Artículo 200

Sospechas de medicamentos falsificados y sospechas de medicamentos con defectos de calidad

1. Los Estados miembros dispondrán de un sistema destinado a evitar que lleguen al paciente medicamentos de los que se sospeche que presentan un peligro para la salud.

2. El sistema a que se refiere el apartado 1 abarcará la recepción y la gestión de las notificaciones de sospechas de medicamentos falsificados y de sospechas de medicamentos con defectos de calidad. El sistema también abarcará las recuperaciones de medicamentos efectuadas por los titulares de autorizaciones de comercialización y las retiradas de medicamentos del mercado ordenadas por las autoridades competentes de los Estados miembros o, en el caso de una autorización de comercialización centralizada, por la Comisión de todos los agentes pertinentes de la cadena de suministro, tanto dentro como fuera del horario laboral normal. El sistema también permitirá que se recuperen, de ser necesario con la ayuda de los profesionales sanitarios, los medicamentos que los pacientes ya hayan recibido.

3. Si se sospecha que el medicamento en cuestión presenta un riesgo grave para la salud pública, la autoridad competente del Estado miembro en que se detectó por primera vez dicho medicamento transmitirá, sin demora indebida, una notificación de alerta rápida a todos los Estados miembros y a todos los agentes de la cadena de suministro en dicho Estado miembro. En caso de que se considere que estos medicamentos han llegado hasta los pacientes, en un plazo de veinticuatro horas se difundirán anuncios públicos urgentes para recuperar dichos medicamentos de los pacientes. Estos anuncios contendrán información suficiente sobre los defectos de calidad o la falsificación sospechados y los riesgos que implican.

Artículo 201

Suspensión o revocación de una autorización de fabricación o de las importaciones de terceros países

Además de las medidas previstas en el artículo 199, la autoridad competente del Estado miembro podrá suspender la fabricación de medicamentos o la importación de medicamentos procedentes de terceros países, o suspender o retirar la autorización de fabricación para una categoría de preparados o para el conjunto de estos en caso de incumplimiento de los artículos 148, 151, 157 y 194.

Artículo 202

Denegación, suspensión o revocación dentro de los límites de la presente Directiva

1. La autorización de comercialización de un medicamento solo podrá denegarse, suspenderse o retirarse por alguno de los motivos establecidos en la presente Directiva.

2. Toda decisión de suspensión de la fabricación o la importación de medicamentos procedentes de terceros países, así como de prohibición de suministro o de retirada de un medicamento del mercado, solo podrá tomarse por los motivos establecidos en el artículo 198, apartado 5, y los artículos 199 y 201.

Capítulo XVI
Disposiciones generales

Artículo 203

Autoridades competentes de los Estados miembros

1. Los Estados miembros designarán a las autoridades competentes para desempeñar las tareas previstas en la presente Directiva.

2. Los Estados miembros velarán por que se disponga de los recursos financieros adecuados a fin de proporcionar el personal y otros recursos necesarios para que las autoridades competentes lleven a cabo las actividades que se exigen en la presente Directiva y el Reglamento (UE) 2026/…[+].

3. Las autoridades competentes de los Estados miembros cooperarán entre sí y con la Agencia y la Comisión en el desempeño de sus tareas en virtud de la presente Directiva y del Reglamento (UE) 2026/...[+] para garantizar la correcta aplicación y el debido cumplimiento. Las autoridades competentes de los Estados miembros se comunicarán mutuamente toda la información apropiada dentro de un plazo razonable.

4. Las autoridades competentes de los Estados miembros podrán tratar datos de salud personales procedentes de ensayos clínicos y otras fuentes, incluidos datos de la vida real, para respaldar sus tareas de salud pública y, en particular, la evaluación y el seguimiento de los medicamentos, con el fin de mejorar la solidez de la evaluación científica o de verificar las afirmaciones del solicitante o del titular de la autorización de comercialización.

[+] DO: insértese en el texto el número del Reglamento que figura en el documento ST 7105/26 [2023/0131(COD)].

El tratamiento de datos personales en virtud de la presente Directiva estará sujeto a los Reglamentos (UE) 2016/679 y (UE) 2018/1725.

Artículo 204

Cooperación con otras autoridades

1. Al ejecutar la presente Directiva, los Estados miembros velarán por que, cuando surjan dudas sobre la situación normativa de un medicamento en lo que respecta a su relación con las sustancias de origen humano a que se refiere el Reglamento (UE) 2024/1938, las autoridades competentes de los Estados miembros consulten a la Agencia y a las autoridades pertinentes establecidas en virtud de dicho Reglamento.

2. Al ejecutar la presente Directiva, los Estados miembros adoptarán las medidas necesarias para garantizar la cooperación entre las autoridades competentes responsables de los medicamentos y las autoridades aduaneras.

3. Para mejorar la seguridad normativa y la cooperación intersectorial, los Estados miembros y la Agencia podrán solicitar a la Comisión, cuando sea necesario, que organice reuniones conjuntas entre la Agencia y los organismos consultivos y reguladores pertinentes establecidos en virtud de otros actos jurídicos de la Unión, para evaluar, a efectos de la presente Directiva, las tendencias y cuestiones emergentes sobre la situación normativa de los productos o sustancias y llegar a un acuerdo sobre los principios de una situación normativa común. Se harán públicos los resúmenes y las conclusiones de estas reuniones conjuntas, incluidos los dictámenes y las conclusiones de los organismos correspondientes. La Comisión también podrá organizar dichas reuniones conjuntas por iniciativa propia.

Artículo 205

Intercambio de información entre Estados miembros sobre las autorizaciones de fabricación o distribución mayorista de medicamentos

1. Los Estados miembros adoptarán todas las medidas adecuadas para garantizar que las autoridades competentes de los Estados miembros interesados se comuniquen mutuamente la información que corresponda para asegurar que se cumplen los requisitos para las autorizaciones a que se refieren los artículos 146 y 166, para los certificados a que se refiere el artículo 191, apartado 13, o para las autorizaciones de comercialización.

2. Previa solicitud motivada, los Estados miembros enviarán por medios electrónicos el informe a que se refiere el artículo 191, apartado 9, a las autoridades competentes de otro Estado miembro o a la Agencia.

3. Las conclusiones alcanzadas de conformidad con el artículo 191, apartados 13 o 14, serán válidas en toda la Unión.

4. No obstante, en circunstancias excepcionales, si un Estado miembro, por motivos relacionados con la salud pública, no puede aceptar las conclusiones de la inspección a que se refiere el artículo 191, apartado 1, informará de ello sin demora indebida a la Comisión y a la Agencia. La Agencia informará a los Estados miembros afectados.

5. Cuando se informe a la Comisión de estas discrepancias, esta podrá, previa consulta a los Estados miembros interesados, solicitar al inspector que haya procedido a la primera inspección que efectúe otra nueva; el inspector podrá ir acompañado de dos inspectores de Estados miembros que no sean parte discrepante.

Artículo 206

Información sobre la prohibición de suministro u otras medidas relativas a una autorización de comercialización

1. Cada Estado miembro adoptará todas las medidas adecuadas para que se pongan en conocimiento de la Agencia sin demora indebida las decisiones de concesión de una autorización de comercialización, de denegación o revocación de una autorización de comercialización, de anulación de una decisión de denegación o revocación de una autorización de comercialización, de prohibición de suministro o de retirada de un producto del mercado, así como los motivos que las justifiquen.

2. El titular de la autorización de comercialización deberá notificar sin demora indebida a la autoridad competente del Estado miembro cualquier acción que emprenda para suspender la comercialización de un medicamento, retirarlo del mercado, pedir la retirada de una autorización de comercialización o no solicitar la renovación de una autorización de comercialización, indicando los motivos de esta acción.

   El titular de la autorización de comercialización declarará si la acción a que se refiere el párrafo primero del presente apartado se basa en alguno de los motivos indicados en el artículo 198 o en el artículo 199, apartado 1, y especificará los motivos de dicha acción.

3. El titular de la autorización de comercialización también efectuará la notificación a que se refiere el apartado 2 del presente artículo en los casos en que la acción se emprenda en un tercer país y dicha acción se base en cualquiera de los motivos indicados en el artículo 198 o en el artículo 199, apartado 1.

4. El titular de la autorización de comercialización también efectuará la notificación a la Agencia cuando la acción a que se refieren los apartados 2 o 3 del presente artículo se base en cualquiera de los motivos indicados en el artículo 198 o en el artículo 199, apartado 1.

5. El titular de la autorización de comercialización efectuará las notificaciones a que se refiere el presente artículo por medios electrónicos y en los formatos puestos a disposición por la Agencia. La Agencia consultará a los Estados miembros a la hora de elaborar los formatos.

6. La Agencia remitirá las notificaciones recibidas de conformidad con el apartado 4 a todos los Estados miembros sin demora indebida.

7. Los Estados miembros se asegurarán de que se ponga en conocimiento de la Organización Mundial de la Salud sin demora indebida información adecuada sobre las acciones emprendidas de conformidad con los apartados 1 y 2 que puedan afectar a la protección de la salud pública en terceros países, y de que se envíe a la Agencia una copia de dicha información.

8. La Agencia publicará cada año una lista de los medicamentos para los que se haya denegado, revocado o suspendido la autorización de comercialización en la Unión, o que se hayan retirado del mercado o cuyo suministro se haya prohibido, incluidos los motivos de tal acción.

Artículo 207

Notificación de decisiones

1. Toda decisión a que se refiere la presente Directiva adoptada por la autoridad competente de un Estado miembro deberá exponer detalladamente los motivos en los que se basa.

2. Cualquier decisión de este tipo se notificará a la parte interesada, junto con información sobre las vías de recurso disponibles con arreglo a la legislación en vigor y el plazo para acceder a dichas vías de recurso.

3. Las decisiones de conceder o revocar una autorización de comercialización se harán públicas.

Artículo 208

Autorización de un medicamento por motivos de salud pública

1. A falta de una autorización de comercialización o si no hubiera en trámite ninguna solicitud de autorización de comercialización de un medicamento autorizado en otro Estado miembro de conformidad con el capítulo III, un Estado miembro podrá, cuando esté justificado por motivos de salud pública, como la necesidad de garantizar el acceso, la disponibilidad o la seguridad del suministro de dicho medicamento, autorizar la introducción en el mercado de dicho medicamento.

2. Cuando un Estado miembro haga uso de la posibilidad que dispone el apartado 1, adoptará las medidas necesarias para garantizar el cumplimiento de los requisitos de la presente Directiva, en particular los que se establecen en los capítulos IV, VI, IX, XIII y XIV y en el artículo 209. Los Estados miembros podrán decidir que los medicamentos autorizados con arreglo al apartado 1 estén exentos de los requisitos establecidos en el artículo 77, apartados 1 y 2.

3. Antes de conceder una autorización de comercialización con arreglo al apartado 1, el Estado miembro:

   a) notificará al titular de la autorización de comercialización en el Estado miembro en que el medicamento en cuestión esté autorizado la propuesta de concesión de una autorización de comercialización con arreglo al presente artículo para el medicamento de que se trate;

b) podrá solicitar a la autoridad competente del Estado miembro a que se refiere la letra a) una copia del informe de evaluación a que se refiere el artículo 46, apartado 3, y de la autorización de comercialización vigente para ese medicamento. En respuesta a esta solicitud, la autoridad competente de dicho Estado entregará en el plazo de 30 días a partir de la recepción de la solicitud una copia del informe de evaluación y de la autorización de comercialización para dicho medicamento.

4. La Comisión creará un registro público de medicamentos autorizados con arreglo al apartado 1. Los Estados miembros notificarán a la Comisión la autorización o el fin de la autorización de un medicamento con arreglo al apartado 1, indicando el nombre o razón social y el domicilio permanente del titular de la autorización de comercialización.

La Comisión adaptará en consonancia el registro de medicamentos a que se refiere el párrafo primero y pondrá el registro a disposición del público en su sitio web.

Artículo 209

Sanciones

1. Los Estados miembros establecerán el régimen de sanciones aplicables a cualquier infracción de las disposiciones nacionales adoptadas al amparo de la presente Directiva y adoptarán todas las medidas necesarias para garantizar su ejecución. Tales sanciones serán efectivas, proporcionadas y disuasorias. Los Estados miembros comunicarán sin demora a la Comisión el régimen establecido y las medidas adoptadas, y le notificarán sin demora todo cambio posterior.

Estas sanciones no podrán ser inferiores a las aplicables a las infracciones del Derecho nacional de naturaleza e importancia similares.

2. El régimen de sanciones a que se refiere el apartado 1, párrafo primero, abordará, entre otros, los aspectos siguientes:

a) la fabricación, distribución, intermediación, importación y exportación de medicamentos falsificados, así como la venta al público a distancia de medicamentos falsificados;

b) el incumplimiento de las disposiciones de la presente Directiva en materia de fabricación, distribución, importación y exportación de sustancias activas;

c) el incumplimiento de las disposiciones de la presente Directiva en materia de uso de excipientes;

d) el incumplimiento de las disposiciones de la presente Directiva en materia de farmacovigilancia;

e) el incumplimiento de las disposiciones de la presente Directiva en materia de publicidad.

3. Si procede, las sanciones tendrán en cuenta el riesgo que represente para la salud pública la falsificación de medicamentos.

Artículo 210

Recogida y gestión de medicamentos no utilizados o caducados

Los Estados miembros velarán por que exista un sistema de recogida adecuado y accesible para los medicamentos no utilizados o caducados y por que los medicamentos recogidos se gestionen correctamente de conformidad con el Derecho de la Unión y nacional en materia de medio ambiente, teniendo en cuenta las mejores técnicas disponibles.

Artículo 211

Redispensación al público de medicamentos no utilizados

1. No se podrá redispensar a los pacientes los medicamentos recogidos con arreglo al artículo 210.

2. Como excepción a lo dispuesto en el apartado 1, los Estados miembros podrán permitir que una farmacia recoja y redispense medicamentos específicos no utilizados que estén sujetos a prescripción médica y ya se hayan dispensado a pacientes abastecidos por dicha farmacia, siempre que se cumplan todas las condiciones siguientes:

   a) el medicamento es recogido y redispensado por la misma farmacia que lo dispensó inicialmente;

   b) la farmacia está autorizada, a petición propia, por la autoridad competente del Estado miembro para redispensar medicamentos;

c) la recogida del medicamento no utilizado no es perjudicial para el paciente al que se dispensó inicialmente;

d) el medicamento recogido no ha sido aún objeto de redispensación;

e) el medicamento se dispensó inicialmente con vistas a su posible redispensación y la farmacia dispensadora aplicó las salvaguardias necesarias para garantizar que el medicamento no se manipulara y que se respetaran sus condiciones de almacenamiento y transporte;

f) el medicamento redispensado está destinado al uso de un paciente concreto, identificado nominalmente;

g) tras haber sido informado por la farmacia del uso de un medicamento redispensado y de las normas relativas a la redispensación en virtud del Derecho nacional aplicable de conformidad con el presente artículo, el paciente a que se refiere la letra f) ha dado su consentimiento expreso por escrito para que se le suministren medicamentos redispensados.

3. Los Estados miembros velarán por que, antes de que una farmacia redispense medicamentos a pacientes de conformidad con el apartado 2, dicha farmacia:

a) compruebe que el medicamento en cuestión no es un medicamento falsificado;

b) compruebe que no ha pasado la fecha de caducidad del medicamento y que este se ha almacenado y transportado en condiciones adecuadas;

c) registre el nombre y el número de lote del medicamento, el nombre del paciente del que se ha recogido el medicamento y el nombre del paciente receptor a efectos de recuperación, investigación y supervisión.

4. Los Estados miembros podrán establecer condiciones restrictivas adicionales para que los medicamentos puedan redispensarse a los pacientes en su territorio.

5. Los Estados miembros velarán por que la recogida y la redispensación de medicamentos no se utilicen para obtener beneficios económicos y por que los medicamentos redispensados no vuelvan a entrar en la cadena de suministro.

6. Los Estados miembros establecerán normas en materia de responsabilidad por los posibles daños derivados del uso de los medicamentos que hayan sido redispensados en caso de que dichos daños sean consecuencia de no haber garantizado unas condiciones adecuadas de almacenamiento o transporte entre la dispensación inicial y la devolución del medicamento a la farmacia, o de no haberse asegurado de que el medicamento redispensado no haya sido falsificado.

7. La información sobre los dispositivos de seguridad contenida en el sistema de archivos a que se refiere el artículo 70, apartado 2, letra e), no se cambiará en el momento de la recogida o la redispensación de un medicamento.

8. El presente artículo no se aplicará a los medicamentos que se ofrezcan para la venta a distancia.

9. Los Estados miembros notificarán a la Comisión las normas nacionales que apliquen en el ámbito de aplicación del presente artículo. Los Estados miembros notificarán, en particular:

a) los tipos de medicamentos cuya redispensación esté permitida de conformidad con el presente artículo;

b) las categorías de farmacias autorizadas a redispensar medicamentos;

c) las medidas de seguridad adicionales y las condiciones restrictivas adicionales introducidas de conformidad con el apartado 2, letra e), y el apartado 4.

Artículo 212

Declaración de intereses

1. A fin de garantizar la independencia y la transparencia, los Estados miembros garantizarán que los miembros del personal de su autoridad competente responsable de conceder las autorizaciones, los autores de los informes y los expertos encargados de la autorización y el control de los medicamentos no tengan intereses financieros directos o indirectos ni de otro tipo en la industria farmacéutica que puedan afectar a su imparcialidad y a su independencia.

Los miembros del personal de la autoridad competente responsable de conceder las autorizaciones, los autores de los informes y los expertos encargados de la autorización y el control de los medicamentos harán una declaración anual de sus intereses financieros y la actualizarán siempre que sea necesario.

2. Además, los Estados miembros velarán por que su autoridad competente ponga a disposición del público su reglamento interno y el de sus comités de autorización de medicamentos, los órdenes del día y las actas de sus reuniones, acompañadas estas últimas de las decisiones adoptadas, incluidas las opiniones minoritarias.

Capítulo XVII
Disposiciones específicas relativas al Reino Unido en lo que respecta a Irlanda del Norte

Artículo 213

Disposiciones pertinentes para el Reino Unido en lo que respecta a Irlanda del Norte

1. Como excepción a lo dispuesto en el artículo 58, apartado 7, las autoridades competentes del Reino Unido en lo que respecta a Irlanda del Norte podrán conceder autorizaciones de comercialización:

   a) a los solicitantes de una autorización de comercialización establecidos en otras partes del Reino Unido distintas de Irlanda del Norte;

   b) a los titulares de una autorización de comercialización establecidos en otras partes del Reino Unido distintas de Irlanda del Norte, de conformidad con el procedimiento de reconocimiento mutuo o el procedimiento descentralizado establecidos en el capítulo III, secciones 3 y 4.

Las autoridades competentes del Reino Unido en lo que respecta a Irlanda del Norte podrán prorrogar la vigencia de las autorizaciones de comercialización ya concedidas antes del 20 de abril de 2022 a los titulares de autorizaciones de comercialización establecidos en otras partes del Reino Unido distintas de Irlanda del Norte.

2. Como excepción a lo dispuesto en el artículo 32, apartados 7 y 8, el artículo 36, apartado 1, y el artículo 38, apartado 1, en caso de que se presente una solicitud de autorización de comercialización en uno o varios Estados miembros y en el Reino Unido en lo que respecta a Irlanda del Norte, o de que se presente una solicitud de autorización de comercialización en el Reino Unido en lo que respecta a Irlanda del Norte para un medicamento que ya se esté examinando o ya se haya autorizado en un Estado miembro, no será necesario que la solicitud relativa al Reino Unido en lo que respecta a Irlanda del Norte se presente con arreglo al capítulo III, secciones 3 y 4, siempre que se cumplan todas las condiciones siguientes:

a) que la autorización de comercialización para el Reino Unido en lo que respecta a Irlanda del Norte sea concedida por la autoridad competente del Reino Unido en lo que respecta a Irlanda del Norte de conformidad con el Derecho de la Unión y que este cumplimiento del Derecho de la Unión esté garantizado durante el período de validez de dicha autorización de comercialización;

b) que los medicamentos autorizados por la autoridad competente del Reino Unido en lo que respecta a Irlanda del Norte se pongan a disposición de los pacientes o consumidores finales únicamente en el territorio de Irlanda del Norte y no se pongan a disposición en ningún Estado miembro.

3. El artículo 54, apartado 1, letra e), no se aplicará al Reino Unido ni en su territorio en lo que respecta a Irlanda del Norte.

4. El titular de una autorización de comercialización de un medicamento para el cual ya se haya concedido una autorización de comercialización para el Reino Unido en lo que respecta a Irlanda del Norte de conformidad con el capítulo III, secciones 3 y 4, antes del 20 de abril de 2022, podrá retirar la autorización de comercialización para el Reino Unido en lo que respecta a Irlanda del Norte del procedimiento de reconocimiento mutuo o el procedimiento descentralizado y presentar una solicitud de autorización de comercialización para dicho medicamento a las autoridades competentes del Reino Unido en lo que respecta a Irlanda del Norte de conformidad con el apartado 2.

5. Con respecto a las pruebas de control de calidad a que se refiere el artículo 9 realizadas en otras partes del Reino Unido distintas de Irlanda del Norte en relación con medicamentos incluidos en la lista a que se refiere el apartado 10 del presente artículo, distintos de los autorizados por la Comisión, las autoridades competentes del Reino Unido en lo que respecta a Irlanda del Norte podrán considerar que existe un caso justificado en el sentido del artículo 9, letra b), sin llevar a cabo una evaluación caso por caso, siempre que:

   a) cada lote de los medicamentos en cuestión reciba el visto bueno para la distribución de una persona cualificada en una planta situada en la Unión o en Irlanda del Norte o de una persona cualificada en una planta situada en otra parte del Reino Unido distinta de Irlanda del Norte que aplique normas de calidad equivalentes a las establecidas en el artículo 157;

b) el establecimiento designado por el tercero que realice las pruebas de control de calidad esté supervisado por la autoridad competente del Reino Unido, también mediante la realización de controles sobre el terreno;

c) cuando el lote reciba el visto bueno para la distribución de una persona cualificada que resida y opere en otras partes del Reino Unido distintas de Irlanda del Norte, el titular de la autorización de fabricación declare que no dispone de una persona cualificada que residiera y opere en la Unión a 20 de abril de 2022.

6. Como excepción a lo dispuesto en el artículo 146, apartado 1, las autoridades competentes del Reino Unido en lo que respecta a Irlanda del Norte permitirán la importación de medicamentos procedentes de otras partes del Reino Unido distintas de Irlanda del Norte por parte de los titulares de autorizaciones de distribución mayorista a que se refiere el artículo 166, apartado 1, que no estén en posesión de una autorización de fabricación pertinente, siempre que se cumplan todas las condiciones siguientes:

a) que los medicamentos se hayan sometido a pruebas de control de calidad en la Unión, como establece el artículo 157, apartado 3, o en otras partes del Reino Unido distintas de Irlanda del Norte, de conformidad con el artículo 9, letra b);

b) que los lotes de medicamentos hayan recibido el visto bueno para la distribución de una persona cualificada en la Unión de conformidad con el artículo 157, apartado 1, o, para los medicamentos autorizados por el Reino Unido en lo que respecta a Irlanda del Norte, en otras partes del Reino Unido distintas de Irlanda del Norte que apliquen normas de calidad equivalentes a las establecidas en el artículo 157, apartado 1;

c) que la autorización de comercialización del medicamento en cuestión haya sido concedida de conformidad con el Derecho de la Unión, por la autoridad competente de un Estado miembro o por la Comisión, o, por lo que se refiere a los medicamentos introducidos en el mercado de Irlanda del Norte, por la autoridad competente del Reino Unido en lo que respecta a Irlanda del Norte;

d) que los medicamentos se pongan a disposición de los pacientes o consumidores finales solo en Irlanda del Norte.

7. Para los lotes de medicamentos que se exporten a otras partes del Reino Unido distintas de Irlanda del Norte desde un Estado miembro y posteriormente se importen a Irlanda del Norte, no será necesario efectuar los controles en el momento de la importación a que se refiere el artículo 157, apartado 1, párrafos primero y segundo, siempre que esos lotes hayan sido sometidos a tales controles en un Estado miembro antes de su exportación a otras partes del Reino Unido distintas de Irlanda del Norte y que vayan acompañados de las actas de control a que se refiere el artículo 157, apartado 1, párrafo tercero.

8. Cuando la autorización de fabricación sea concedida por la autoridad competente del Reino Unido en lo que respecta a Irlanda del Norte, la persona cualificada a que se refiere el artículo 155, podrá residir y operar en otras partes del Reino Unido distintas de Irlanda del Norte. El presente apartado no se aplicará si el titular de la autorización de fabricación ya dispone de una persona cualificada que residiera y operara en la Unión a 20 de abril de 2022.

9. Como excepción a lo dispuesto en el artículo 102, apartado 5, cuando la autorización de comercialización sea concedida por la autoridad competente del Reino Unido en lo que respecta a Irlanda del Norte, la persona cualificada a que se refiere el artículo 102, apartado 4, letra a), podrá residir y operar en otras partes del Reino Unido distintas de Irlanda del Norte. El presente apartado no se aplicará si el titular de la autorización de comercialización ya dispone de una persona cualificada que residiera y operara en la Unión el 20 de abril de 2022.

10. Las autoridades competentes del Reino Unido en lo que respecta a Irlanda del Norte publicarán en su sitio web una lista de los medicamentos a los que hayan aplicado o tengan intención de aplicar las excepciones establecidas en el presente artículo y velarán por que la lista se actualice al menos con una frecuencia semestral y se administre de manera independiente.

Artículo 214

Funciones reguladoras desempeñadas en el Reino Unido

1. La Comisión supervisará constantemente los cambios en el Reino Unido que puedan afectar al nivel de protección por lo que respecta a las funciones reguladoras mencionadas en el artículo 102, apartado 4, el artículo 155, apartado 3, y el artículo 213, apartados 6 y 7, desempeñadas en otras partes del Reino Unido distintas de Irlanda del Norte, teniendo en cuenta, en particular, los elementos siguientes:

   a) las normas por las que se rige la concesión de autorizaciones de comercialización, las obligaciones del titular de la autorización de comercialización, la concesión de autorizaciones de fabricación, las obligaciones del titular de la autorización de fabricación, las personas cualificadas y sus obligaciones, las pruebas de control de calidad, el visto bueno para la distribución de lotes y la farmacovigilancia establecidas en el Derecho del Reino Unido;

   b) si las autoridades competentes del Reino Unido garantizan la aplicación eficaz en su territorio de las normas a las que se refiere la letra a), mediante, entre otras cosas, inspecciones y auditorías de los titulares de autorizaciones de comercialización, titulares de autorizaciones de fabricación y distribuidores mayoristas establecidos en sus territorios, así como mediante controles sobre el terreno en sus instalaciones por lo que respecta al desempeño de las funciones reguladoras a las que hace referencia la letra a).

2. Cuando la Comisión constate que el nivel de protección de la salud pública garantizado por el Reino Unido mediante normas que rigen la producción, la distribución y el uso de medicamentos, así como mediante el cumplimiento efectivo de dichas normas, ya no equivale sustancialmente al que se garantiza en la Unión, o cuando la Comisión carezca de información suficiente para poder determinar si el Reino Unido garantiza un nivel de protección sustancialmente equivalente, la Comisión informará al Reino Unido mediante notificación por escrito de la constatación y de los motivos detallados en los que se basa.

   Durante los seis meses posteriores a la notificación por escrito formulada con arreglo al párrafo primero, la Comisión consultará al Reino Unido con vistas a subsanar la situación que haya dado lugar a dicha notificación por escrito. En casos justificados, la Comisión podrá prorrogar dicho período tres meses más.

3. Si la situación que hubiera dado lugar a la notificación por escrito formulada con arreglo al apartado 2, párrafo primero, no se subsanase dentro del plazo establecido en el apartado 2, párrafo segundo, la Comisión estará facultada para adoptar un acto delegado por el que se modifiquen o completen las disposiciones a las que se refiere el apartado 1 cuya aplicación se suspenderá.

4. Cuando se haya adoptado un acto delegado con arreglo al apartado 3, dejarán de aplicarse las disposiciones a las que se refiere la frase introductoria del apartado 1 tal y como se especifique en dicho acto delegado a partir del primer día del mes siguiente a la entrada en vigor del acto delegado.

5. Si se subsanase la situación que hubiera dado lugar a la adopción del acto delegado con arreglo al apartado 3, la Comisión adoptará un acto delegado en el que se especifiquen las disposiciones suspendidas que se aplicarán de nuevo. En ese caso, las disposiciones especificadas en el acto delegado adoptado con arreglo al presente apartado volverán a aplicarse a partir del primer día del mes siguiente a la entrada en vigor del acto delegado adoptado con arreglo al presente apartado.

Artículo 215

Excepciones para los medicamentos introducidos en el mercado de Irlanda del Norte

Las excepciones establecidas en el artículo 213, apartados 2, 6, 7 y 8 no afectarán a las obligaciones del titular de la autorización de comercialización de garantizar la calidad, seguridad y eficacia del medicamento introducido en el mercado de Irlanda del Norte establecidas en la presente Directiva.

Capítulo XVIII
Disposiciones finales

Artículo 216

Adaptación de los anexos

La Comisión estará facultada para adoptar actos delegados con arreglo al artículo 218 por los que se modifiquen los anexos I a VI a fin de adaptarlos a los avances científicos y técnicos y se modifique el artículo 23 en lo que respecta a los requisitos de la evaluación del riesgo para el medio ambiente establecidos en los apartados 2, 3, 4 y 6 de dicho artículo.

Artículo 217

Comité Permanente de Medicamentos de Uso Humano

1. La Comisión estará asistida por el Comité Permanente de Medicamentos de Uso Humano. Dicho Comité será un comité en el sentido del Reglamento (UE) n.º 182/2011.

2. En los casos en que se haga referencia al presente apartado, se aplicará el artículo 5 del Reglamento (UE) n.º 182/2011.

3. Cuando el dictamen del Comité Permanente de Medicamentos de Uso Humano deba obtenerse mediante un procedimiento escrito y se haga referencia al presente apartado, se pondrá fin a dicho procedimiento sin resultado únicamente si, en el plazo para la emisión del dictamen, el presidente del Comité así lo decide.

4. El reglamento interno del Comité Permanente de Medicamentos de Uso Humano se hará público.

5. El Comité Permanente de Medicamentos de Uso Humano velará por que su reglamento interno se adapte a la necesidad de poner los medicamentos rápidamente a disposición de los pacientes y tendrá en cuenta las funciones que le incumben en virtud del capítulo III y el procedimiento establecido en el artículo 45.

Artículo 218

Ejercicio de la delegación

1. Se otorgan a la Comisión los poderes para adoptar actos delegados en las condiciones establecidas en el presente artículo.

2. Los poderes para adoptar actos delegados mencionados en el artículo 5, apartado 2, el artículo 25, apartado 5, el artículo 26, apartado 9, el artículo 27, apartados 3 y 4, el artículo 31, apartados 2 y 3, el artículo 68, apartado 2, el artículo 70, apartado 2, el artículo 90, el artículo 94, apartado 4, el artículo 130, apartado 3, el artículo 154, apartado 3, el artículo 157, apartado 4, el artículo 163, el artículo 164, el artículo 193, apartado 1, y el artículo 216, se otorgan a la Comisión por un período de cinco años a partir del … [fecha de entrada en vigor de la presente Directiva]. La Comisión elaborará un informe sobre la delegación de poderes a más tardar nueve meses antes de que finalice el período de cinco años. La delegación de poderes se prorrogará tácitamente por períodos de idéntica duración, excepto si el Parlamento Europeo o el Consejo se oponen a dicha prórroga a más tardar tres meses antes del final de cada período.

   Los poderes para adoptar actos delegados mencionados en el artículo 214, apartados 3 y 5, se otorgarán a la Comisión por un período de tiempo indefinido a partir del … [fecha de entrada en vigor de la presente Directiva].

3. La delegación de poderes mencionada en el artículo 5, apartado 2, el artículo 25, apartado 5, el artículo 26, apartado 9, el artículo 27, apartados 3 y 4, el artículo 31, apartados 2 y 3, el artículo 68, apartado 2, el artículo 70, apartado 2, el artículo 90, el artículo 94, apartado 4, el artículo 130, apartado 3, el artículo 154, apartado 3, el artículo 157, apartado 4, el artículo 163, el artículo 164, el artículo 193, apartado 1, el artículo 214, apartados 3 y 5, y el artículo 216 podrá ser revocada en cualquier momento por el Parlamento Europeo o por el Consejo. La decisión de revocación pondrá término a la delegación de los poderes que en ella se especifiquen. La decisión surtirá efecto el día siguiente al de su publicación en el *Diario Oficial de la Unión Europea* o en una fecha posterior indicada en ella. No afectará a la validez de los actos delegados que ya estén en vigor.

4. Antes de la adopción de un acto delegado, la Comisión consultará a los expertos designados por cada Estado miembro de conformidad con los principios establecidos en el Acuerdo interinstitucional de 13 de abril de 2016 sobre la mejora de la legislación.

5. Tan pronto como la Comisión adopte un acto delegado lo notificará simultáneamente al Parlamento Europeo y al Consejo.

6. Los actos delegados adoptados en virtud del artículo 5, apartado 2, el artículo 25, apartado 5, el artículo 26, apartado 9, el artículo 27, apartados 3 y 4, el artículo 31, apartados 2 y 3, el artículo 68, apartado 2, el artículo 70, apartado 2, el artículo 90, el artículo 94, apartado 4, el artículo 130, apartado 3, el artículo 154, apartado 3, el artículo 157, apartado 4, el artículo 163, el artículo 164, el artículo 193, apartado 1, el artículo 214, apartados 3 y 5, o el artículo 216 entrarán en vigor únicamente si, en un plazo de dos meses a partir de su notificación al Parlamento Europeo y al Consejo, ninguna de estas instituciones formula objeciones o si, antes del vencimiento de dicho plazo, ambas informan a la Comisión de que no las formularán. El plazo se prorrogará dos meses a iniciativa del Parlamento Europeo o del Consejo.

Artículo 219

Informe

1. A más tardar, el ... [doce años a partir de la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva], la Comisión presentará un informe al Parlamento Europeo y al Consejo sobre la aplicación de la presente Directiva, incluida una evaluación del cumplimiento de sus objetivos y de los recursos necesarios para su ejecución. En particular, el informe contendrá una valoración de:

   a) el marco revisado para los períodos de protección normativa;

   b) las disposiciones para facilitar el acceso a los medicamentos establecidas en el artículo 59;

   c) la adecuación del marco de los medicamentos homeopáticos;

   d) la aplicación de marcos adaptados en virtud del artículo 31.

   El informe se basará, entre otras cosas, en la información proporcionada por los Estados miembros.

   Cuando un Estado miembro haya aplicado el artículo 59, la información proporcionada a la Comisión incluirá una evaluación de si las normas previstas en dicho artículo garantizan la disponibilidad en tiempo oportuno y el suministro continuo de cantidades suficientes del medicamento en cuestión en dicho Estado miembro.

2. A más tardar el ... [doce años a partir de la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva], la Comisión presentará un informe al Parlamento Europeo y al Consejo sobre la aplicación del capítulo VI. El informe se basará, entre otras cosas, en información proporcionada por los Estados miembros y los titulares de autorizaciones de comercialización. Incluirá una evaluación sobre si el nivel de digitalización previsto en dicho capítulo sigue siendo adecuado. La Comisión presentará, en su caso, propuestas legislativas basadas en dicha evaluación con el fin de modificar la presente Directiva o presentar nuevas propuestas, en particular sobre la exigencia de que la nota de concienciación se proporcione únicamente en formato electrónico.

3. A más tardar el ... [siete años a partir de la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva], la Comisión presentará un informe al Parlamento Europeo y al Consejo sobre la aplicación del artículo 23 y la repercusión de la evaluación del riesgo para el medio ambiente de los medicamentos en la protección de la salud humana y el medio ambiente. El informe se basará, entre otras cosas, en la información proporcionada por la Agencia, las autoridades competentes de los Estados miembros y los titulares de autorizaciones de comercialización. Incluirá una evaluación de si las normas previstas en el artículo 23 contribuyen de manera adecuada a la mitigación de riesgos para el medio ambiente y la salud pública. Cuando efectúe la evaluación, la Comisión tendrá en cuenta las obligaciones vigentes para los operadores económicos ya establecidas en el Derecho de la Unión en el ámbito de la protección del medio ambiente. La Comisión presentará, en su caso, propuestas legislativas basadas en dicha evaluación con el fin de modificar la presente Directiva o presentar nuevas propuestas, en particular sobre la ampliación del ámbito de aplicación de la evaluación del riesgo para el medio ambiente a la fase de fabricación para todos los medicamentos.

Artículo 220

Derogaciones

1. Queda derogada la Directiva 2001/83/CE con efectos a partir del ... [veinticuatro meses a partir de la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva].

2. Queda derogada la Directiva 2009/35/CE con efectos a partir del … [veinticuatro meses a partir de la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva].

3. Las referencias a las Directivas 2001/83/CE y 2009/35/CE derogadas se entenderán hechas a la presente Directiva. Las referencias a la Directiva 2001/83/CE derogada se entenderán hechas con arreglo a la tabla de correspondencias que figura en el anexo VIII.

Artículo 221

Disposiciones transitorias

1. Los procedimientos relativos a las solicitudes de autorizaciones de comercialización de medicamentos presentadas de conformidad con el artículo 19 de la Directiva 2001/83/CE antes del ... [24 meses a partir de la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva] y que estén pendientes a ... [el día anterior a que se cumplan veinticuatro meses de la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva] se completarán con arreglo a la Directiva 2001/83/CE.

2. Los procedimientos iniciados sobre la base de los artículos 29, 30, 31 y 107 *decies* de la Directiva 2001/83/CE antes del … [dieciocho meses a partir de la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva] y que estén pendientes a ... [el día anterior a que se cumplan veinticuatro meses de la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva] se completarán de conformidad con los artículos 32 a 34 o el artículo 107 *duodecies*, según proceda, de dicha Directiva según sean aplicables a ... [el día anterior a que se cumplan veinticuatro meses de la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva].

3. La presente Directiva se aplicará también a los medicamentos autorizados de conformidad con la Directiva 2001/83/CE antes del ... [veinticuatro meses a partir de la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva].

   La presente Directiva se aplicará también a los registros de medicamentos homeopáticos y medicamentos tradicionales a base de plantas efectuados de conformidad con la Directiva 2001/83/CE antes del ... [veinticuatro meses a partir de la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva].

4. Como excepción a lo dispuesto en el capítulo VI de la presente Directiva, los medicamentos introducidos en el mercado con arreglo a la Directiva 2001/83/CE antes del ... [veinticuatro meses a partir de la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva] podrán seguir comercializándose hasta el ... [siete años a partir de la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva], siempre que cumplan las disposiciones sobre el etiquetado y el prospecto establecidas en el título V de la Directiva 2001/83/CE según sean aplicables a ... [el día antes de que se cumplan veinticuatro meses de la entrada en vigor de la presente Directiva].

5. Como excepción a lo dispuesto en el artículo 84 de la presente Directiva, los medicamentos de referencia para los que se haya presentado una solicitud de autorización de comercialización antes del ... [veinticuatro meses a partir de la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva] estarán sujetos a las disposiciones sobre períodos de protección de datos establecidas en el artículo 10 de la Directiva 2001/83/CE según sean aplicables a ... [veinticuatro meses a partir de la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva].

6. Como excepción a lo dispuesto en el apartado 3 del presente artículo, las obligaciones de notificación a que se refiere el artículo 60 de la presente Directiva no se aplicarán a los medicamentos autorizados de conformidad con la Directiva 2001/83/CE antes del ... [veinticuatro meses a partir de la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva].

7. En cuanto a los medicamentos autorizados antes del ... [veinticuatro meses a partir de la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva] y cuya autorización de comercialización expire después de esa fecha, la renovación de la autorización de comercialización deberá seguir el procedimiento establecido en el artículo 49.

8. Los medicamentos introducidos en el mercado antes del... [veinticuatro meses a partir de la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva] que no cumplan los requisitos de la presente Directiva podrán seguir siendo comercializados hasta que se agoten las existencias de esos medicamentos.

9. El requisito de proporcionar el prospecto por medios electrónicos de conformidad con el artículo 66, apartado 1, se aplicará como sigue:

a) para los medicamentos cuya solicitud de autorización de comercialización haya sido presentada después del ... [veinticuatro meses a partir de la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva], será aplicable de inmediato, siempre que se adopten los actos de ejecución a que se refiere el artículo 66, apartado 6;

b) para los medicamentos autorizados antes del ... [fecha de entrada en vigor de la presente Directiva] y los medicamentos cuya solicitud de autorización de comercialización haya sido presentada antes del ... [veinticuatro meses a partir de la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva], será aplicable el ... [tres años a partir de la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva], salvo que el titular de la autorización de comercialización decida cumplir el requisito en una fecha anterior y siempre que se adopten los actos de ejecución a que se refiere el artículo 66, apartado 6.

10. Los medicamentos autorizados antes del ... [fecha de entrada en vigor de la presente Directiva] que no cumplan el requisito de proporcionar el prospecto por medios electrónicos de conformidad con el artículo 66, apartado 1, podrán seguir siendo introducidos en el mercado, distribuidos, dispensados, vendidos y utilizados hasta que se agoten las existencias de esos medicamentos.

11. Las autoridades competentes de Malta podrán mantener en vigor las autorizaciones de comercialización que fueron concedidas, prorrogadas o mantenidas de conformidad con el artículo 126 *quater* de la Directiva 2001/83/CE y que sean válidas en el momento de la entrada en vigor de la presente Directiva, hasta el ... [cinco años y seis meses a partir de la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva].

Artículo 222

Transposición

1. Los Estados miembros pondrán en vigor a más tardar el ... [veinticuatro meses a partir de la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva] las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas necesarias para dar cumplimiento a lo establecido en la presente Directiva. Comunicarán inmediatamente a la Comisión el texto de dichas disposiciones. Los Estados miembros aplicarán dichas disposiciones a partir del ... [veinticuatro meses a partir de la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva].

2. No obstante, los Estados miembros podrán aplicar el artículo 59 de la presente Directiva a partir del ... [doce meses a partir de la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva] en relación con los medicamentos autorizados después de la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva. En el caso de un medicamento para el que se haya concedido una autorización de comercialización con arreglo al Reglamento (CE) n.º 726/2004 o a la Directiva 2001/83/CE entre el … [fecha de entrada en vigor de la presente Directiva] y el… [veinticuatro meses a partir de la fecha de entrada en vigor de la presente Directiva], el artículo 10, apartado 1, párrafo segundo, de la Directiva 2001/83/CE no se aplicará en el Estado miembro que haya realizado una solicitud de conformidad con el artículo 59 de la presente Directiva, si el titular de la autorización de comercialización no hubiera comercializado el medicamento ni lo hubiera suministrado de forma continuada en ese Estado miembro de conformidad con el artículo 59 de la presente Directiva.

3. Cuando los Estados miembros adopten dichas disposiciones, estas incluirán una referencia a la presente Directiva o irán acompañadas de dicha referencia en su publicación oficial. Incluirán asimismo una mención que precise que las referencias hechas en las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas en vigor a las Directivas derogadas por la presente Directiva se entenderán hechas a la presente Directiva. Los Estados miembros establecerán las modalidades de la mencionada referencia y la formulación de dicha mención.

4. Los Estados miembros comunicarán a la Comisión el texto de las principales disposiciones de Derecho interno que adopten en el ámbito regulado por la presente Directiva.

Artículo 223

Entrada en vigor

La presente Directiva entrará en vigor a los veinte días de su publicación en el *Diario Oficial de la Unión Europea*.

Artículo 224

Destinatarios

Los destinatarios de la presente Directiva son los Estados miembros.

Hecho en …, el …

Por el Parlamento Europeo	*Por el Consejo*
La Presidenta	*La Presidenta / El Presidente*

ANEXO I

Información que debe incluirse en la solicitud de autorización de comercialización

1) Nombre y apellidos o razón social y dirección permanente o sede social del solicitante y, en su caso, del fabricante.

2) Denominación del medicamento.

3) Datos cualitativos y cuantitativos de todos los componentes del medicamento, incluida la referencia de su denominación común internacional (DCI) recomendada por la Organización Mundial de la Salud, cuando la tenga, o la mención de la denominación química pertinente.

4) Una evaluación del riesgo para el medio ambiente de conformidad con los requisitos establecidos en los artículos 23 y 24.

5) En el caso de los medicamentos que consistan en organismos modificados genéticamente, o los contengan, una evaluación del riesgo para el medio ambiente en la que se identifiquen y caractericen los posibles peligros para la salud humana, los animales y el medio ambiente. Esta evaluación se llevará a cabo de conformidad con los elementos descritos en el artículo 8 del Reglamento (UE) 2026/…[+] y los requisitos del anexo II de la presente Directiva, sobre la base de los principios establecidos en el anexo II de la Directiva 2001/18/CE del Parlamento Europeo y del Consejo[1], teniendo en cuenta las especificidades de los medicamentos.

[+] DO: insértese en el texto el número del Reglamento que figura en el documento ST 7105/26 [2023/0131(COD)].

[1] Directiva 2001/18/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de marzo de 2001, sobre la liberación intencional en el medio ambiente de organismos modificados genéticamente y por la que se deroga la Directiva 90/220/CEE del Consejo (DO L 106 de 17.4.2001, p. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2001/18/oj).

6) Descripción del modo de fabricación.

7) Indicaciones terapéuticas, contraindicaciones y reacciones adversas.

8) Posología, forma farmacéutica, método y vía de administración y período de validez previsto.

9) 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 podría presentar para el medio ambiente.

10) Descripción de los métodos de control utilizados por el fabricante.

11) La confirmación por escrito de que el fabricante del medicamento ha verificado mediante auditorías, de conformidad con el artículo 151, el cumplimiento por parte del fabricante de la sustancia activa de los principios de las prácticas correctas de fabricación a que se refiere el artículo 163. La confirmación por escrito contendrá una referencia a la fecha de la auditoría y una declaración de que el resultado de la auditoría confirma que la fabricación respeta los principios de las prácticas correctas de fabricación.

12) Resultado de las pruebas:

a) farmacéuticas (físico-químicas, biológicas o microbiológicas),

b) no clínicas (toxicológicas y farmacológicas),

c) clínicas.

13) Cuando proceda, pruebas procedentes de otras fuentes de datos clínicos (estudios clínicos observacionales, registros).

14) Un resumen del sistema de farmacovigilancia del solicitante, que incluya los elementos siguientes:

a) una prueba de que el solicitante dispone de los servicios de una persona cualificada responsable de la farmacovigilancia,

b) los Estados miembros en los que reside y desempeña sus funciones la persona cualificada,

c) los datos de contacto de la persona cualificada,

d) una declaración firmada por el solicitante que certifique que dispone de los medios necesarios para desempeñar las funciones y asumir las responsabilidades que figuran en el capítulo IX,

e) una referencia a la ubicación del archivo maestro del sistema de farmacovigilancia del medicamento.

15) El plan de gestión de riesgos con la descripción del sistema de gestión de riesgos que el solicitante vaya a elaborar para el medicamento, junto con un resumen.

16) Una declaración según la cual los ensayos clínicos llevados a cabo fuera de la Unión cumplen los requisitos éticos del Reglamento (UE) n.º 536/2014.

17) Un resumen de las características del producto, de conformidad con el artículo 65, una maqueta del embalaje exterior que incluya las indicaciones contempladas en el anexo IV y del acondicionamiento primario del medicamento que incluya las indicaciones contempladas en el artículo 69, así como el prospecto de conformidad con el artículo 67.

18) Un documento del que se desprenda que el fabricante está autorizado en su propio país para fabricar medicamentos.

19) Copias de la documentación siguiente:

a) cualquier autorización de comercialización para introducir el medicamento en el mercado, obtenida en otro Estado miembro o en un tercer país, un resumen de los datos de seguridad, incluidos los datos contenidos en los informes periódicos actualizados en materia de seguridad, cuando se disponga de ellos, y las notificaciones de sospechas de reacciones adversas, junto con la lista de los Estados miembros en los que se esté examinando una solicitud de autorización de comercialización presentada de conformidad con la presente Directiva;

b) el resumen de las características del producto propuesto por el solicitante de conformidad con el artículo 65 o aprobado por las autoridades competentes del Estado miembro de conformidad con el artículo 46, y el prospecto propuesto de conformidad con el artículo 67 o aprobado por la autoridad competente del Estado miembro de conformidad con el artículo 79;

c) detalles de cualquier decisión de denegación de autorización de comercialización, tanto en la Unión como en un tercer país, y los motivos de tal decisión.

20) Una copia de la decisión de la Agencia de concesión de una designación de un medicamento como huérfano a que se refiere el artículo 66 del Reglamento (UE) 2026/…[+], acompañada de una copia de las conclusiones científicas pertinentes de la Agencia que justifiquen su decisión.

21) Cuando la solicitud de autorización de comercialización se refiera a un antimicrobiano, se incluirá también:

a) un plan de optimización de uso de los antimicrobianos, que incluya en particular información sobre:

i) las medidas de mitigación de riesgos para limitar el desarrollo de resistencia a los antimicrobianos relacionada con el uso, la prescripción y la administración del medicamento;

ii) la forma en que el titular de la autorización de comercialización tiene la intención de hacer un seguimiento de la resistencia al antimicrobiano y notificarla a la autoridad competente del Estado miembro o a la Agencia, según proceda;

iii) las medidas para supervisar la eficacia de la gestión de uso;

b) una descripción de los requisitos especiales de información indicados en el artículo 72;

c) información sobre el tamaño del envase, que deberá corresponder a la posología y la duración del tratamiento habituales.

[+] DO: insértese en el texto el número del Reglamento que figura en el documento ST 7105/26 [2023/0131(COD)].

22) Además de los requisitos establecidos en los artículos 7 y 10, en la solicitud de autorización de comercialización para un generador de radionucleidos deberá incluirse:

a) una descripción general del sistema junto con una descripción detallada de los componentes de este que puedan afectar a la composición o calidad del preparado nucleido hijo; y

b) datos cualitativos y cuantitativos del eluido o sublimado.

23) Certificados de las prácticas correctas de fabricación.

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. Maquetas y muestras

1.3.4. Resúmenes de las características del producto ya aprobados en los Estados miembros

1.4. Información acerca de los expertos

1.5. Requisitos específicos 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. Síntesis de la parte no clínica

2.5. Síntesis 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 o biológicas

3.1. Formato y presentación

3.2. Contenido: principios y requisitos básicos

3.2.1. Sustancia o sustancias activas

3.2.1.1. Información general e información sobre los materiales de partida y materias primas

3.2.1.2. Proceso de fabricación de las sustancias activas

3.2.1.3. Caracterización de las sustancias activas

3.2.1.4. Control de las sustancias activas

3.2.1.5. Estándares o materiales de referencia

3.2.1.6. Envase y sistema de cierre de la sustancia activa

3.2.1.7. Estabilidad de las sustancias activas

3.2.2. Medicamento terminado

3.2.2.1. Descripción y composición del medicamento terminado

3.2.2.2. Desarrollo farmacéutico

3.2.2.3. Proceso de fabricación del medicamento terminado

3.2.2.4. Control de los excipientes

3.2.2.5. Control del medicamento terminado

3.2.2.6. Estándares o materiales de referencia

3.2.2.7. Envase y cierre del medicamento terminado

3.2.2.8. Estabilidad del medicamento 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 los 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 varios 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 los pacientes concretos

Parte II: Expedientes de autorización de comercialización y requisitos específicos

1. Uso médico bien establecido

2 Medicamentos esencialmente similares

3. Datos adicionales exigidos en situaciones específicas

4. Medicamentos biológicos similares

5. Medicamentos de asociación en dosis fija

6. Documentación para las solicitudes de autorización en circunstancias excepcionales

7. Solicitudes mixtas de autorización de comercialización

Parte III: Medicamentos particulares

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. Introducción

2. Definiciones

3. Requisitos específicos relativos al módulo 3

3.1. Requisitos específicos para todos los medicamentos de terapia avanzada

3.2. Requisitos específicos para medicamentos de terapia génica

3.2.1 Introducción: producto terminado, sustancia activa y materiales de partida

3.2.1.1. Medicamento de terapia génica que contenga una secuencia de ácido nucleico recombinado o un microorganismo o virus modificado genéticamente

3.2.1.2. Medicamento de terapia génica que contenga células modificadas genéticamente

3.2.2. Requisitos específicos

3.3. Requisitos específicos para medicamentos de terapia celular somática y productos de ingeniería tisular

3.3.1. Introducción: producto terminado, sustancia activa y materiales de partida

3.3.2. Requisitos específicos

3.3.2.1. Materiales de partida

3.3.2.2. Proceso de fabricación

3.3.2.3. Estrategia de caracterización y control

3.3.2.4. Excipientes

3.3.2.5. Estudios de desarrollo

3.3.2.6. Materiales de referencia

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) n.º 1394/2007

3.4.2. Medicamentos combinados de terapia avanzada

4. Requisitos específicos relativos al módulo 4

4.1. Requisitos específicos para todos los medicamentos de terapia avanzada

4.2. Requisitos específicos para medicamentos de terapia génica

4.2.1. Farmacología

4.2.2. Farmacocinética

4.2.3. Toxicología

4.3. Requisitos específicos para medicamentos de terapia celular somática y productos de ingeniería tisular

4.3.1. Farmacología

4.3.2. Farmacocinética

4.3.3. Toxicología

5. Requisitos específicos relativos al módulo 5

5.1. Requisitos específicos para todos los medicamentos de terapia avanzada

5.2. Requisitos específicos para medicamentos de terapia génica

5.2.1. Estudios de farmacocinética humana

5.2.2. Estudios de farmacodinámica humana

5.2.3. Estudios de seguridad

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

5.3.2. Biodistribución, persistencia e injerto a largo plazo de los componentes de medicamento de terapia celular somática

5.3.3. Estudios de seguridad

5.4. Requisitos específicos para los productos de ingeniería tisular

5.4.1. Estudios farmacocinéticos

5.4.2. Estudios farmacodinámicos

5.4.3. Estudios de seguridad

Introducción y principios generales

1) Los datos y documentos que han de acompañar a toda solicitud de autorización de comercialización con arreglo al artículo 8 y al artículo 10, apartado 1, deberán presentarse de conformidad con los requisitos del presente anexo, siguiendo las orientaciones publicadas por la Comisión en las «Normas sobre medicamentos de la Comunidad Europea», volumen 2 B, Nota explicativa para los solicitantes, Medicamentos de uso humano, Presentación y contenido del expediente, Documento técnico común (DTC) (en lo sucesivo, «presentación del DTC de la Comunidad Europea»).

2) Los datos y documentos deberán presentarse en cinco módulos: el módulo 1 recoge los datos administrativos específicos para la Unión 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 estudios clínicos. En dicha presentación se aplica un formato común para todas las regiones de la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH)[1] (Unión Europea, Estados Unidos de América y Japón). Los cinco módulos mencionados deberán presentarse respetando estrictamente el formato, contenido y sistema de numeración que se definen pormenorizadamente en el volumen 2 B de la Nota explicativa para los solicitantes mencionada en el punto 1.

[1] Conferencia Internacional sobre Armonización de los Requisitos Técnicos para el Registro de Medicamentos de Uso Humano.

3) La presentación del DTC de la Comunidad 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, como simplificada o basada en bibliografía o en el consentimiento. 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, etc.

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 Especialidades Farmacéuticas / Comité de Medicamentos de Uso Humano y publicadas por la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos / la Agencia, así como las demás directrices farmacéuticas de la Unión publicadas por la Comisión en los distintos volúmenes de las «Normas sobre medicamentos de la Comunidad Europea».

5) Por lo que respecta a la parte cualitativa (química, farmacéutica y biológica) del expediente, son aplicables la totalidad de las monografías, incluidos los capítulos y monografías generales de la Farmacopea Europea.

6) El proceso de fabricación deberá cumplir los requisitos de la Directiva (UE) 2017/1572 y respetar los principios y directrices relativos a las prácticas correctas de fabricación, publicados por la Comisión en las «Normas sobre medicamentos de la Comunidad 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 proporcionarse todos los datos pertinentes acerca de todas las pruebas o ensayos farmacotoxicológicos o clínicos incompletos o abandonados relativos al medicamento o ensayos completos relacionados con indicaciones terapéuticas no cubiertas por la solicitud.

8) Todos los ensayos clínicos que se realicen en la Unión deberán cumplir los requisitos del Reglamento (UE) n.° 536/2014. Para poder ser tenidos en cuenta durante la evaluación de una solicitud, los ensayos clínicos realizados fuera de la Unión relacionados con medicamentos destinados a ser utilizados en la Unión deberán concebirse, realizarse y notificarse, por lo que respecta a las buenas prácticas clínicas y principios éticos, con arreglo a principios equivalentes a las disposiciones del Reglamento (UE) n.° 536/2014. Deberán llevarse a cabo de conformidad con 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 buenas prácticas de laboratorio establecidas en las Directivas 2004/9[2]/CE y 2004/10[3]/CE del Parlamento Europeo y del Consejo.

10) Los Estados miembros deberán garantizar también que todas las pruebas realizadas con animales se lleven a cabo con arreglo a la Directiva 2010/63/UE.

---

[2] Directiva 2004/9/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 11 de febrero de 2004, relativa a la inspección y verificación de las buenas prácticas de laboratorio (BPL) (DO L 50 de 20.2.2004, p. 28, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2004/9/oj).

[3] Directiva 2004/10/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 11 de febrero de 2004, sobre la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas relativas a la aplicación de los principios de buenas prácticas de laboratorio y al control de su aplicación para las pruebas sobre las sustancias químicas (DO L 50 de 20.2.2004, p. 44, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2004/10/oj).

11) Con el fin de hacer un seguimiento de la evaluación de los beneficios y los 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, todo cambio en los datos del expediente deberá someterse a las autoridades competentes conforme a los requisitos que figuran en el Reglamento (CE) n.º 1234/2008[4] o, si es pertinente, conforme a las disposiciones nacionales, así como los requisitos que se recogen en la publicación de la Comisión titulada «Normas sobre medicamentos de la Comunidad Europea», volumen 9.

El presente anexo se divide en cuatro partes:

– La parte I describe 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).

– La parte II dispone las excepciones que se aplicarán a las solicitudes específicas, a saber: uso médico bien establecido, medicamentos esencialmente similares, medicamentos de asociación en dosis fija, medicamentos biológicos similares, circunstancias excepcionales y solicitudes mixtas (parte bibliográfica y parte de estudios propios).

– La parte III trata sobre 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.

[4] Reglamento (CE) n.º 1234/2008 de la Comisión, de 24 de noviembre de 2008, relativo al examen de las modificaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización de medicamentos para uso humano (DO L 334 de 12.12.2008, p. 7, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2008/1234/oj).

– La parte IV, acerca de los medicamentos de terapia avanzada, atañe a 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 las sustancias activas, junto con su forma farmacéutica, vía de administración, concentración 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 las plantas donde se realizan las distintas fases de fabricación (incluido el fabricante del producto terminado y los fabricantes de las sustancias activas) y, cuando proceda, el nombre y dirección del importador.

El solicitante deberá identificar el tipo de solicitud e indicar qué muestras se aportan también, de haberlas.

Deberán adjuntarse con los datos administrativos copias de la autorización de fabricación tal como se define en el artículo 146, junto con una lista de países en los que se haya concedido la autorización, copias de los resúmenes de características del producto con arreglo al artículo 65 aprobadas por los Estados miembros y la lista de países en los que se haya presentado la solicitud.

Tal como se señala en el formulario de solicitud, los solicitantes deberán comunicar, entre otros elementos, datos detallados sobre el medicamento objeto de la solicitud, la base jurídica de la solicitud, el titular propuesto de la autorización de comercialización y los fabricantes, información sobre la condición de medicamento huérfano, asesoramiento científico y el programa de desarrollo pediátrico.

1.3. **Resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto**

1.3.1. *Resumen de las características del producto*

El solicitante deberá proponer un resumen de las características del producto, con arreglo al artículo 65.

1.3.2. *Etiquetado y prospecto*

Deberá proporcionarse el texto del etiquetado propuesto para el acondicionamiento primario y el embalaje exterior, así como para el prospecto. Todos ellos deberán ajustarse a los elementos obligatorios que se relacionan en los artículos 66 a 82 sobre el etiquetado de los medicamentos de uso humano y sobre el prospecto, y en los anexos IV y VI.

1.3.3. *Maquetas y muestras*

El solicitante deberá aportar muestras o maquetas del acondicionamiento primario y del embalaje exterior, las etiquetas y los prospectos del medicamento correspondiente.

1.3.4. *Resúmenes de las características del producto ya aprobados en los Estados miembros*

Con los datos administrativos del formulario de solicitud se adjuntarán copias de todos los resúmenes de características del producto con arreglo al artículo 65 y al artículo 46, apartados 1 a 5, tal como los hayan aprobado los Estados miembros, en su caso, y una lista de países en los que se ha presentado solicitud.

1.4. **Información acerca de los expertos**

Con arreglo al artículo 8, apartado 2, los expertos deberán proporcionar informes detallados de sus observaciones 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 pronunciarse sobre 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 síntesis de la parte no clínica (datos extraídos de estudios realizados en animales) y una síntesis 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 específicos para los distintos tipos de solicitudes**

La parte II del presente anexo dispone los requisitos específicos para los distintos tipos de solicitudes.

1.6. **Evaluación del riesgo para el medio ambiente**

Cuando proceda, en las solicitudes de autorización de comercialización se incluirá una evaluación general sintética de los posibles riesgos para el medio ambiente debido a la utilización 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 consistan en organismos modificados genéticamente (OMG), o los contengan, en el sentido del artículo 2 de la Directiva 2001/18/CE.

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 la Directiva 2001/18/CE, teniendo en cuenta todos los documentos de orientación publicados por la Comisión acerca de la aplicación de dicha 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 a la parte B de la Directiva 2001/18/CE;

– 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 dicha Directiva;

– 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 poscomercialización y la determinación de todo dato especial que deba figurar en el resumen de las características del producto, el etiquetado o el prospecto;

– medidas adecuadas para informar a los ciudadanos.

Deberá incluirse la firma fechada del autor, información sobre los datos académicos, de formación y experiencia laboral del autor, y una declaración sobre 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 descritos en el artículo 8 de la presente Directiva.

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 cumplir los principios y requisitos básicos siguientes:

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 no que se sigan las directrices pertinentes. En este documento se expondrán el alcance y las líneas generales de los datos detallados correspondientes que se presentan en el módulo 3.

2.4. **Síntesis 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 cualquier desviación de 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 discutirán las repercusiones de las conclusiones en relación con la seguridad del medicamento para la utilización clínica prevista en el ser humano.

2.5. **Síntesis de la parte clínica**

La síntesis 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 expondrá el enfoque del desarrollo clínico del medicamento, incluyendo el diseño del estudio crítico, las decisiones relacionadas con los estudios y la realización de estos.

Se ofrecerá una breve síntesis 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 previstas y una evaluación de cómo el resumen de características del producto y otros enfoques optimizarán los beneficios y gestionarán los riesgos.

Se explicarán los problemas relativos a la eficacia o la seguridad que se planteen en el desarrollo, así como los problemas pendientes de solución.

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. Incluirá 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 O BIOLÓGICAS O AMBAS

3.1. **Formato y presentación**

El esquema general del módulo 3 es el siguiente:

- Índice
- Conjunto de datos
  - *Sustancia activa*

    Información general

    - Nomenclatura
    - Estructura
    - Propiedades generales

    Fabricación

    - Fabricantes
    - Descripción del proceso de fabricación y de los sistemas de control del proceso
    - Control de materiales

– Control de etapas críticas y de los productos intermedios

– Validación o evaluación del proceso

– Desarrollo del proceso de fabricación

Caracterización

– Elucidación de la estructura y otras características

– Impurezas

Control de la sustancia activa

– 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

– *Medicamento terminado*

Descripción y composición del medicamento

Desarrollo farmacéutico

– Componentes del medicamento

  – Sustancia activa

  – 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

– Fabricantes

– 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 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 medicamento terminado

- Especificaciones
- Procedimientos analíticos
- Validación de los procedimientos analíticos
- Análisis de lotes
- Caracterización de las impurezas
- 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

– *Anexos*

- Instalaciones y equipo (únicamente medicamentos biológicos)

– Evaluación de la seguridad respecto a los agentes adventicios

– Excipientes

– *Información suplementaria para la Unión*

– Esquema de la validación del proceso para el medicamento terminado

– Producto sanitario

– Certificados de idoneidad

– Medicamentos que contengan o utilicen en el proceso de fabricación materiales de origen animal o humano (procedimiento relativo a las encefalopatías espongiformes transmisibles, EET)

– Referencias bibliográficas

3.2. **Contenido: principios y requisitos básicos**

1) Los datos químicos, farmacéuticos y biológicos que se comuniquen deberán incluir, en relación con las sustancias activas y el medicamento terminado, toda la información pertinente acerca del desarrollo, el proceso de fabricación, la caracterización y propiedades, operaciones y requisitos de control de calidad, la estabilidad, así como una descripción de la composición y presentación del medicamento terminado.

2) Se presentarán dos conjuntos principales de datos, respectivamente relacionados con las sustancias activas y con el medicamento terminado.

3) Este módulo deberá, además, proporcionar información detallada sobre los materiales de partida y materias primas utilizados durante las operaciones de fabricación de las sustancias activas, y los excipientes incorporados en la formulación del medicamento terminado.

4) Todos los procedimientos y métodos utilizados para la fabricación y control de la sustancia activa y el medicamento 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 de los avances científicos 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 correspondiente referencia detallada a las monografías y capítulos generales de la Farmacopea Europea.

5) Las monografías de la Farmacopea Europea serán aplicables a todas las sustancias, preparaciones y formas farmacéuticas que figuren en ella. Con respecto a otras sustancias, cada Estado Miembro podrá solicitar el cumplimiento de su propia farmacopea nacional.

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 correspondiente referencia detallada a las monografías y capítulos generales de la Farmacopea Europea.

6) En caso de que los materiales de partida, materias primas, sustancias activas o excipientes no estén descritos en la Farmacopea Europea ni en la farmacopea de un Estado Miembro, podrá aceptarse el cumplimiento de 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 la sustancia activa 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 de Calidad del Medicamento y la Asistencia Sanitaria del Consejo de Europa, 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 cambiado desde la concesión del certificado de idoneidad por parte de la Dirección Europea de Calidad del Medicamento y la Asistencia Sanitaria del Consejo de Europa.

8) Para una sustancia activa bien definida, su fabricante o el solicitante podrán disponer que:

   i) la descripción del proceso de fabricación,

   ii) el control de calidad durante la fabricación y

   iii) la validación del proceso

   se proporcionen en un documento separado directamente a las autoridades competentes por el fabricante de la sustancia activa, en calidad de archivo maestro de la sustancia activa.

En este caso, sin embargo, el fabricante deberá proporcionar al solicitante todos los datos que puedan resultar necesarios para que este asuma la responsabilidad del medicamento. El fabricante deberá comprometerse por escrito frente al solicitante a garantizar la homogeneidad de los lotes y a no cambiar el proceso de fabricación o las especificaciones sin haberle previamente informado. Se deberán presentar a las autoridades competentes los datos y documentos en apoyo de la solicitud de cambio; dichos datos y documentos también se proporcionarán al solicitante cuando se refieran a la parte abierta del archivo maestro de la sustancia activa.

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 de Calidad del Medicamento y la Asistencia Sanitaria del Consejo de Europa o bien los datos científicos que corroboren dicho cumplimiento.

10) En relación con los agentes adventicios, deberá facilitarse información que evalúe el riesgo con respecto a la contaminación potencial por dicho tipo de agentes, ya sean virales o no virales, tal como se establece en las directrices correspondientes y en la monografía general y el capítulo general 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 medicamento terminado.

12) Si, con arreglo al artículo 1, apartado 8, párrafo segundo, o al artículo 1, apartado 9, párrafo segundo, del Reglamento (UE) 2017/745, un producto está regulado por la presente Directiva, el expediente de autorización de comercialización incluirá, cuando estén disponibles, los resultados de la evaluación de la conformidad de la parte que constituye un producto sanitario con los requisitos generales pertinentes de seguridad y funcionamiento que figuran en el anexo I de dicho Reglamento contenidos en la declaración UE de conformidad del fabricante o en el certificado correspondiente expedido por un organismo notificado que permita al fabricante colocar el marcado CE en el producto sanitario.

Si el expediente no incluye los resultados de la evaluación de la conformidad a la que se refiere el párrafo primero y si para la evaluación de la conformidad del producto, utilizado por separado, se exige la participación de un organismo notificado con arreglo al Reglamento (UE) 2017/745, la autoridad exigirá al solicitante que presente un dictamen sobre la conformidad de la parte que constituye un producto sanitario con los requisitos generales de seguridad y funcionamiento que figuran en el anexo I de dicho Reglamento, emitido por un organismo notificado designado con arreglo al mismo Reglamento para el tipo de producto en cuestión.

3.2.1 *Sustancias activas*

3.2.1.1. Información general e información sobre los materiales de partida y materias primas

a) Se proporcionará información sobre la nomenclatura de la sustancia activa, incluyendo la denominación común internacional recomendada (DCI), la denominación de la Farmacopea Europea si procede y las denominaciones químicas.

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», .por lo que se refiere a los medicamentos biológicos, 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 recombinados, incluidas las células primarias).

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 anexo I del Reglamento (UE) 2026/…[+]; los medicamentos de terapia avanzada tal como se definen en el artículo 5, apartado 1, punto 8, de la presente Directiva.

Cualquier otra sustancia utilizada para la fabricación o extracción de las sustancias activas, pero de la que no derivan directamente dichas sustancia activas, 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 de las sustancias activas

a) La descripción del proceso de fabricación de la sustancia activa representa el compromiso del solicitante respecto a la fabricación de la sustancia activa. 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.

b) Se presentará una relación de todos los materiales necesarios para fabricar las sustancias activas, 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.

[+] DO: Insértese en el texto el número del Reglamento que figura en el documento ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Se presentará el nombre, la dirección y la responsabilidad de cada fabricante, incluidos sus contratistas, y cada una de las plantas de producción o instalaciones propuestas dedicadas a la fabricación y ensayo.

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 la sustancia activa 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 celulares, las mezclas de suero o plasma y otros materiales de origen biológico, así como, siempre que sea posible, los materiales de los que se hayan obtenido deberán someterse a ensayo para comprobar que están libres de agentes adventicios.

Cuando la presencia de agentes adventicios potencialmente patogénicos sea inevitable, el material correspondiente deberá utilizarse únicamente si un tratamiento posterior garantiza su eliminación 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 deberá ser demostrada 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 y procedimientos 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 o los estudios de evaluación.

e) Si la presencia de agentes adventicios potencialmente patógenos es inevitable, el material correspondiente deberá utilizarse únicamente si un tratamiento posterior garantiza su eliminación o inactivación, y esto deberá ser validado en el apartado en que se trate 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 o la planta de fabricación de la sustancia activa.

3.2.1.3. Caracterización de las sustancias activas

Deberán presentarse datos que pongan de manifiesto la estructura y otras características de las sustancias activas.

Se facilitará la confirmación de la estructura de las sustancias activas a partir de algún método físico-químico, inmuno-químico o biológico, así como información sobre las impurezas.

3.2.1.4. Control de las sustancias activas

Se presentará información detallada sobre las especificaciones utilizadas para los controles de rutina de las sustancias activas, 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 de la sustancia activa

Se presentará la descripción del envase y los sistemas de cierre y sus especificaciones.

3.2.1.7. Estabilidad de las sustancias activas

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 sobre estabilidad, incluida la información relativa a los procedimientos de análisis seguidos para obtener dichos datos, así como la validación de dichos procedimientos.

c) Se facilitarán el protocolo de estabilidad posterior a la autorización y el compromiso de estabilidad.

3.2.2 *Medicamento terminado*

3.2.2.1 Descripción y composición del medicamento terminado

Deberá describirse el medicamento terminado y su composición. La información deberá incluir la descripción de la forma farmacéutica y su composición con todos los componentes del medicamento terminado, la cantidad de estos por unidad y la función:

– de los componentes de las sustancias activas;

– de los componentes de los excipientes, cualquiera que sea su naturaleza o la cantidad utilizada, incluyendo los colorantes, conservantes, adyuvantes, estabilizadores, espesantes, emulsionantes, correctores del sabor, aromatizantes, etc.;

– de 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 por el paciente o administrados de otra forma;

– estos datos deberán completarse con cualquier otro dato relevante relacionado con el tipo de envase y, si procede, su sistema de cierre, junto con detalles de los dispositivos que serán utilizados para la administración del medicamento y que se suministrarán con él.

No obstante la aplicación de lo dispuesto en el anexo I, punto 3, por «terminología usual» a utilizar en la descripción de los componentes del medicamento, deberá entenderse:

– cuando se trate de sustancias 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 las restantes sustancias, 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 su origen y modo de obtención, completándose estos datos con cualquier otro detalle relevante, en caso necesario;

– con respecto a los colorantes, la designación establecida en los actos de ejecución adoptados con arreglo al artículo 30, apartado 3, de la presente Directiva o en el Reglamento (CE) n.° 1333/20008 del Parlamento Europeo y del Consejo[5].

[5] Reglamento (CE) n.º 1333/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 2008, sobre aditivos alimentarios (DO L 354 de 31.12.2008, p. 16, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2008/1333/oj)..

Para proporcionar la composición cuantitativa de las sustancias activas del medicamento terminado, será preciso, según la forma farmacéutica, especificar la masa o el número de unidades de actividad biológica, bien sea por unidad de dosis o por unidad de masa o de volumen, de cada sustancia activa.

Las sustancias activas presentes en forma de compuestos o derivados se designarán cuantitativamente mediante su masa total y, en caso necesario o pertinente, mediante la masa de las fracciones activas de la molécula.

En el caso de los medicamentos que contengan una sustancia activa cuya autorización de comercialización se haya solicitado en cualquier Estado miembro por primera vez, la declaración cuantitativa de una sustancia activa 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 cuantitativa expresada de la misma manera para la misma sustancia activa.

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 internacional de actividad biológica, es esta 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

La presente sección 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 la presente sección 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 las secciones pertinentes 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 de la sustancia activa con los excipientes, así como las características físico-químicas clave de la sustancia activa que puedan influir en la eficacia del producto terminado o en la compatibilidad de las distintas sustancias activas 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 las formulaciones.

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 los procesos de fabricación utilizados para producir lotes clínicos pivotales y el proceso empleado para la fabricación del medicamento 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 medicamento terminado

a) La descripción del método de fabricación que, conforme a lo establecido en el anexo I, punto 6, 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 continuo, 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 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 plantas 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 todas las sustancias activas 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 presentarán 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 los excipientes, 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 la presente Directiva o en el Reglamento (CE) n.° 1333/2008. Además, los colorantes deberán cumplir los criterios de pureza que se establecen en el Reglamento (UE) n.° 231/2012 de la Comisión[6].

[6] Reglamento (UE) n ° 231/2012 de la Comisión, de 9 de marzo de 2012, por el que se establecen especificaciones para los aditivos alimentarios que figuran en los anexos II y III del Reglamento (CE) n ° 1333/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo (DO L 83, 22.3.2012 , p. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2012/231/oj).

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 espongiformes animales, el solicitante deberá demostrar asimismo que, en el caso de los excipientes, el medicamento está fabricado con arreglo a 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*.

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 de la sustancia activa 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 la sección dedicada a las sustancias activas 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 medicamento terminado

A efectos de control del medicamento 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 o 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 de la sustancia activa en el producto terminado no podrá ser superior a ± 5 % en el momento de fabricación.

Se presentará información detallada sobre las especificaciones (visto bueno para la distribución y período de validez), la justificación 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 controlar el medicamento terminado, en caso de que no se hayan presentado anteriormente en el apartado relativo a la sustancia activa.

3.2.2.7. Envase y cierre del medicamento terminado

Se proporcionará la descripción del envase y los 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 embalaje exterior no funcionales únicamente se proporcionará una breve descripción. Para los materiales de embalaje exterior funcionales se proporcionará información suplementaria.

3.2.2.8. Estabilidad del medicamento 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 detallados de los estudios sobre estabilidad, incluida la información relativa a los procedimientos de análisis seguidos para obtener dichos 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 posterior a la autorización y el compromiso de estabilidad.

4. MÓDULO 4: INFORMES NO CLÍNICOS

4.1. 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 – Interacciones

– *Toxicología*

- Toxicidad por dosis única
- Toxicidad por dosis repetidas – Interacciones
- Genotoxicidad
  - *In vitro*
  - *In vivo* (incluidas las evaluaciones toxicocinéticas de apoyo) – Interacciones
- Carcinogénesis
  - Estudios a largo plazo
  - Estudios a corto o medio plazo
  - Otros estudios – Interacciones

- Toxicidad en la reproducción y el desarrollo
    - Fertilidad y desarrollo embrionario inicial
    - Desarrollo embrionario y fetal
    - Desarrollo prenatal y posnatal
    - Estudios en los que se administran dosis a las crías (animales jóvenes) o se evalúan posteriormente
- Tolerancia local – Interacciones

– *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 profesionales clínicos sobre el potencial terapéutico y toxicológico del medicamento.

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 lo siguiente:

– 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 estos;

– se considerará la evaluación 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 de las sustancias activas, la validación de su eliminación podrá sustituir al estudio.

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 al grupo terapéutico previsto y por encima de este. Las técnicas experimentales, a no ser que sean las que se utilicen habitualmente, se describirán con tal grado de detalle que permitan su reproducción, debiendo el investigador demostrar su validez. Deberá estudiarse todo indicio de cambio de las respuestas derivadas de la administración reiterada de la sustancia.

Respecto a la interacción farmacodinámica de los medicamentos, los ensayos de combinaciones de sustancias activas podrán venir motivados por premisas farmacológicas o por indicios de un efecto terapéutico. En el primer caso, el estudio farmacodinámico deberá poner de manifiesto aquellas interacciones, que puedan hacer que la combinación tenga valor para su uso terapéutico. 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, deberá investigarse la importancia de cualquier efecto secundario adverso.

4.2.2. *Farmacocinética*

Se entiende por «farmacocinética» el estudio del conjunto de procesos que sufren la sustancia activa 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 podrá 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 que puedan administrarse 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 podrán realizarse estudios *in vitro*, con la ventaja de la utilización de material humano para su comparación con material animal: es decir, unión a proteínas, metabolismo, interacción entre medicamentos.

Es necesario el estudio farmacocinético de todos los principios farmacológicamente activos. Cuando se trate de nuevas combinaciones de sustancias conocidas que hayan sido estudiadas con arreglo a las disposiciones de la presente Directiva, no será necesario exigir los estudios farmacocinéticos si las pruebas de toxicidad y la experimentación clínica justifican su omisión.

El programa farmacocinético se diseñará de modo que permita la comparación y la extrapolación entre animales y seres humanos.

4.2.3. *Toxicología*

a) Toxicidad por dosis única

Se entenderá por «prueba de toxicidad por dosis única» un estudio cualitativo y cuantitativo de las reacciones tóxicas que pueden derivarse de una administración única de las sustancias activas contenidas en el medicamento, en las proporciones y en el estado físico-químico en que están presentes en el medicamento en cuestión.

Las pruebas de toxicidad por dosis única deberán realizarse con arreglo a las guías pertinentes publicadas por la Agencia.

b) Toxicidad por dosis repetidas – Interacciones

Las pruebas de toxicidad por dosis repetidas tendrán por objeto revelar las alteraciones funcionales o anatomo-patológicas subsiguientes a la administración repetida de la sustancia activa o de la combinación de sustancias activas en cuestión y establecer de qué modo se relacionan dichas alteraciones con la posología.

Por lo general, es aconsejable realizar dos pruebas: una a corto plazo, durante dos a cuatro semanas, y otra a largo plazo, cuya duración dependerá de las condiciones de la utilización clínica. Su objeto es describir los posibles efectos nocivos, a los que debería prestarse atención en los estudios clínicos. La duración se define en las directrices correspondientes publicadas por la Agencia.

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. Estos estudios serán obligatorios 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 dosis repetidas.

3. No son necesarios los estudios con compuestos 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 hasta 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 ser necesaria la realización de estudios adicionales 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 no deberá ser un roedor. Los estudios perinatales y posnatales se llevarán a cabo con al menos una especie. Si se sabe que el metabolismo de un medicamento en una determinada especie es similar al del hombre, es deseable incluir esa especie. También es deseable que una de las especies sea la misma que la de los estudios de toxicidad por dosis repetidas.

El estado de los conocimientos científicos en el momento en que se presente la solicitud se tendrá en cuenta al determinar la concepción del estudio.

f) Tolerancia local

El objetivo de los estudios de tolerancia local es determinar si los medicamentos (tanto las sustancias activas 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 o los excipientes en el tratamiento de los 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 de 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 ensayos *in vitro* validados, siempre que los resultados de los ensayos 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 LOS 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 — Métodos
  - *Informes de estudios sobre farmacocinética mediante biomateriales humanos*
    - Informes de estudios de unión a proteínas del plasma
    - Informes de estudios sobre metabolismo hepático y de interacción
    - Informes de estudios mediante otros biomateriales humanos — Métodos

– *Informes de estudios de farmacocinética humana*

  – Informes de estudios de farmacocinética y tolerabilidad inicial en sujetos sanos

  – Informes de estudios de farmacocinética y tolerabilidad inicial en pacientes

  – Informes de estudios de farmacocinética de factores intrínsecos

  – Informes de estudios de farmacocinética de factores extrínsecos

  – Informes de estudios de farmacocinética poblacional — Métodos

– *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 — Métodos

– *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 varios estudios, incluido cualquier metaanálisis, análisis comparativo y análisis integrado formal.

– Otros informes de estudio — Métodos

– *Informes de experiencia posterior a la comercialización*

– Referencias bibliográficas — Métodos

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 10, apartado 1, y en el anexo I, punto 12, deberán permitir formarse una opinión suficientemente fundada y científicamente válida acerca de si el medicamento 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; previa petición, se deberán suministrar los informes farmacológicos y toxicológicos completos. Cuando se trate de materiales 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 quince 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 y en aquellos casos en que no haya solicitudes de comercialización pendientes o previstas en la Unión, 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 el método del ensayo, con las condiciones en las que se efectúe y gestione, así como los pormenores del medicamento de investigación, el medicamento de referencia 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; los certificados de auditoría, cuando se disponga de ellos. El promotor o el propietario subsiguiente conservará el informe final durante cinco años después de que el medicamento deje de estar autorizado.

Además de los ensayos que se realicen dentro de la Unión, el titular de la autorización de comercialización tomará todas las medidas suplementarias para el archivo de la documentación con arreglo a lo dispuesto en el Reglamento (UE) n.° 536/2014 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 estas 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 el método del ensayo, con las condiciones en las que se efectúa y gestiona, así como los pormenores del medicamento objeto de estudio que se emplee;

– los certificados de auditoría, cuando se disponga de ellos;

– la lista de investigadores; cada investigador deberá indicar su nombre, dirección, 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 (principal) responsable de la coordinación.

e) Los datos sobre los ensayos clínicos a que se refiere la letra d) 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 estas, 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 sobredosificación. Cuando informe sobre los resultados de un estudio multicéntrico, el investigador principal deberá expresar, en sus conclusiones, su opinión sobre la seguridad y eficacia del 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 de 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 estén expuestos a un riesgo especial (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 los factores variables implicados.

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 concomitantemente;

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 revisarse ensayos no clínicos, toxicológicos y farmacológicos adicionales.

j) Si el medicamento está destinado a ser administrado de forma prolongada, habrá que suministrar datos sobre todo cambio de la acción farmacológica tras una administración repetida, 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 el artículo 10, apartado 1, letra a), de la Directiva 2001/83/CE en su versión inicial.

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 vitro* o *ex vivo* para evaluar las propiedades farmacocinéticas de las sustancias medicamentosas.

A este respecto, se entregarán informes de estudios de unión a 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 no clínicos.

Además de los estudios normales de farmacocinética de muestras múltiples, los análisis de farmacocinética poblacional 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 tolerabilidad 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 de farmacocinética poblacional.

b) Cuando el medicamento vaya a administrarse, de forma habitual, concomitantemente con otros medicamentos, deberán proporcionarse datos sobre las pruebas de administración conjunta realizadas para demostrar posibles cambios de la acción farmacológica.

Se investigarán las interacciones farmacocinéticas entre las sustancias activas 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, concomitantemente con otros medicamentos, deberán proporcionarse datos sobre las pruebas de administración conjunta realizadas para demostrar posibles cambios de la acción farmacológica.

Se investigarán las interacciones farmacodinámicas entre las sustancias activas 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 de 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, que 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.

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 cambios en 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 las mismas sustancias activas, a ser posible en relación con la tasa de utilización.

5.2.7. *Cuadernos de recogida de datos y listados de los pacientes concretos*

Al presentar los cuadernos de recogida de datos y los listados de los pacientes concretos con arreglo a las directrices pertinentes publicadas por la Agencia, 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. USO MÉDICO BIEN ESTABLECIDO

Se aplicarán las normas específicas que se exponen a continuación a los medicamentos cuyas sustancias activas tengan, tal como se menciona en el artículo 14, un «uso médico bien establecido», 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 bien establecido:

a) Los factores que han de tenerse en cuenta para determinar un uso médico bien establecido de los componentes del medicamento son los siguientes:

– el período durante el que se ha utilizado una sustancia,

– los aspectos cuantitativos de la utilización de la sustancia,

– el grado de interés científico de su utilización (que se refleja en la literatura científica publicada), y

– la coherencia de las evaluaciones científicas.

Por tanto, pueden ser necesarios períodos de tiempo diferentes a fin de establecer el uso bien establecido de las diferentes sustancias. En todo caso, el período de tiempo necesario para establecer que un componente de un medicamento tiene un uso médico bien establecido 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.

b) La documentación presentada por el solicitante deberá cubrir todos los aspectos de la evaluación de la seguridad o de la eficacia e incluir o hacer referencia a una revisión de la literatura 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. Deberá comunicarse toda la documentación existente, tanto favorable como desfavorable. Respecto a las disposiciones sobre «uso médico bien establecido», es particularmente necesario aclarar que la «referencia bibliográfica» a otras pruebas (estudios posteriores a la comercialización, estudios epidemiológicos, etc.), y no solo 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 o eficacia, pese a la ausencia de determinados estudios.

d) En las síntesis de las partes no clínicas o de las partes clínicas deberá explicarse la relevancia de todos los datos presentados relativos a un medicamento diferente de aquel que será comercializado. Se deberá valorar si el medicamento examinado puede considerarse similar a aquel cuya autorización de comercialización se ha solicitado a pesar de las diferencias existentes.

e) La experiencia posterior a la comercialización de otros medicamentos 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 10, apartado 1, letra a), inciso i), de la Directiva 2001/83/CE en su versión inicial (medicamentos esencialmente similares) 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 10, apartado 1, letra a), inciso iii), de la Directiva 2001/83/CE en su versión inicial (medicamentos esencialmente similares, esto es, genéricos) 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 este no sea un medicamento biológico (véase la parte II, punto 4, medicamentos biosimilares).

Los resúmenes o síntesis de las partes no clínicas o clínicas de dichos medicamentos se centrarán especialmente en los elementos siguientes:

– los motivos por los que se reclama la similaridad esencial;

– un resumen de las impurezas presentes en lotes de las sustancias activas así como las del medicamento terminado (y, cuando proceda, los productos de descomposición que se forman durante el almacenamiento) tal como se propone para ser comercializado, 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 literatura 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 o su grupo terapéutico deberá discutirse en los resúmenes o síntesis de las partes no clínicas o clínicas y justificarse mediante la literatura publicada o estudios adicionales;

– 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 una sustancia activa autorizada, en caso de que afirme la similaridad esencial.

3. DATOS ADICIONALES EXIGIDOS EN SITUACIONES ESPECÍFICAS

Cuando la sustancia activa 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 cambio alguno en la farmacocinética de la fracción, la farmacodinamia o la toxicidad que pueda cambiar su perfil de seguridad/eficacia. De lo contrario, se considerará que tal asociación constituye una nueva sustancia activa.

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 o de los ensayos clínicos.

4. MEDICAMENTOS BIOSIMILARES

En el caso de los medicamentos biológicos lo dispuesto en el artículo 10, apartado 1, letra a, inciso iii), de la Directiva 2001/83/CE en su versión inicial puede no ser suficiente. Si la información exigida en el caso de medicamentos esencialmente similares (genéricos) no permite la demostración de la naturaleza análoga de dos medicamentos biológicos, se deberán facilitar datos adicionales, 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, tal como se define en el artículo 5, apartado 1, punto 14, que se relacione con un medicamento original que haya obtenido la autorización de comercialización en la Unión, se aplicará el enfoque siguiente.

– 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 adicionales (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, en las que se tienen en cuenta las características de los productos 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. MEDICAMENTOS DE ASOCIACIÓN EN DOSIS FIJA

Las solicitudes basadas en el artículo 10, apartado 1, letra b), de la Directiva 2001/83/CE en su versión inicial se referirán a medicamentos nuevos compuestos por dos sustancias activas como mínimo que no han sido autorizados anteriormente como medicamento de asociación en dosis fija.

En el caso de esas solicitudes se presentará un expediente completo (módulos 1 a 5) para el medicamento de asociación en dosis fija. Si procede, se facilitará información relativa a las plantas de fabricación y la evaluación de la seguridad de los agentes adventicios.

6. DOCUMENTACIÓN PARA LAS SOLICITUDES DE AUTORIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES

Cuando, como se establece en el artículo 48, apartados 1 y 2, el solicitante pueda demostrar que no puede suministrar datos completos sobre la eficacia y seguridad en las condiciones normales de uso, por alguna de las razones siguientes:

– los casos para los que está indicado el medicamento en cuestión se presentan tan raramente que el solicitante no puede razonablemente estar obligado a aportar pruebas 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 beneficio-riesgo;

– el medicamento de que se trate solo se suministrará con prescripción médica y, en algunos casos, solo se autorizará su administración si se efectúa bajo estricta supervisión médica, 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 o 5 constan de una combinación de informes de estudios limitados clínicos o no clínicos realizados por el solicitante y de referencias bibliográficas. Todos los demás módulos serán conformes 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 PARTICULARES

En esta parte se establecen los requisitos relacionados con la naturaleza de determinados medicamentos.

1. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

1.1. Medicamentos derivados del plasma

Respecto a los medicamentos derivados de sangre o plasma humanos y como excepción a lo dispuesto en el módulo 3, los requisitos del expediente 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 dispuesto en la presente parte.

a) P r i n c i p i o s

A efectos del presente anexo:

– Se entenderá por «archivo principal sobre plasma» aquella documentación independiente y separada 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 o materia prima para la fabricación de subfracciones o fracciones intermedias, componentes del excipiente y sustancias activas, que forman parte de los medicamentos o productos sanitarios mencionados en el Reglamento (UE) 2017/745.

– 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 o a la autoridad competente. En caso de que el solicitante de una autorización de comercialización o el titular de la autorización de comercialización no sea 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 el 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 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 Reglamento (UE) 2024/1938, 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

i) Información acerca de los centros o establecimientos en los que se recoge la sangre o plasma, incluidas la inspección y autorización, y datos epidemiológicos sobre infecciones transmisibles por la sangre.

ii) Información acerca de los centros o establecimientos en los que se realizan análisis de las donaciones y mezclas de plasma, incluida la situación de inspección y autorización.

iii) Criterios de selección/exclusión de los donantes de sangre y plasma.

iv) Sistema implantado que permite rastrear el itinerario de cada donación desde el establecimiento de recogida de sangre y plasma hasta los productos terminados y viceversa.

2) Calidad y seguridad del plasma

i) Cumplimiento de las monografías de la Farmacopea Europea.

ii) Análisis de las donaciones y mezclas de sangre y plasma para detectar agentes infecciosos, incluida la información sobre los métodos de análisis y, en el caso de las mezclas de plasma, datos de validación acerca de los métodos de análisis empleados.

iii) Características técnicas de las bolsas de recogida de sangre y plasma, incluida información sobre las soluciones anticoagulantes empleadas.

iv) Condiciones de almacenamiento y transporte de plasma.

v) Procedimientos para el mantenimiento de inventarios o períodos de cuarentena.

vi) Caracterización de la mezcla de plasma .

3) Sistema en funcionamiento entre el fabricante de medicamentos derivados de plasma o la entidad que se ocupa del fraccionamiento o procesamiento del plasma, por un parte, y los centros o establecimientos de recogida y análisis de la sangre y plasma, por otra, que define las condiciones de su interacción y las especificaciones acordadas entre ellos.

Además, en el archivo principal sobre plasma se incluirá una lista de los medicamentos para los que es válido el archivo principal sobre plasma, 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 Reglamento (UE) n.º 536/2014.

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 independiente en caso de que este no exista ya.

– El archivo principal sobre plasma estará sujeto a una evaluación científica y técnica que realiza la Agencia. La evaluación positiva supondrá la expedición de un certificado de cumplimiento de la legislación de la Unión relativo al archivo principal sobre plasma, que irá acompañado del informe de evaluación. El certificado que se expedirá tendrá validez en toda la Unión.

– El archivo principal sobre plasma se actualizará y certificará de nuevo anualmente.

– Los cambios introducidos posteriormente en los términos del archivo principal sobre plasma deberán seguir el procedimiento de evaluación establecido en el Reglamento (CE) n.º 1234/2008, relativo al examen de las modificaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización pertenecientes al ámbito de aplicación del Reglamento (UE) 2026/…[+]. Las condiciones para la evaluación de dichos cambios se establecen en el Reglamento (CE) n.º 1234/2008.

– 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 plasma sobre los medicamentos de que se trate.

[+] DO: Insértese en el texto el número del Reglamento que figura en el documento ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

– Como excepción a lo dispuesto en el segundo guion de la presente letra (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 sustancias activas, 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 una sustancia activa de dicha vacuna.

a) Principios

A efectos del presente anexo:

– Se entenderá por «archivo principal sobre un antígeno de vacuna» 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 una de las sustancias activas que forman parte del medicamento. La parte independiente podrá ser común a una o varias vacunas monovalentes 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 tantas sustancias activas 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 un 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:

Sustancia activa

1. Información general, incluido el cumplimiento de las monografías pertinentes de la Farmacopea Europea.

2. Información sobre la fabricación de la sustancia activa: 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 adventicios e instalaciones y equipo.

3. Caracterización de las sustancias activas.

4. Control de calidad de las sustancias activas.

5. Estándares y materiales de referencia.

6. Envase y sistema de cierre de la sustancia activa.

7. Estabilidad de las sustancias activas.

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 de 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 un archivo principal sobre cada antígeno de vacuna. La Agencia realizará la evaluación científica y técnica de cada archivo principal sobre un antígeno de vacuna. La evaluación positiva de un medicamento supondrá la expedición de un certificado de cumplimiento de la legislación europea relativo a cada archivo principal sobre un antígeno de vacuna, que irá acompañado del informe de evaluación. El certificado que se expedirá tendrá validez en toda la Unión.

– Lo dispuesto en el primer guion 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.

– Los cambios del contenido de un archivo principal sobre un antígeno de vacuna correspondiente a una vacuna autorizada en la Unión estarán sujetas a una evaluación científica y técnica que realizará la Agencia con arreglo al procedimiento establecido en el Reglamento (CE) n.º 1234/2008. En caso de evaluación positiva, la Agencia expedirá un certificado de cumplimiento de la legislación de la Unión del archivo principal sobre el antígeno de vacuna. El certificado que se expedirá tendrá validez en toda la Unión.

– Como excepción a lo dispuesto en los guiones primero, segundo y tercero de la presente letra (evaluación y certificación), en caso de que un archivo principal sobre un antígeno de vacuna corresponda únicamente a una vacuna que haya sido objeto de una autorización de comercialización que no se ha concedido (o que no se concederá) según un procedimiento de la Unión y siempre que la vacuna autorizada incluya antígenos de vacuna no evaluados mediante un procedimiento de la Unión, 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 cambios.

– 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 el antígeno de vacuna relativas a los medicamentos de que se trate.

2. RADIOFÁRMACOS Y PRECURSORES

2.1. Radiofármacos

A efectos del presente capítulo, para las solicitudes basadas en el artículo 17, apartado 1, y en el anexo I, punto 22, deberá presentarse un expediente completo en el que se incluirán los datos específicos siguientes:

Módulo 3

a) Cuando se trate de dispositivos reactivos radiofarmaceúticos que deban ser marcados radiactivamente tras el suministro por el fabricante, se considerará que la sustancia activa es aquella parte de la formulación cuyo propósito es transportar o unirse al radionucleido. La descripción del método de fabricación de equipos reactivos radiofarmaceúticos incluirá detalles de la fabricación del equipo y del tratamiento final recomendado para producir el medicamento radioactivo. 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 marcado radiactivo. También se describirá la estructura del compuesto al que se ha aplicado el marcado radiactivo.

   En cuanto a los radionucleido, se discutirán las reacciones nucleares que comportan.

   En un generador, los radionucleidos tanto padre como hijo se considerarán sustancias activas.

b) Se ofrecerán detalles sobre la naturaleza del radionucleido, la identidad del isótopo, las impurezas probables, el portador, el uso y la actividad específica.

c) Las materias objeto de 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 radionucleidos padre e hijo). En el caso de eluidos del generador deben realizarse pruebas de radionucleidos padre y de los demás componentes del generador.

g) El requisito de expresar el contenido en sustancias activas en términos de masa de las fracciones activas solo se aplicará a los equipos reactivos radiofarmacéuticos. Cuando se trate de radionucleido la radiactividad se expresará en bequerelios en una determinada fecha y, si fuera necesario, una determinada hora, haciendo referencia al huso horario. Deberá indicarse el tipo de radiación.

h) En el caso de equipos reactivos, las especificaciones del producto terminado incluirán pruebas del funcionamiento de los productos tras el marcado radiactivo. Deberán incluirse controles apropiados de pureza radioquímica y radionucleídica del compuesto marcado radiactivamente. Se identificarán y controlarán todos los materiales esenciales para el marcado radiactivo.

i) Se proporcionará información sobre la estabilidad en el caso de los generadores radionucleídicos, los dispositivos radionucleídicos y los productos marcados radiactivamente. La estabilidad durante el uso de los radiofármacos en viales multidosis deberá documentarse.

Módulo 4

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

Módulo 5

Cuando proceda, se facilitarán los resultados de los ensayos clínicos; si no se hace, deberá justificarse en las síntesis clínicas.

2.2. Precursores radiofarmacéuticos con fines de marcado radiactivo

En el caso específico de un precursor radiofarmacéutico que tenga únicamente por objeto el marcado radiactivo, el objetivo primario será presentar información acerca de las posibles consecuencias de una escasa eficiencia del marcado radiactivo o de la disociación *in vivo* de la entidad conjugada marcada radiactivamente, es decir, las cuestiones relacionadas con las repercusiones en el paciente del radionucleido libre. Por otra parte, también es necesario presentar toda la información pertinente en relación con los riesgos profesionales, como la exposición a la radiación para el personal hospitalario y el entorno.

En concreto, se facilitará cuando proceda la información que se especifica a continuación.

Módulo 3

Lo dispuesto en el módulo 3 se aplicará, cuando proceda, al registro de los precursores radiofarmacéutico, tal como se definen más arriba [letras a) a i)].

Módulo 4

En lo que respecta a la toxicidad por dosis única y por dosis repetidas, deberán facilitarse (a menos que se justifique el motivo por el que no se hace) los resultados de los estudios realizados de conformidad con las disposiciones relativas a las buenas prácticas de laboratorio que establecen las Directivas 2004/9/CE y 2004/10/CE.

Los estudios de mutagenicidad sobre el radionúclido no se consideran útiles en este caso concreto.

Deberá presentarse información relacionada con la toxicidad química y la disposición del núclido «frío» pertinente.

Módulo 5

La información clínica elaborada a partir de estudios clínicos mediante el precursor en sí no se considera pertinente en el caso específico de un precursor radiofarmacéutico que tenga únicamente por objeto el marcado radiactivo.

No obstante, se facilitará información que demuestre la utilidad clínica del precursor radiofarmacéutico cuando está ligado a moléculas portadoras pertinentes.

3. MEDICAMENTOS HOMEOPÁTICOS

El presente apartado recoge las disposiciones específicas sobre la aplicación de los módulos 3 y 4 a los medicamentos homeopáticos tal como se definen en el artículo 5, apartado 1, punto 67.

Módulo 3

Lo dispuesto en el módulo 3 se aplicará a los documentos presentados conforme al artículo 131, apartado 2, en el registro simplificado de medicamentos homeopáticos que se mencionan en el artículo 130, apartado 1, así como a los documentos para la autorización de otros medicamentos homeopáticos mencionados en el artículo 137, apartado 1, con los cambios siguientes.

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 datos 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 medicamento 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 medicamento 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 medicamento terminado.

En el caso de efectuarse diluciones, dichos pasos de dilución 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 medicamento terminado

Los requisitos generales de calidad serán aplicables a los medicamentos homeopáticos terminados; 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 o la cuantificación de todos los componentes pertinentes desde un punto de vista toxicológico (por ejemplo, debido a su dilución en el medicamento terminado), la calidad deberá demostrarse mediante la validación completa de los procesos de fabricación y dilución.

d) Estudios de estabilidad

Deberá demostrarse la estabilidad del medicamento terminado. Los datos de estabilidad de las cepas homeopáticas generalmente son transferibles a las diluciones/trituraciones obtenidas de ellas. Si no es posible la identificación o determinación cuantitativa de la sustancia activa debido al grado de dilución, podrán considerarse los datos de estabilidad de la forma farmacéutica.

Módulo 4

Las disposiciones del módulo 4 serán aplicables al registro simplificado de los medicamentos homeopáticos mencionados en el artículo 130, apartado 1, 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. Se tendrá en cuenta el estado de los conocimientos científicos en el momento de presentar la solicitud.

Habrán de considerarse los siguientes aspectos específicos de los medicamentos a base de plantas.

1) Sustancias vegetales 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 como se define 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 de los preparados 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 del preparado vegetal, la proporción entre la sustancia vegetal y el preparado vegetal, los disolventes para extracción, otros nombres (sinónimos mencionados en otras farmacopeas) y el código de laboratorio.

Para documentar el apartado de la estructura de las sustancias vegetales y los preparados vegetales, 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 planta o instalación propuestos para la producción/recogida y ensayo 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 planta 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 las sustancias vegetales y los preparados vegetales, 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 los preparados vegetales, según el caso, reseñados en los datos bibliográficos de apoyo y las sustancias vegetales y los 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 las sustancias vegetales, 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 físico-química, así como sobre su actividad biológica si fuera necesario.

Se presentarán, cuando proceda, las especificaciones de las sustancias vegetales y de los preparados vegetales.

También se informará, si procede, acerca de los procedimientos analíticos empleados para los ensayos de las sustancias vegetales y los preparados vegetales.

Por lo que se refiere a la validación de los procedimientos analíticos, se ofrecerá, cuando proceda, información sobre validación analítica, incluyendo los datos experimentales de los procedimientos analíticos empleados para controlar las sustancias vegetales y los preparados vegetales.

En relación con el análisis de los lotes, se describirán, si procede, los lotes y los resultados de los análisis de los lotes en relación con las sustancias vegetales y los preparados vegetales, incluyendo los de las sustancias de farmacopea.

Habrán de justificarse, cuando sea pertinente, las especificaciones de las sustancias vegetales y de los preparados vegetales.

Asimismo se informará, en su caso, sobre los estándares y materiales de referencia empleados para probar las sustancias vegetales y los preparados vegetales.

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 Calidad del Medicamento y la Asistencia Sanitaria del Consejo de Europa.

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 medicamentos 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 en el sentido del Reglamento (UE) 2026/…[+], se pueden aplicar las disposiciones generales que figuran en la parte II, punto 6 (circunstancias excepcionales). El solicitante deberá justificar en los resúmenes no clínicos y clínicos las razones que impiden facilitar la información completa, y deberá aportar una justificación de la relación beneficio-riesgo del medicamento huérfano de que se trate.

– Cuando un solicitante de una autorización de comercialización de un medicamento huérfano invoque lo dispuesto en el artículo 14 y en la parte II, punto 1, del presente anexo (uso médico bien establecido), la utilización sistemática y documentada de la sustancia de que se trate puede referirse, como excepción, a la utilización de dicha sustancia conforme a lo dispuesto en el artículo 4, apartados 1, 4, 5 y 6, de la presente Directiva.

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 5, apartado 1, punto 8, deberán cumplir los requisitos de formato (módulos 1, 2, 3, 4 y 5) descritos en la parte I del presente anexo.

[+] DO: Insértese en el texto el número del Reglamento que figura en el documento ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

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 los apartados 3, 4 y 5 de la presente 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, podrá aplicarse un enfoque basado en el 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 la sección «Introducción y principios generales», punto 4.

El análisis del riesgo podrá abarcar todo el desarrollo. Los factores de riesgo que podrán 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 oncogenicidad 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 el método seguido, la naturaleza de los riesgos identificados y las implicaciones del enfoque basado en el 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 se aplicarán las definiciones establecidas en el Reglamento (CE) n.º 1394/2007.

3. REQUISITOS ESPECÍFICOS RELATIVOS AL MÓDULO 3

3.1. Requisitos específicos para todos los medicamentos de terapia avanzada

Deberá 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, desde su origen, pasando por la fabricación, el empaquetado, el almacenamiento y el transporte, hasta 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 el Reglamento (UE) 2024/1938.

3.2. Requisitos específicos para medicamentos de terapia génica

3.2.1. *Introducción: producto terminado, sustancia activa y materiales de partida*

3.2.1.1. Medicamento de terapia génica que contenga una secuencia de ácido nucleico recombinado o un microorganismo o virus modificado genéticamente

El medicamento terminado constará de una o varias secuencias de ácido nucleico o de uno o varios microorganismos o virus modificados genéticamente, formulados en su envase inmediato final para su uso médico previsto. El medicamento terminado podrá combinarse con un producto sanitario o con un producto sanitario implantable activo.

La sustancia activa constará de una o varias secuencias de ácido nucleico o de uno o varios microorganismos o virus modificados genéticamente.

3.2.1.2. Medicamento de terapia génica que contenga células modificadas genéticamente

El medicamento terminado contendrá las células modificadas genéticamente, formuladas en el envase inmediato final para su uso médico previsto. El medicamento terminado podrá combinarse con un producto sanitario o con un producto sanitario implantable activo.

La sustancia activa constará de células modificadas genéticamente por alguno de los productos 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 recombinadas.

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 la parte I, apartados 3.2.1 y 3.2.2, del presente anexo, deberán aplicarse los requisitos siguientes:

a) se facilitará información acerca de todos los materiales de partida utilizados para fabricar la sustancia activa, 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 los apartados 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 el apartado 3.3).

3.3. Requisitos específicos para medicamentos de terapia celular somática y productos de ingeniería tisular

3.3.1. *Introducción: producto terminado, sustancia activa y materiales de partida*

El medicamento terminado estará constituido por la sustancia activa formulada en su envase inmediato para el uso médico previsto y en su combinación final para medicamentos combinados de terapia avanzada.

La sustancia activa estará compuesta 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 la sustancia activa (como los medios de cultivo y los factores de crecimiento) que en principio no van a formar parte de ella se considerarán materias primas.

3.3.2. *Requisitos específicos*

Además de los requisitos establecidos en la parte I, apartados 3.2.1 y 3.2.2 del presente anexo, deberán aplicarse los requisitos siguientes:

3.3.2.1. Materiales de partida

a) Se facilitará información resumida sobre la donación, adquisición y ensayo de tejidos y células humanos utilizados como materiales de partida con arreglo al Reglamento (UE) 2024/1938; 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 de la sustancia activa 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 fuente/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 descripción detallada 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 el apartado 3.2.

g) Deberá describirse y justificarse la estrategia de ensayo 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 al apartado 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 determinación de las impurezas.

c) Deberá justificarse, en cada caso, si no pueden llevarse a cabo determinados ensayos que permitan dar el visto bueno para la distribución en la sustancia activa 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 medicamento a base de células, deberá caracterizarse su impacto e interacción con otros componentes de la sustancia activa.

e) En el caso de que una estructura tridimensional forme parte de la función prevista, formarán parte de la caracterización de estos medicamentos a base de células 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 la sustancia activa 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) n.º 1394/2007*

Se describirán las características físicas y funcionamiento del medicamento, así como los métodos de diseño de este.

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 5, apartado 1, punto 9*

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 el apartado 3.3; en el caso de las células modificadas genéticamente, se aplicarán los requisitos específicos a los medicamentos de terapia génica contemplados en el apartado 3.2.

El producto sanitario o el producto sanitario implantable activo podrán ser parte integrante de la sustancia activa. 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 este.

Se facilitará la información relacionada con el producto sanitario o el producto sanitario implantable activo (que sea parte integrante de la sustancia activa 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 Reglamento (UE) 2017/745;

c) en su caso, pruebas de que el producto sanitario o el producto sanitario implantable cumple los requisitos relativos a la EEB y las EET establecidos en el Reglamento (UE) n.º 722/2012 de la Comisión[7];

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 Reglamento (UE) 2017/745.

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 apartado deberá poner a la disposición de dicha autoridad toda la información relativa a los resultados de la evaluación, con arreglo al Reglamento (UE) 2017/745. Podrá incluir información y documentación contenida en la solicitud de evaluación de la conformidad en cuestión si es necesaria para evaluar el medicamento combinado de terapia avanzada en su conjunto.

[7] Reglamento (UE) n ° 722/2012 de la Comisión, de 8 de agosto de 2012 , sobre requisitos particulares con respecto a los requisitos establecidos en las Directivas 90/385/CEE y 93/42/CEE del Consejo por lo que se refiere a los productos sanitarios implantables activos y los productos sanitarios en cuya elaboración se utilizan tejidos de origen animal (DO L 212 de 9.8.2012, p. 3, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2012/722/oj).

4. REQUISITOS ESPECÍFICOS RELATIVOS AL MÓDULO 4

4.1. Requisitos específicos para todos los medicamentos de terapia avanzada

Los requisitos de la parte I, módulo 4, del presente anexo relativos a los ensayos farmacológicos y toxicológicos de los medicamentos pueden no ser apropiados dadas las propiedades estructurales y biológicas únicas y diversas de los medicamentos de terapia avanzada. Los requisitos técnicos de los apartados 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 la síntesis de la parte no clínica deberá discutirse y justificarse el fundamento para el desarrollo no clínico y los criterios utilizados para elegir las especies y los modelos pertinentes (*in vitro* e *in vivo*). En el modelo animal elegido podrán 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, sobre todo para los estudios de inmunogenicidad e inmunotoxicidad.

Además de los requisitos de la parte I, deberán aportarse datos sobre 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

Para determinar la extensión y el tipo de estudios no clínicos necesarios para establecer el nivel adecuado de datos no clínicos de seguridad, se tendrán en cuenta el diseño y el tipo de medicamento de terapia génica.

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 pertinentes diseñados para mostrar que la secuencia de ácido nucleico alcanza su diana prevista (órgano o células diana) y cumple la función prevista (nivel de expresión y actividad funcional). Deberán aportarse 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 selectiva o restringida a la diana, 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; también deberán abordar el riesgo de transmisión a la línea germinal.

b) La evaluación del riesgo para el medio ambiente 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 los ensayos individuales de la sustancia activa 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 dosis 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 por dosis repetidas; el modo y la pauta de administración deberán reflejar fielmente la posología clínica prevista. Los estudios de toxicidad por dosis repetidas se considerarán en los casos en los que la dosis 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. Deberá proporcionarse una justificación de la duración.

d) Deberá estudiarse la genotoxicidad. No obstante, solo 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 pertinentes *in vivo* o *in vitro*.

f) Toxicidad en la reproducción y el desarrollo: deberán proporcionarse los estudios de los efectos sobre la fertilidad y la función reproductiva en general. Los estudios de toxicidad embriofetal y perinatal y de transmisión a la línea germinal deberán proporcionarse, salvo si se justifica debidamente en la solicitud en función del tipo de medicamento.

g) *Estudios adicionales de toxicidad*

– Estudios de integración: deberán proporcionarse para todo medicamento de terapia génica, a no ser que la falta de estos estudios esté científicamente justificada (por ejemplo, porque las secuencias de ácido nucleico no penetran en el núcleo de la célula). En el caso de medicamentos de terapia génica que no se supongan capaces de integración, solo 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 posibles efectos 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 medicamentos 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 farmacológicos secundarios 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 estas 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 sistémicamente, 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 sobre cada sustancia activa, 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; deberá proporcionarse una justificación de la duración.

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 los problemas específicos de seguridad asociados, 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 este apartado de la parte IV se añadirán a los que figuran en la parte I, módulo 5, 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 repercutir en la eficacia o seguridad de dicho medicamento.

Se definirán los conocimientos especializados específicos necesarios 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 medicamentos de terapia celular somática*

La biodistribución, la persistencia y el injerto a largo plazo de los componentes de medicamentos 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 farmacocinéticos*

En los casos en que los estudios farmacocinéticos convencionales no sean pertinentes para los productos de ingeniería tisular, durante el desarrollo clínico deberán abordarse 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 III

Condiciones que ha de reunir una persona cualificada

1. La persona cualificada a que se refiere el artículo 155 deberá poseer un título que sancione un ciclo de formación universitaria —o un ciclo de formación reconocido como equivalente por el Estado miembro interesado— que tenga una duración mínima de cuatro años de enseñanza teórica y práctica en una o varias de las especialidades científicas siguientes: farmacia, medicina, veterinaria, química, química y tecnología farmacéuticas, biología, ingeniería biomédica y biotecnología e ingeniería química.

   No obstante, la duración mínima del ciclo de formación universitaria —o del ciclo de formación reconocido como equivalente por el Estado miembro interesado— podrá ser de tres años y medio cuando dicho ciclo esté seguido por un período de formación teórica y práctica de una duración mínima de un año, que incluya un período de prácticas de al menos seis meses en una farmacia abierta al público y esté sancionado por un examen de nivel universitario.

   Cuando coexistan en un Estado miembro dos ciclos de formación universitaria o dos ciclos de formación reconocidos como equivalentes por el Estado miembro y uno de los cuales tenga una duración de cuatro años y el otro de tres años, el ciclo de tres años —o el reconocido como equivalente— se considerará que cumple los requisitos de duración previstos en el párrafo segundo siempre que los títulos que sancionen los dos ciclos de formación sean reconocidos como equivalentes por dicho Estado miembro.

El ciclo de formación contendrá una enseñanza teórica y práctica que versará al menos sobre las materias básicas siguientes:

a) física,

b) química general e inorgánica,

c) química orgánica,

d) química analítica,

e) química farmacéutica, incluyendo el análisis de medicamentos,

f) bioquímica,

g) fisiología,

h) microbiología,

i) farmacología,

j) tecnología farmacéutica,

k) toxicología.

El estudio de estas materias deberá hacerse de forma equilibrada, con vistas a permitir a la persona interesada asumir las obligaciones especificadas en el artículo 157.

En la medida en que la persona no posea un título que sancione un ciclo de formación a que se refiere el párrafo primero o no respete de otra manera los criterios establecidos en el presente apartado, la autoridad competente del Estado miembro se asegurará de que la persona interesada haya dado prueba de conocimientos satisfactorios en el ámbito de las materias en cuestión.

2. La persona cualificada deberá haber adquirido una experiencia práctica a tiempo completo de al menos dos años o una experiencia equivalente durante un período de tiempo proporcionalmente más largo, en una o varias empresas o entidades que no ejerzan una actividad económica que sean fabricantes autorizados, y la persona cualificada deberá haber adquirido durante dicho tiempo conocimientos suficientes de fabricación, ensayos, cadenas de suministro, prácticas correctas de fabricación y sistemas de calidad farmacéutica, así como de los procesos de regulación y el contenido de los expedientes para garantizar la calidad de los medicamentos. Cuando la duración del ciclo de formación universitaria — o del ciclo de formación reconocido como equivalente por el Estado miembro de que se trate a que se refiere el apartado 1 — tenga una duración mínima de cinco años, la autoridad competente del Estado miembro podrá reducir en un año la duración de la experiencia práctica.

3. Cuando, a partir del momento de la aplicación de la Segunda Directiva 75/319/CEE del Consejo[1], una persona haya ejercido en un Estado miembro las actividades de una persona cualificada a que se refiere el artículo 155 sin cumplir con lo dispuesto en el presente anexo, dicha persona podrá seguir estando habilitada para ejercer tales actividades en la Unión.

---

[1] Segunda Directiva 75/319/CEE del Consejo, de 20 de mayo de 1975, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas (DO L 147 de 9.6.1975, p. 13, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/1975/319/oj).

4. Cuando la persona titular de un diploma, certificado u otro título que sancione un ciclo de formación universitaria —o un ciclo de formación reconocido como equivalente por el Estado miembro interesado— en una disciplina científica que le habilite para el ejercicio de las actividades de la persona cualificada a que se refiere el artículo 155, con arreglo a la legislación de dicho Estado miembro, dicha persona podrá, si ha comenzado su ciclo de formación antes del 21 de mayo de 1975, considerarse cualificada para ejecutar las obligaciones propias de una persona cualificada a que se refiere el artículo 155 en dicho Estado miembro, a condición de que dicha persona haya ejercido previamente las tareas siguientes durante al menos dos años antes del 21 de mayo de 1985 en una o varias empresas o entidades sin ánimo de lucro con autorización de fabricación: la supervisión de la producción o el análisis cualitativo y cuantitativo de las sustancias activas, así como las pruebas y controles necesarios bajo la autoridad directa de la persona calificada a que se refiere el artículo 155 para garantizar la calidad de los medicamentos.

ANEXO IV

Datos del etiquetado

El embalaje exterior o, a falta de este, el acondicionamiento primario de todo medicamento deberá llevar los datos siguientes:

a) la denominación del medicamento, seguida de su concentración, si procede, y de su forma farmacéutica, si procede (todo ello también en braille) y, cuando proceda, si está dirigido a lactantes, niños o adultos;

b) cuando el medicamento contenga hasta tres sustancias activas, la denominación común internacional (DCI), a menos que esta ya forme parte de la denominación del medicamento, o bien, si la DCI no existe, la denominación común;

c) la composición cualitativa y cuantitativa en sustancias activas por dosis o unidad o, según la forma de administración para un volumen o peso determinado, utilizando las denominaciones comunes;

d) la forma farmacéutica y el contenido en peso, volumen o número de dosis del medicamento;

e) la lista de los excipientes que tengan acción o efecto conocidos y que estén previstos en las directrices detalladas publicadas con arreglo al artículo 80;

f) la forma de administración y, en caso necesario, la vía de administración; deberá preverse un espacio que permita indicar la posología prescrita;

g) una advertencia especial que indique que el medicamento debe mantenerse fuera del alcance y de la vista de los niños;

h) una advertencia especial si el medicamento así lo exige;

i) la fecha de caducidad expresada claramente (mes/año);

j) las precauciones especiales de almacenamiento, cuando proceda;

k) las precauciones especiales de eliminación de los medicamentos no utilizados o de los residuos derivados de estos medicamentos, así como una referencia a los sistemas de recogida adecuados existentes;

l) el nombre y la dirección del titular de la autorización de comercialización y, en su caso, el nombre del representante del titular de la autorización de comercialización;

m) el número de la autorización de comercialización;

n) el número del lote de fabricación;

o) para los medicamentos no sujetos a prescripción médica, las instrucciones de utilización;

p) para los medicamentos que no sean radiofármacos contemplados en el artículo 70, apartado 1, los dispositivos de seguridad que permitan a los fabricantes, distribuidores mayoristas, farmacéuticos y a otras personas físicas o jurídicas autorizadas o facultadas para suministrar medicamentos al público y las autoridades competentes del Estado miembro o la Agencia, según el caso, a:

i) verificar la autenticidad del medicamento, e

ii) identificar envases individuales,

así como un dispositivo que permita verificar si el embalaje exterior ha sido objeto de manipulación.

ANEXO V

Contenido del resumen de las características del producto

El resumen de las características del producto a que se refiere el artículo 65 contendrá los siguientes datos, en el orden que se indica a continuación:

1) Denominación del medicamento seguida de la concentración del medicamento y de la forma farmacéutica.

2) Composición cualitativa y cuantitativa de las sustancias activas y del excipiente cuyo conocimiento sea necesario para una correcta administración del medicamento; se emplearán las denominaciones comunes o las denominaciones químicas.

3) Forma farmacéutica.

4) Datos clínicos:

   4.1) indicaciones terapéuticas;

   4.2) posología y forma de administración en adultos y, en caso necesario, en niños;

   4.3) contraindicaciones;

   4.4) advertencias y precauciones especiales de empleo y, en el caso de los medicamentos inmunológicos, las precauciones especiales que deban tomar las personas que manipulan el medicamento inmunológico y lo administran a los pacientes, así como cualquier precaución que deba tomar el paciente;

4.5) interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción;

4.6) administración durante el embarazo, la lactancia, los períodos en los que se esté intentando concebir, e información sobre los efectos en la fertilidad;

4.7) efectos sobre la capacidad de conducir y de usar maquinaria;

4.8) efectos indeseables, incluido un texto estándar en el que se solicite expresamente a los profesionales sanitarios que notifiquen toda sospecha de reacción adversa a través del sistema nacional de notificación o por otros medios, y que se indiquen concretamente los diversos medios de notificación existentes (notificación por medios electrónicos, por correo u otros), de conformidad con el artículo 110, apartado 1, párrafo segundo;

4.9) sobredosis (síntomas, procedimientos de urgencia, antídotos).

5) Propiedades farmacológicas:

5.1) propiedades farmacodinámicas;

5.2) propiedades farmacocinéticas;

5.3) datos no clínicos de seguridad.

6) Datos farmacéuticos:

6.1) lista de excipientes;

6.2) principales incompatibilidades;

6.3) período de validez y, en caso necesario, período de validez tras la reconstitución o dilución del medicamento o cuando se abra por primera vez el acondicionamiento primario;

6.4) precauciones de almacenamiento;

6.5) naturaleza y contenido del envase,

6.6) precauciones para eliminar el medicamento o los residuos derivados de este, en su caso, y, para los antimicrobianos, una advertencia de que la eliminación inadecuada del medicamento contribuye a la resistencia a los antimicrobianos.

7) Nombre y dirección del titular de la autorización de comercialización.

8) Número de la autorización de comercialización.

9) Fecha de la primera autorización de comercialización o de la renovación de la autorización.

10) Fecha de la revisión del texto.

11) Para los radiofármacos, explicación detallada completa de la dosimetría interna de la radiación.

12) Para los radiofármacos, instrucciones detalladas suplementarias para la preparación extemporánea y el control de calidad de esta preparación y, en su caso, el tiempo máximo de conservación durante el cual cualquier preparado intermedio, como un eluido, o el radiofármaco listo para su uso cumplan las especificaciones previstas.

ANEXO VI

Contenido del prospecto

El prospecto a que se refiere el artículo 67 contendrá los siguientes datos, en el orden que se indica a continuación:

1) Para la identificación del medicamento:

   a) la denominación del medicamento, seguida de la concentración y de la forma farmacéutica y, cuando proceda, si está dirigido a lactantes, niños o adultos; se incluirá la denominación común cuando el medicamento contenga solo una sustancia activa y si su nombre es un nombre de fantasía;

   b) el grupo farmacoterapéutico o el tipo de actividad en términos fácilmente comprensibles para el paciente.

2) Las indicaciones terapéuticas.

3) Una lista de información necesaria previa a la toma del medicamento:

   a) contraindicaciones;

   b) precauciones de empleo adecuadas;

   c) interacciones medicamentosas y otras interacciones (por ejemplo: alcohol, tabaco, alimentos y productos a base de plantas) que puedan afectar a la acción del medicamento;

d) advertencias especiales.

4) Las instrucciones necesarias y habituales para un uso correcto, en particular:

a) la dosis y posología;

b) el método, incluida cualquier etapa necesaria para la preparación y la utilización de cualquier dispositivo necesario para la medición o la dispensación y, si fuera necesario, la vía de administración;

c) frecuencia de administración, precisando, si fuera necesario, el momento en que deba o pueda administrarse el medicamento;

y, en su caso, según la naturaleza del medicamento:

d) duración del tratamiento, cuando tenga que ser limitada;

e) medidas que deban tomarse en caso de sobredosis (por ejemplo, síntomas, tratamiento de urgencia);

f) cómo actuar en caso de que se haya omitido la toma de una o varias dosis;

g) indicación, si es necesario, del riesgo de síndrome de abstinencia;

h) una recomendación específica de que se consulte al médico o al farmacéutico, según el caso, para cualquier aclaración con respecto al uso del medicamento.

5) Una descripción de las reacciones adversas que puedan observarse durante el uso normal del medicamento y, de ser necesario, cómo actuar en tal caso, incluido un texto estándar en el que se solicite expresamente a los pacientes que notifiquen toda sospecha de reacción adversa a su médico, farmacéutico, profesional sanitario o directamente a través del sistema nacional de notificación, y en el que se indiquen concretamente los diversos medios de notificación existentes (notificación por medios electrónicos, por correo u otros), de conformidad con el artículo 110, apartado 1, párrafo segundo.

6) Indicaciones de lo siguiente:

a) la fecha de caducidad indicada en la etiqueta, con una advertencia de que no se utilice el medicamento después de esa fecha;

b) si procede, las precauciones de almacenamiento;

c) en su caso, una advertencia con respecto a ciertos signos visibles de deterioro;

d) la composición cualitativa completa (en sustancias activas y excipientes), así como la composición cuantitativa en sustancias activas, utilizando las denominaciones comunes, para cada presentación del medicamento;

e) la forma farmacéutica y el contenido en peso, volumen o unidades de dosificación, para cada presentación del medicamento;

f) información sobre dónde encontrar el prospecto en formatos accesibles para las personas con discapacidad;

g) el nombre, la dirección y el correo electrónico del titular de la autorización de comercialización y, en su caso, el nombre del representante del titular de la autorización de comercialización en los Estados miembros;

h) el nombre y la dirección del fabricante.

7) La fecha de la última revisión del prospecto.

8) En el caso de los antimicrobianos, una sección que contenga el símbolo mundial de resistencia a los antimicrobianos, información específica sobre el medicamento en cuestión e información sobre la resistencia a los antimicrobianos y la importancia del uso y la eliminación adecuados de los antimicrobianos a que se refiere el artículo 72, apartado 2.

La lista prevista en el punto 3 deberá:

a) tener en cuenta la situación particular de determinadas categorías de usuarios (niños, mujeres embarazadas o en período de lactancia, personas mayores, con ciertas patologías específicas o con discapacidades);

b) mencionar, en su caso, los posibles efectos del tratamiento sobre la capacidad para conducir vehículos o utilizar maquinaria;

c) incluir una lista de excipientes cuyo conocimiento sea importante para una utilización segura y eficaz del medicamento.

ANEXO VII

Ámbitos para los marcos adaptados a que se refiere el artículo 31

Los medicamentos que contienen fagos, en los casos en que el medicamento tenga una composición variable en función del contexto clínico específico.

ANEXO VIII

Cuadro de correspondencias

Directiva 2001/83/CE	Reglamento (CE) n.º 1901/2006	La presente Directiva
Artículo 2, apartado 1		Artículo 1, apartados 1 y 2
Artículo 2, apartado 3		Artículo 1, apartado 3 y Artículo 146, apartado 1, segunda frase
Artículo 2, apartado 2		Artículo 1, apartado 4
Artículo 3, apartados 1 y 2		Artículo 1, apartado 5, párrafo primero, letras a) y b)
–		Artículo 1, apartado 5, párrafo segundo
Artículo 3, apartado 3		Artículo 1, apartado 6, letra a)
–	–	Artículo 1, apartado 6, letra b)
Artículo 4, apartado 5		Artículo 1, apartado 7
Artículo 4, apartado 3		Artículo 1, apartado 8
Artículo 4, apartado 4		Artículo 1, apartado 9
		Artículo 2
Artículo 3, apartado 7		Artículo 3, apartados 1, 2 y 3
–		Artículo 3, apartados 4 a 8
Artículo 5, apartado 1		Artículo 4, apartado 1
–		Artículo 4, apartados 2 y 3
Artículo 5, apartado 2		Artículo 4, apartado 4
Artículo 5, apartado 3		Artículo 4, apartado 5

Directiva 2001/83/CE	Reglamento (CE) n.º 1901/2006	La presente Directiva
Artículo 5, apartado 4		Artículo 4, apartado 6
Artículo 1, punto 2		Artículo 5, apartado 1, punto 1
Artículo 1, punto 3		Artículo 5, apartado 1, punto 2
Artículo 1, punto 3 *bis*		Artículo 5, apartado 1, punto 3
Anexo I, parte I, sección 3.2.1.1, letra b), párrafo primero		Artículo 5, apartado 1, punto 4
–		Artículo 5, apartado 1, punto 5
Artículo 1, punto 3 *ter*		Artículo 5, apartado 1, punto 6
–		Artículo 5, apartado 1, punto 7
Artículo 1, punto 4 *bis*		Artículo 5, apartado 1, punto 8
–		Artículo 5, apartado 1, punto 9
Artículo 1, punto 4 , letra b)		Artículo 5, apartado 1, punto 10
–		Artículo 5, apartado 1, punto 11
Artículo 10, apartado 2, letra a)		Artículo 5, apartado 1, punto 12
Artículo 10, apartado 2, letra b)		Artículo 5, apartado 1, punto 13
Anexo I, parte I, sección 3.2.1.1, letra b), párrafo tercero		Artículo 5, apartado 1, punto 14
–		Artículo 5, apartado 1, punto 15
–		Artículo 5, apartado 1, punto 16
–		Artículo 5, apartado 1, punto 17
–		Artículo 5, apartado 1, punto 18
Artículo 1, punto 6		Artículo 5, apartado 1, punto 19

Directiva 2001/83/CE	Reglamento (CE) n.º 1901/2006	La presente Directiva
Artículo 1, punto 7		Artículo 5, apartado 1, punto 20
Artículo 1, punto 8		Artículo 5, apartado 1, punto 21
Artículo 1, punto 9		Artículo 5, apartado 1, punto 22
–		Artículo 5, apartado 1, punto 23
–		Artículo 5, apartado 1, punto 24
–		Artículo 5, apartado 1, punto 25
–		Artículo 5, apartado 1, punto 26
–		Artículo 5, apartado 1, punto 27
–		Artículo 5, apartado 1, punto 28
–		Artículo 5, apartado 1, punto 29
Artículo 1, punto 4, letra a)		Artículo 5, apartado 1, punto 30
–		Artículo 5, apartado 1, punto 31
Anexo I, parte IV, sección 2.1		Artículo 5, apartado 1, punto 32
Anexo I, parte IV, sección 2.2		Artículo 5, apartado 1, punto 33
–		Artículo 5, apartado 1, punto 34
–		Artículo 5, apartado 1, punto 35
–		Artículo 5, apartado 1, punto 36
–		Artículo 5, apartado 1, punto 37
Artículo 1, punto 28 *quater*		Artículo 5, apartado 1, punto 38
Artículo 1, punto 28 *ter*		Artículo 5, apartado 1, punto 39
–		Artículo 5, apartado 1, punto 40

Directiva 2001/83/CE	Reglamento (CE) n.º 1901/2006	La presente Directiva
Artículo 1, punto 28		Artículo 5, apartado 1, punto 41
–		Artículo 5, apartado 1, punto 42
–		Artículo 5, apartado 1, punto 43
–		Artículo 5, apartado 1, punto 44
–		Artículo 5, apartado 1, punto 45
Artículo 1, punto 16		Artículo 5, apartado 1, punto 46
Artículo 1, punto 28 *bis*		Artículo 5, apartado 1, punto 47
Artículo 1, punto 18 *bis*		Artículo 5, apartado 1, punto 48
Artículo 1, punto 26		Artículo 5, apartado 1, punto 49
Artículo 1, punto 24		Artículo 5, apartado 1, punto 50
Artículo 1, punto 23		Artículo 5, apartado 1, punto 51
Artículo 1, punto 25		Artículo 5, apartado 1, punto 52
Artículo 1, punto 20		Artículo 5, apartado 1, punto 53
Artículo 1, punto 21		Artículo 5, apartado 1, punto 54
Artículo 1, punto 22		Artículo 5, apartado 1, punto 55
Artículo 1, punto 33		Artículo 5, apartado 1, punto 56
–		Artículo 5, apartado 1, punto 57
–		Artículo 5, apartado 1, punto 58
–		Artículo 5, apartado 1, punto 59
Artículo 1, punto 26 *bis*		Artículo 5, apartado 1, punto 60
Artículo 1, punto 15		Artículo 5, apartado 1, punto 61

Directiva 2001/83/CE	Reglamento (CE) n.º 1901/2006	La presente Directiva
Artículo 1, punto 28 *quinquies*		Artículo 5, apartado 1, punto 62
Artículo 1, punto 28 *sexies*		Artículo 5, apartado 1, punto 63
Artículo 1, punto 11		Artículo 5, apartado 1, punto 64
Artículo 1, punto 12		Artículo 5, apartado 1, punto 65
Artículo 1, punto 13		Artículo 5, apartado 1, punto 66
Artículo 1, punto 5		Artículo 5, apartado 1, punto 67
Artículo 1, punto 29		Artículo 5, apartado 1, punto 68
Artículo 1, punto 30		Artículo 5, apartado 1, punto 69
Artículo 1, punto 31		Artículo 5, apartado 1, punto 70
Artículo 1, punto 32		Artículo 5, apartado 1, punto 71
Artículo 16 *quater*, apartado 2		Artículo 5, apartado 1, punto 72
–		Artículo 5, apartado 1, punto 73
–		Artículo 5, apartado 1, punto 74
Artículo 46 *bis*, apartado 1		Artículo 5, apartado 1, punto 75
Artículo 1, punto 17		Artículo 5, apartado 1, punto 76
Artículo 1, punto 17 *bis*		Artículo 5, apartado 1, punto 77
Artículo 1, punto 18		Artículo 5, apartado 1, punto 78
–		Artículo 5, apartado 2
Artículo 6, apartado 1		Artículo 6
Artículo 8, apartado 1		Artículo 7, apartado 1

Directiva 2001/83/CE	Reglamento (CE) n.º 1901/2006	La presente Directiva
Artículo 8, apartado 3, párrafo primero, parte introductoria		Artículo 7, apartado 2
Artículo 8, apartado 3, párrafos segundo y tercero		Artículo 7, apartados 3 y 4
	Artículos 7 y 8	Artículo 7, apartado 5
	Artículo 9	Artículo 7, apartado 6
	–	Artículo 7, apartado 7
Artículo 12, apartado 1		Artículo 8, apartado 1
Artículo 12, apartado 2		Artículo 8, apartado 2
Artículo 20, párrafo primero		Artículo. 9
Artículo 10, apartado 1, párrafo primero		Artículo 10, apartado 1
Artículo 10, apartado 1, párrafo segundo		–
Artículo 10, apartado 2, letra b), quinta frase		Artículo 10, apartado 2, letras a) y b)
Artículo 10, apartado 1, párrafo tercero		Artículo 10, apartado 3, párrafos primero y segundo
Artículo 10, apartado 2, letra b), cuarta frase		Artículo 10, apartado 3, párrafo tercero
Artículo 10, apartado 2, letra b), segunda y tercera frases		Artículo 10, apartado 4

Directiva 2001/83/CE	Reglamento (CE) n.º 1901/2006	La presente Directiva
–		Artículo 10, apartado 5
Artículo 10, apartado 3		Artículo 11
Artículo 10, apartado 4		Artículo 12
–		Artículo 13
Artículo 10 *bis*		Artículo 14
Artículo 10 *quater*		Artículo 15
–		Artículo 16
Artículo 6, apartado 2		Artículo 17, apartado 1
Artículo 7		Artículo 17, apartado 2
–		Artículo 18
–		Artículo 19
–		Artículo 20
–		Artículo 21
–		Artículo 22
–		Artículo 23
–		Artículo 24
–		Artículo 25
–		Artículo 26
–		Artículo 27
–		Artículo 28
		Artículo 29
–		Artículo 30

Directiva 2001/83/CE	Reglamento (CE) n.º 1901/2006	La presente Directiva
–		Artículo 31
Artículo 19, apartado 1		Artículo 32, apartado 1, letra a)
Artículo 19, apartado 2		Artículo 32, apartado 1, letra b)
Artículo 19, apartado 3, primera frase		Artículo 32, apartado 1, letra c)
–		Artículo 32, apartado 1, letras d) y e)
–		Artículo 32, apartado 2
Artículo 19, apartado 3, segunda frase		Artículo 32, apartado 3
–		Artículo 32, apartado 4
–		Artículo 32, apartado 5
–		Artículo 32, apartado 6
–		Artículo 32, apartado 7
–		Artículo 32, apartado 8
Artículo 17, apartado 1, párrafo primero		Artículo 33
–		Artículo 34
–		Artículo 35
Artículo 17, apartado 1, párrafo segundo		Artículo 36, apartados 1 y 2, y artículo 38
–		Artículo 36, apartado 3
Artículo 28, apartado 1		Artículo 37, apartados 1, 2 y 6, y artículo 39, apartados 1 y 2

Directiva 2001/83/CE	Reglamento (CE) n.º 1901/2006	La presente Directiva
–		Artículo 37, apartado 3
–		Artículo 37, apartado 4
–		Artículo 37, apartado 5
Artículo 28, apartados 4 y 5		Artículo 37, apartados 7 y 9, artículo 39, apartados 6, 7 y 9
		Artículo 37, apartado 8
Artículo 28, apartado 3		Artículo 37, apartado 9 y artículo 39, apartado 9
Artículo 28, apartado 2		Artículo 38, apartado 1 y artículo 39, apartados 1 a 5
–		Artículo 39, apartado 8
Artículo 27		Artículo 40, apartado 1, letras a), b) y c), y artículo 40, apartados 2 a 7
–		Artículo 40, apartado 1, letras d) y e)
Artículo 29, apartados 1, 2 y 3		Artículo 41, apartados 1, 2 y 3
Artículo 29, apartado 4, primera frase		Artículo 41, apartado 4
Artículo 29, apartado 6		Artículo 41, apartado 5
Artículo 30, apartado 1		Artículo 42
Artículo 30, apartado 2		Artículo 43, apartados 1 y 2
–		Artículo 43, apartados 3 y 4
Artículo 32, apartados 1, 2 y 3		Artículo 44, apartados 1, 2 y 3
Artículo 32, apartado 4, párrafo primero, parte introductoria y letras a) a d)		Artículo 44, apartado 4, párrafo primero, parte introductoria y letras a) a d)

Directiva 2001/83/CE	Reglamento (CE) n.º 1901/2006	La presente Directiva
–		Artículo 44, apartado 4, letra e)
Artículo 32, apartado 4, párrafos segundo y tercero		Artículo 44, apartado 4, párrafos segundo y tercero
Artículo 32, apartado 5		Artículo 44, apartado 5
Artículos 33 y 34		Artículo 45
Artículo 21		Artículo 46, apartados 1 a 5
–		Artículo 46, apartado 6
Artículo. 21 *bis*, párrafo primero		Artículo 47, apartado 1, letras a) a f)
–		Artículo 47, apartado 1, letras g) a j)
Artículo 21 *bis*, párrafo segundo		Artículo. 47, apartado 2
Artículo 22		Artículo 48, apartados 1 y 2
–		Artículo 49
Artículo 26, apartado 1		Artículo 50, apartado 1, letras b), c) y d)
–		Artículo 50, apartado 1, letras e) y f)
Artículo 26, apartados 2 y 3		Artículo 50, apartado 1, letra a), y artículo 50, apartado 3
	Artículo 23, apartado 1	Artículo 51, apartados 1 y 2
	Artículo 23, apartado 2, párrafo primero, parte introductoria y letras a) a b)	Artículo 51, apartado 3

Directiva 2001/83/CE	Reglamento (CE) n.º 1901/2006	La presente Directiva
	Artículo 23, apartado 2, párrafo segundo	Artículo 51, apartado 4
	Artículo 23, apartado 3, párrafo segundo	Artículo 51, apartado 5
	Artículo 24	Artículo 51, apartado 6
	Artículo 28, apartado 1, párrafo segundo y artículo 28, apartado 2	Artículo 52, apartado 1
	Artículo 28, apartado 3	Artículo 52, apartado 2
	Artículo 29, párrafos primero y segundo	Artículo 52, apartado 3
	Artículo 29, párrafo tercero	Artículo 52, apartado 4
Artículo 70		Artículo 53
Artículo 71, apartado 1		Artículo 54, apartado 1, letras a) a d)
–		Artículo 54 , apartado 1, letras e) y f)
–		Artículo 54 , apartado 2
Artículo 71, apartado 2		Artículo 54, apartado 3
Artículo 71, apartado 3		Artículo 54, apartado 4
Artículo 71, apartado 4		Artículo 54, apartado 5
–		Artículo 54, apartado 6
Artículo 71, apartado 5		Artículo 54, apartado 7
Artículo 72		Artículo 55

Directiva 2001/83/CE	Reglamento (CE) n.º 1901/2006	La presente Directiva
Artículo 74		Artículo 56 párrafo primero
–		Artículo 56, párrafo segundo
Artículo 74 *bis*		Artículo 57
Artículo 6, apartado 1 *bis*		Artículo 58, apartado 1
Artículo 23 *bis*, párrafo primero		Artículo 58, apartado 2
–		Artículo 58, apartado 3
–		Artículo 58, apartado 4
Artículo 81, párrafo tercero		Artículo 58, apartado 4, párrafo segundo
–		Artículo 58, apartado 5
–		Artículo 58, apartado 6
Artículo 8, apartado 2		Artículo 58, apartado 7
–		Artículo 58, apartado 8
–		Artículo 58, apartado 9
Artículo 23 *bis*, párrafo tercero		Artículo 58, apartado 10
–		Artículo 59
–		Artículo 60
–		Artículo 61
	Artículo 33	Artículo 62
	Artículo 35	Artículo 63
Artículo 25		Artículo 64

Directiva 2001/83/CE	Reglamento (CE) n.º 1901/2006	La presente Directiva
Artículo 11, párrafo primero, parte introductoria		Artículo 65, apartado 1
Artículo 11, párrafo segundo		Artículo 65, apartado 2
Artículo 58		Artículo 66, apartado 1
Artículo 63, apartado 2, párrafo primero, primera frase		Artículo 66, apartado 2
–		Artículo 66, apartado 3
–		Artículo 66, apartado 4
Artículo 58		Artículo 66, apartado 5
–		Artículo 66, apartado 6
–		Artículo 66, apartado 7
–		Artículo 66, apartado 8
Artículo 59, apartado 1, párrafo primero, parte introductoria		Artículo 67, apartado 1
Artículo 59, apartado 3		Artículo 67, apartado 2
Artículo 54, parte introductoria		Artículo 68, apartado 1
–		Artículo 68, apartado 2
Artículo 55		Artículo 69
Artículo 54a		Artículo 70
Artículo 66		Artículo 71, apartados 1, 2 y 3

Directiva 2001/83/CE	Reglamento (CE) n.º 1901/2006	La presente Directiva
Artículo 67		Artículo 71, apartado 4
–		Artículo 72
Artículo 56		Artículo 73
Artículo 56a		Artículo 74
Artículo 57		Artículo 75, apartado 1, letras a) a d) y artículo 75, apartado 2
–		Artículo 75, apartado 1, letra e)
Artículo 62		Artículo 76
Artículo 63, apartado 1, párrafos primero y segundo, y artículo 63, apartado 2, párrafo primero, segunda frase		Artículo 77, apartados 1 y 2
–		Artículo77, apartado 3
Artículo 63, apartado 3, segunda frase		Artículo 77, apartado 4
Artículo 63, apartado 3, primera frase		Artículo 78, parte introductoria y letras a) y b)
–		Artículo 78, letras c), d) y e)
Artículo 61		Artículo 79
Artículo 65		Artículo 80 letras a), c), d), e), f) y g)
–		Artículo 80, letras b) y h)

Directiva 2001/83/CE	Reglamento (CE) n.º 1901/2006	La presente Directiva
Artículo 60		Artículo 81
Artículo 64		Artículo 82
–		Artículo 83
–		Artículo 84, apartado 1
Artículo 10, apartado 5		Artículo 84, apartado 2
–		Artículo 84, apartado 3
–		Artículo 84, apartado 4
–		Artículo 85
–		Artículo 86
Artículo 10, apartado 6		Artículo 87, apartado 1, letras a), b) y c), y artículo 87, apartado 3
–		Artículo 87, apartado 1, letras d) y e)
–		Artículo 87, apartado 2
	Artículo 36, apartado 1	Artículo 88, apartado 1
	Artículo 36, apartado 2	Artículo 88, apartado 2
	Artículo 36, apartado 3	Artículo 88, apartado 3
	Artículo 36, apartado 5	Artículo 88, apartado 4
Artículo 22 *bis*, apartado 1, párrafo primero		Artículo 89, apartado 1, párrafo primero, parte introductoria y letras a) y b)
		Artículo 89, apartado 1, párrafo primero, letras c) y d)

Directiva 2001/83/CE	Reglamento (CE) n.º 1901/2006	La presente Directiva
		Artículo 89, apartado 1, párrafo segundo
Artículo 22 *bis*, apartado 1, párrafo segundo		Artículo 89, apartado 1, párrafo tercero
Artículo 22 *bis*, apartados 2 y 3		Artículo 89, apartados 2 y 3
Artículo 22 *ter*		Artículo 90
Artículo 22 *quater*, apartado 1		Artículo 91
Artículo 23, apartados 1, 2 y 3		Artículo 92, apartados 1, 2 y 3
Artículo 23, apartado 4, párrafo primero		Artículo 92, apartado 4
Artículo 23, apartado 4, párrafo segundo		Artículo 92, apartado 5
–		Artículo 92, apartado 6
–		Artículo 93
–		Artículo 94, apartado 1
Artículo 23 *ter*, apartado 1		Artículo 94, apartado 2
Artículo 23 *ter*, apartado 2		Artículo 94, apartado 3, primera y segunda frase
Artículo 23 *ter*, apartado 2 *bis*		Artículo 94, apartado 4, parte introductoria y letras a) y b)
		Artículo 94, apartado 4, letras c), d) y e)
Artículo 35		Artículo 95
		Artículo 96

Directiva 2001/83/CE	Reglamento (CE) n.º 1901/2006	La presente Directiva
	Artículo 45, apartado 1, párrafo segundo	Artículo 97, apartado 1
	Artículo 46, apartado 3	Artículo 97, apartado 3
	Artículo 46, apartado 4	Artículo 97, apartado 4
	Artículo 46, apartado 5	Artículo 97, apartado 5
Artículo 31, apartado 1, párrafo primero		Artículo 98, apartado 1, párrafo primero, primera frase
Artículo 31, apartado 1, párrafos segundo a quinto		Artículo 98, apartado 1, párrafos segundo a quinto
Artículo 31, apartados 2, 3 y 4		Artículo 98, apartados 2, 3 y 4
Artículo 101		Artículo 99
Artículo 102, párrafo primero, letras a) a e)		Artículo 100, apartado 1
Artículo 102, párrafo segundo		Artículo 100, apartado 2
Artículo 103		Artículo 101
Artículo 104, apartados 1 y 2		Artículo 102, apartados 1, 2 y 3
Artículo 104, apartado 3, párrafo primero		Artículo 102, apartado 4
Artículo 104, apartado 3, párrafo segundo		Artículo 102, apartado 5
Artículo 104, apartado 4		Artículo 102, apartado 6
–		Artículo 102, apartado 7

Directiva 2001/83/CE	Reglamento (CE) n.º 1901/2006	La presente Directiva
Artículo 104 *bis*		Artículo 103
Artículo 105		Artículo 104
Artículo 106		Artículo 105, apartado 1, parte introductoria y letras a) a d)
Artículo 73		Artículo 105, apartado 1, letra e)
–		Artículo 105, apartado 1, letra f)
–		Artículo 105, apartado 2
Artículo 107 *terdecies*		Artículo 106
Artículo 106 *bis*		Artículo 107
Artículo 107		Artículo 108, apartados 1 a 5
–		Artículo 108, apartado 6
–		Artículo 109
Artículo 107 *bis*, apartado 1, párrafo primero, primera frase		Artículo 110, apartado 1, párrafo primero, primera frase
–		Artículo 110, apartado 1, párrafo primero, segunda frase
Artículo 107 *bis*, apartado 1, párrafo primero, segunda frase		Artículo 110, apartado 1, párrafo primero, tercera frase
Artículo 107 *bis*, apartado 1, párrafo segundo		Artículo 110, apartado 1, párrafo segundo
Artículo 107 *bis*, apartados 2 a 6		Artículo 110, apartados 2 a 6

Directiva 2001/83/CE	Reglamento (CE) n.º 1901/2006	La presente Directiva
Artículo 107 *ter*, apartado 1, párrafo primero		Artículo 111, apartado 1, párrafo primero
Artículo 107 *ter*, apartado 1, párrafos segundo y tercero		Artículo 111, apartado 1, primera frase, y artículo 111, apartado 2
Artículo 107 *ter*, apartados 2 y 3		Artículo 111, apartados 3 y 4
Artículo 107 *quater*		Artículo 112
Artículo 107 *quinquies*		Artículo 113
Artículo 107 *sexies*		Artículo 114
Artículo 107 *septies*		Artículo 115
Artículo 107 *octies*		Artículo 116
Artículo 107 *nonies*		Artículo 117
Artículo 107 *decies*		Artículo 118
Artículo 107 *undecies*		Artículo 119
Artículo 107 *duodecies*		Artículo 120
Artículo 107 *quaterdecies*		Artículo 121
Artículo 107 *quindecies*		Artículo 122
Artículo 107 *sexdecies*		Artículo 123
Artículo 107 *septdecies*		Artículo 124
Artículo 107 *octodecies*		Artículo 125
Artículo 108		Artículo 126
Artículo 108 *bis*		Artículo 127

Directiva 2001/83/CE	Reglamento (CE) n.º 1901/2006	La presente Directiva
Artículo 108 *ter*		Artículo 128
Artículo 13		Artículo 129
Artículo 14		Artículo 130
–		Artículo 131, apartado 2, letras a), b), c), e), f), g) y h)
Artículo 15		Artículo 131, apartado 2, letras d) e i)
–		Artículo 132
Artículo 39		Artículo 133
Artículo 68		Artículo 134, apartado 1, párrafo primero, letras a), b), c), e), f), g), h), i), j) y k), artículo 134, apartado 1, párrafo segundo, y artículo 134, apartado 2
Artículo 69		Artículo 134, apartado 1, párrafo primero, letras l) y m)
Artículo 100		Artículo 135
Artículo 124		Artículo 136
Artículo 16, apartados 1 y 2		Artículo 137, apartados 1 y 2
Artículo 16, apartado 3 y artículos 53, 85 y 119		Artículo 137, apartado 3
Artículo 16 *bis*		Artículo 138
Artículo 16 *ter*		Artículo 139
Artículo 16 *quater*		Artículo 140

Directiva 2001/83/CE	Reglamento (CE) n.º 1901/2006	La presente Directiva
Artículo 16 *quinquies*		Artículo 141
Artículo 16 *sexies*		Artículo 142
Artículo 16 *septies*		Artículo 143
Artículo 16 *octies*		Artículo 144
Artículo 16 *nonies*, apartado 1		Artículo 145, apartado 1
Artículo 16 *nonies*, apartado 2		Artículo 145, apartado 2
Artículo 16 *nonies*, apartado 3 y 4		Artículo 145, apartados 3 y 4
–		Artículo 145, apartado 5
Artículo 40, apartado 1		Artículo 146, apartado 1
Artículo 40, apartado 2, párrafo primero		Artículo 146, apartado 2, párrafo primero
Artículo 42, apartado 3		Artículo 146, apartado 2, párrafo segundo
Artículo 40, apartado 2, párrafo segundo		Artículo 146, apartado 3, parte introductoria y letra a)
–		Artículo 146, apartado 3, parte introductoria y letra b)
Artículo 40, apartado 3		Artículo 146, apartado 4
Artículo 40, apartado 4		Artículo 146, apartado 5
–		Artículo 147, apartado 1, parte introductoria y letra a)

Directiva 2001/83/CE	Reglamento (CE) n.º 1901/2006	La presente Directiva
Artículo 41, párrafo primero, letras a), b) y c)		Artículo 147, apartado 1, parte introductoria y letras b), c) y d)
-		Artículo 147, apartado 2
Artículo 41, párrafo segundo		Artículo 147, apartado 3
Artículo 42, apartado 1		Artículo 148, apartado 1, párrafo primero
Artículo 43		Artículo 148, apartado 1, párrafo segundo
–		Artículo 148, apartado 1, párrafo tercero
Artículo 42, apartado 2		Artículo 148, apartado 2
Artículo 44		Artículo 149
Artículo 45		Artículo 150
Artículo 46		Artículo. 151, apartados 1, 2 y 3
Artículo 46, letra f)		Artículo 152
Artículo 47 *bis*		Artículo 153
Artículo 52 *bis*, apartado 1		Artículo 154, apartado 1
Artículo 118 *ter*		Artículo 154, apartado 2
Artículo 52 *ter*, apartado 2		Artículo 154, apartado 3
Artículo 48, apartados 1 y 2		Artículo 155, apartados 1 y 2
-		Artículo 155, apartado 3
Artículo 49, apartado 1		Artículo 156, apartado 1
–		Artículo 156, apartados 2 y 3

Directiva 2001/83/CE	Reglamento (CE) n.º 1901/2006	La presente Directiva
Artículo 51		Artículo 157, apartados 1, 2 y 3
-		Artículo 157, apartado 4
Artículo 52		Artículo 158, apartados 1 y 2
-		Artículo 158, apartado 3
Artículo 127		Artículo 159
Artículo 52 *bis*, apartado 1, 2, 3 y 4		Artículo 160, apartados 1, 2, 3 y 4
–		Artículo 160, apartado 5
Artículo 52 *bis*, apartado 5		Artículo 160, apartado 6
Artículo 52 *bis*, apartado 7		Artículo 160, apartado 7
–		Artículo 160, apartado 8
Artículo 46 *ter*, apartado 1, 2 y 3		Artículo 161, apartados 1, 2 y 3
Artículo 46 *ter*, apartado 4, primera frase		Artículo 161, apartado 4
Artículo 111 *ter*		Artículo 162
Artículo 47, párrafos primero a tercero		Artículo 163, párrafos primero y cuarto
Artículo 85 *ter*, apartado 3		Artículo 163, párrafo segundo
–		Artículo 163, párrafo tercero
Artículo 47, párrafo quinto		Artículo 164
Artículo 76, apartados 1 y 2 y artículo 76, apartado 3, primera frase		Artículo 165, apartados 1, 2, y 3
		Artículo 165, apartado 4

Directiva 2001/83/CE	Reglamento (CE) n.º 1901/2006	La presente Directiva
Artículo 76, apartado 3, segunda frase		Artículo 165, apartado 5
Artículo 76, apartado 4		Artículo 165, apartado 6
Artículo 77, apartados 1 a 5		Artículo 166, apartados 1 a 4 y artículo 166, apartado 5, párrafo primero
Artículo 77, apartado 6		Artículo 166, apartado 5, párrafo segundo
Artículo 77, apartado 7		Artículo 166, apartado 6
Artículo 79		Artículo 167
–		Artículo 168, apartado 1, párrafo primero
Artículo 78, párrafo primero		Artículo 168, apartado 1, párrafo segundo
–		Artículo 168, apartado 1, párrafo tercero
Artículo 78, párrafo segundo		Artículo 168, apartado 2
–		Artículo 168, apartado 3
–		Artículo 168, apartado 4
–		Artículo 168, apartado 5
–		Artículo 169, apartado 1, letra a)
Artículo 80, párrafo primero		Artículo 169, apartado 1, letras b) a k)
Artículo 1, punto 18		Artículo 169, apartado 1, letra l)
–		Artículo 169, apartado 1, letra m)
–		Artículo 169, apartado 1, letra n)
Artículo 80, párrafo segundo a cuarto		Artículo 169, apartados 2, 3 y 4

Directiva 2001/83/CE	Reglamento (CE) n.º 1901/2006	La presente Directiva
–		Artículo 169, apartado 5
Artículo 81		Artículo 170
Artículo 82		Artículo 171
Artículo 83		Artículo 172
Artículo 85 *bis*		Artículo 173
Artículo 85 *ter*, apartado 1		Artículo 174, apartado 1
Artículo 85 *ter*, apartado 2, párrafo primero		Artículo 174, apartado 2, párrafo primero
–		Artículo 174, apartado 2, párrafo segundo
Artículo 85 *ter*, apartado 2, párrafo tercero		Artículo 174, apartado 2, párrafo tercero
Artículo 85 *ter*, apartado 4		Artículo 174, apartado 4
Artículo 85 *quater*, apartados 1 y 2		Artículo 175, apartados 1 y 2
Artículo 85 *quater*, apartado 6		Artículo 175, apartado 3
Artículo 85 *quater*, apartado 3		Artículo 176, apartados 1 y 2
Artículo 85 *quater*, apartado 4		Artículo 177, apartado 1
Artículo 85 *quater*, apartado 5		Artículo 177, apartado 2
Artículo 85 *quinquies*		Artículo 177, apartado 3
Artículo 86, apartado 1		Artículo 178, apartado 1, párrafo primero, y artículo 178, apartado 1, párrafo segundo, letras a) a g)

Directiva 2001/83/CE	Reglamento (CE) n.º 1901/2006	La presente Directiva
–		Artículo 178, apartado 1, párrafo segundo, letra h)
Artículo 86, apartado 2		Artículo 178, apartado 2
–		Artículo 178, apartado 1, párrafo segundo, letra h)
Artículo 87		Artículo 179, apartados 1, 2 y 3
–		Artículo 179, apartado 4
Artículo 88, apartados 1 a 3		Artículo 180, apartados 1 y 2 y artículo 180, apartado 3, letra a)
–		Artículo 180, apartado 3, letra b)
Artículo 88, apartados 4, 5 y 6		Artículo 180, apartados 4, 5 y 6
–		Artículo 180, apartado 7
–		Artículo 180, apartado 8
Artículo 89		Artículo 181
Artículo 90		Artículo 182, apartado 1
–		Artículo 182, apartado 2
Artículo 91		Artículo 183
Artículo 92		Artículo 184
Artículo 93		Artículo 185
Artículo 94		Artículo 186
Artículo 95		Artículo 187
Artículo 96, apartado 1		Artículo 188, apartado 1
–		Artículo 188, apartado 2

Directiva 2001/83/CE	Reglamento (CE) n.º 1901/2006	La presente Directiva
Artículo 96, apartado 2		Artículo 188, apartado 3
Artículo 97, apartados 1 a 4		Artículo 189, apartados 1 a 4
–		Artículo 189, apartado 5
Artículo 97, apartado 5		Artículo 189, apartado 6
Artículo 98		Artículo 190
Artículo 111, apartado 1		Artículo 191, apartados 1 y 2
Artículo 111, apartado 1 *bis*		Artículo 191, apartado 3, letra a)
Artículo 111, apartado 1 *ter*, párrafo primero		Artículo 191, apartado 3, letra b)
-		Artículo 191, apartado 4
-		Artículo 191, apartado 5 letra a)
-		Artículo 191, apartado 5, letra b)
-		Artículo 191, apartado 5 letra c)
Artículo 111, apartado 1 *quinquies*		Artículo 191, apartado 5, letras d) y h)
Artículo 111, apartado 1 *ter*, párrafo segundo, letras a) y b)		Artículo 191, apartado 5, letras e), f) y g)
Artículo 111, apartado 1 *quater*		Artículo 191, apartado 6
Artículo 111, apartado 1 *octies*, letra a)		Artículo 191, apartado 7, letra a)
Artículo 111, apartado 1 *octies*, letra c)		Artículo 191, apartado 7, letra b)
Artículo 111, apartado 1 *octies*, letra b)		Artículo 191, apartado 7, letra c)
Artículo 111, apartado 1 *octies*, letra d)		Artículo 191, apartado 7, letra d)

Directiva 2001/83/CE	Reglamento (CE) n.º 1901/2006	La presente Directiva
Artículo 111, apartado 1 *nonies*		Artículo 191, apartado 8
Artículo 111, apartado 3, párrafo primero		Artículo 191, apartado 9
Artículo 111, apartado 3, párrafo segundo		Artículo 191, apartado 10
Artículo 111, apartado 3, párrafo tercero		Artículo 191, apartado 11
Artículo 111, apartado 4		Artículo 191, apartado 12
Artículo 111, apartado 5, párrafo primero		Artículo 191, apartado 13
–		Artículo 191, apartado 14
Artículo 111, apartado 6		Artículo 191, apartado 15
Artículo 111, apartado 7		Artículo 191, apartado 16
Artículo 111, apartado 8		Artículo 191, apartado 17
–		Artículo 192
Artículo 111 *bis*, párrafo primero		Artículo 193, apartado 1, parte introductoria
–		Artículo 193, apartado 1, letras a) a e)
Artículo 111 *bis*, párrafo segundo		Artículo 193, apartado 2
Artículo 112		Artículo 194
Artículo 113		Artículo 195

Directiva 2001/83/CE	Reglamento (CE) n.º 1901/2006	La presente Directiva
Artículo 114		Artículo 196
Artículo 115		Artículo 197
Artículo 116, párrafo primero		Artículo 198, apartado 1
–		Artículo 198, apartado 2
Artículo 116, párrafos segundo y tercero		Artículo 198, apartados 3 y 4
Artículo 118, apartado 1		Artículo 198, apartado 5
Artículo 117, apartado 1		Artículo 199, apartado 1, parte introductoria y letras a) a f)
–		Artículo 199, apartado 1, letra g)
Artículo 117, apartados 2 y 3		Artículo 199, apartados 2 y 3
Artículo 117 *bis*, apartados 1 a 3		Artículo 200
Artículo 118, apartado 2		Artículo 201
Artículo 126		Artículo 202
–		Artículo 203
–		Artículo 204, apartado 1
Artículo 118 *quater*		Artículo 204, apartado 2
–		Artículo 204, apartado 3
Artículo 122		Artículo 205
Artículo 123, apartados 1, 2, 2 *bis* y 2 *ter*		Artículo 206, apartados 1, 2, 3 y 4
–		Artículo 206, apartado 5

Directiva 2001/83/CE	Reglamento (CE) n.º 1901/2006	La presente Directiva
Artículo 123, apartados 2 *quater*, 3 y 4		Artículo 206, apartados 6, 7 y 8
Artículo 125		Artículo 207
Artículo 126 *bis*, apartados 1 a 4		Artículo 208
Artículo 118 *bis*, apartado 1 y artículo 118 *bis*, apartado 2, párrafo primero		Artículo 209, apartado 1 y artículo 209, apartado 2, letras a), b) y c)
–		Artículo 209, apartado 2, letras d) y e)
Artículo 118 *bis*, apartado 2, párrafo segundo		Artículo 209, apartado 3
Artículo 127 *ter*		Artículo 210
–		Artículo 211
Artículo 126 *ter*		Artículo 212
Artículo 8, apartado 2 *bis*		Artículo 213, apartado 1, párrafo primero, letra a)
Artículo 8, apartado 2 *ter*, párrafo primero		Artículo 213, apartado 1, párrafo primero, letra b)
Artículo 8, apartado 2 *ter*, párrafo segundo		Artículo 213, apartado 1, párrafo segundo
Artículo 18 *bis*, apartado 1		Artículo 213, apartado 2
–		Artículo 213, apartado 3
Artículo 18 *bis*, apartado 2		Artículo 213, apartado 4
Artículo 20, párrafo segundo		Artículo 213, apartado 5
Artículo 40, apartado 1 *bis*, párrafo primero		Artículo 213, apartado 6

Directiva 2001/83/CE	Reglamento (CE) n.º 1901/2006	La presente Directiva
Artículo 40, apartado 3 *bis*		Artículo 213, apartado 7
Artículo 48, apartado 3		Artículo 213, apartado 8
Artículo 104, apartado 3, párrafo tercero		Artículo 213, apartado 9
Artículo 127 *quinquies*, apartado 1		Artículo 213, apartado 10
Artículo 111 *quater*		Artículo 214
Artículo 127 *quater*		Artículo 215
Artículo 120		Artículo 216
Artículo 121, apartado 1		Artículo 217, apartado 1
Artículo 121, apartado 2, párrafo primero		Artículo 217, apartado 2
Artículo 121, apartado 3, párrafo primero		Artículo 217, apartado 3
Artículo 121, apartado 4		Artículo 217, apartado 4
-		Artículo 217, apartado 5
Artículo 121 *bis*		Artículo 218
-		Artículo 219
-		Artículo 220
-		Artículo 221
-		Artículo 222
Artículo 129		Artículo 223
Artículo 130		Artículo 224

Directiva 2001/83/CE	Reglamento (CE) n.º 1901/2006	La presente Directiva
Artículo 8, apartado 3, párrafo primero, letras a) a c)		Anexo I, puntos 1, 2 y 3
Artículo 8, apartado 3, párrafo primero, letra a)		Anexo I, puntos 4 y 5
Artículo 8, apartado 3, párrafo primero, letras d) a i)		Anexo I, puntos 6 a 12
-		Anexo I, punto 13
Artículo 8, apartado 3, párrafo primero, letras , letras i *bis*) a m)		Anexo I, puntos 14 a 20
-		Anexo I, punto 21
Artículo 9		Anexo I, punto 22
-		Anexo I, punto 23
Anexo I		Anexo II
Artículo 49, apartados 2 y 3		Anexo III, puntos 1 y 2
Artículo 50, apartado 1		Anexo III, punto 3
Artículo 50, apartado 2, párrafo primero		Anexo III, punto 4
Artículo 54		Anexo IV
Artículo 11, párrafo primero, puntos 1 a 4.7		Anexo V, puntos 1 a 4.7

Directiva 2001/83/CE	Reglamento (CE) n.º 1901/2006	La presente Directiva
Artículo 11, párrafo primero, punto 4.8, y párrafo cuarto		Anexo V, punto 4.8
Artículo 11, párrafo primero, puntos 4.9 a 12		Anexo V, puntos 4.9 a 12
Artículo 59, apartado 1, párrafo tercero		Anexo VI, puntos 1 a 7
Artículo 59		Anexo VI
–		Anexo VII