



## Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario

### Anexo 13 Fabricación de medicamentos en investigación

<b>Histórico del documento</b>	<b>Fecha</b>
<p>Revisión para reforzar el principio de independencia entre las funciones de producción y control de calidad en aquellos casos donde el número de personas involucradas es pequeño.</p> <p>Se cambia las secciones 36 y 37 para incluir, para medicamentos en investigación, la guía dada en el anexo 19 sobre muestras de referencia y de retención.</p> <p>Se introduce una nota adicional para clarificar el significado de “reconstitución” según se refiere en el artículo 9.2 de la Directiva 2005/28/CE.</p> <p>Se añade como anexo, tras acordarse por separado mediante consulta pública, el contenido del Certificado de Lote referido en el artículo 13(3) de la Directiva 2001/20/CE.</p> <p>Se realizan sin consulta algunos cambios editoriales, con el fin de actualizar referencias y por tener más uniformidad con la terminología usada a lo largo de la guía de NCF.</p>	Febrero 2008
Consulta pública	Desde abril del 2008 hasta Enero del 2009
Adopción por la Comisión Europea	31 de Enero del 2010
Fecha límite de entrada en vigor	31 de Julio del 2010

La Guía de NCF se revisa de forma periódica. Las revisiones se publican en la siguiente dirección que corresponde a la página *web* de la Comisión Europea:  
[http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm)



## PRINCIPIO

Los medicamentos en investigación se deben elaborar de acuerdo con los principios y directrices detalladas en la Guía de Normas de Correcta Fabricación de medicamentos (Normas sobre medicamentos de la Comunidad Europea, volumen IV). Cuando sea relevante y apropiado a la fase de desarrollo del producto se deben tener en cuenta otras directrices publicadas por la Comisión Europea. Los procedimientos necesitan ser flexibles para adecuarse a los cambios a medida que avanza el conocimiento del proceso y deben ser apropiados a cada fase de desarrollo del producto.

En los ensayos clínicos puede existir un riesgo añadido para los sujetos participantes, comparado con pacientes tratados con productos comercializados. La aplicación de las NCF a la fabricación de medicamentos en investigación tiene la finalidad de asegurar que los sujetos del ensayo no se expongan a riesgos y que los resultados de los ensayos clínicos no se vean afectados por una seguridad, calidad o eficacia insuficientes, derivadas de una fabricación inadecuada. Igualmente tiene la finalidad de garantizar que exista consistencia entre lotes del mismo medicamento en investigación utilizado en el mismo o en diferentes ensayos clínicos y que los cambios durante el desarrollo de un medicamento en investigación estén suficientemente documentados y justificados.

La producción de medicamentos en investigación presenta una mayor complejidad que la de los productos comercializados debido a la falta de procedimientos sistemáticos, a la variedad de diseños de ensayos clínicos y, en consecuencia, de acondicionamiento, y con frecuencia, a la necesidad de aleatorización y enmascaramiento, así como al mayor riesgo de contaminación cruzada y de confusión de productos. Además la información sobre la actividad y toxicidad del producto puede ser incompleta, puede no disponerse de la completa validación del proceso o utilizarse productos comercializados que han sido re-acondicionados o, de alguna forma, modificados. Estas dificultades requieren de personal con pleno conocimiento y formación en la aplicación de las NCF a los medicamentos en investigación. Así mismo, es necesaria la cooperación con los promotores del ensayo, que son los últimos responsables de todos los aspectos del ensayo clínico, incluida la calidad de los medicamentos en investigación. La mayor complejidad de las operaciones de fabricación exige un sistema muy eficaz de Garantía de la Calidad.

El anexo también incluye recomendaciones relacionadas y complementarias con las directrices de Buena Práctica Clínica sobre el pedido, envío y devolución de los medicamentos en investigación.

### Notas

#### *Medicamentos no en investigación*<sup>2</sup>

Los sujetos participantes en un ensayo pueden recibir otros productos diferentes al del ensayo, placebo o comparador. Estos productos pueden utilizarse como tratamiento de soporte o rescate, para prevención, diagnóstico o de manera terapéutica y/o ser necesarios para

---

<sup>2</sup> Se puede encontrar información adicional en las guías de la Comisión Europea sobre Medicamentos en Investigación (MI) y otros Medicamentos usados en Ensayos Clínicos.



asegurar al sujeto una adecuada atención médica. También pueden utilizarse según el protocolo, para inducir una respuesta fisiológica. Estos productos no se hallan dentro de la definición de medicamentos en investigación y pueden ser proporcionados por el promotor o el investigador. El promotor debe garantizar que figuran en la notificación/solicitud de autorización para realizar el ensayo y que son de la calidad apropiada para los fines del ensayo, teniendo en cuenta el origen de los materiales, si tienen o no autorización de comercialización y si han sido re-acondicionados. Se recomienda que para esta tarea se cuente con las recomendaciones y la involucración de una Persona Cualificada.

### *Autorización de fabricación y reconstitución*

Tanto la fabricación total y parcial de medicamentos en investigación, así como algunos procesos de división, acondicionamiento o presentación están sujetos a la autorización referida en el artículo 13(1) de la Directiva 2001/20/CE, cf. Artículo 9(1) de la Directiva 2005/28/CE. No obstante, esta autorización, no se requerirá para la reconstitución según las condiciones descritas en el artículo 9(2) de la Directiva 2005/28/CE. De acuerdo con el propósito de esta disposición, la reconstitución se entenderá como un proceso sencillo de:

- disolver o dispersar el medicamento en investigación para la administración del producto al sujeto de ensayo,
- o de, diluir o mezclar el medicamento(s) en investigación con alguna(s) otra(s) sustancia(s) usada como un vehículo usado con el propósito de administrarlo,

La reconstitución no es la mezcla de diferentes componentes, incluyendo la sustancia activa, para producir un medicamento en investigación.

El medicamento en investigación tiene que existir previamente, para que un proceso pueda definirse como reconstitución.

El proceso de reconstitución debe llevarse a cabo justo antes de la administración.

Este proceso se tiene que definir en la solicitud de ensayo clínico /dossier de medicamento en investigación y en el protocolo del ensayo clínico, o documento relacionado disponible en las instalaciones.

## **GLOSARIO**

### **ALEATORIZACIÓN**

Procedimiento de asignación de los sujetos de estudio a los grupos de tratamiento o de control usando un método de azar para determinar la asignación, reduciendo así el sesgo.

### **CÓDIGO DE ALEATORIZACIÓN**

Listado en el que se identifica el tratamiento asignado a cada sujeto en el proceso de aleatorización.

### **ENMASCARAMIENTO**

Procedimiento por el que una o más partes de un ensayo clínico no conocen la asignación del tratamiento(s). El enmascaramiento simple ciego suele referirse a que los sujetos no conocen



el tratamiento, y el enmascaramiento doble ciego suele referirse a que los sujetos, investigadores, monitores y, en algunos casos, los analizadores de los datos no conocen la asignación del tratamiento(s). En relación con el medicamento en investigación el enmascaramiento significa, ocultar deliberadamente la identidad del producto de acuerdo con las instrucciones del promotor. Desenmascaramiento significa desvelar la identidad de los productos enmascarados.

### **ENSAYO CLÍNICO**

Toda investigación efectuada en seres humanos para determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos y/o demás efectos farmacodinámicos, y/o para detectar las reacciones adversas, y/o para estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de uno o varios medicamentos en investigación con el fin de determinar su seguridad y/o su eficacia.

### **ENVÍO**

Operación de acondicionamiento para el transporte y envío de pedidos de medicamentos destinados a ensayos clínicos.

### **EXPEDIENTE DE ESPECIFICACIÓN DEL PRODUCTO**

Expediente de referencia que contiene o refiere toda la información necesaria para dar instrucciones detalladas por escrito sobre el procesado, acondicionamiento, pruebas de control de calidad, liberación del lote y envío del medicamento en investigación.

### **FABRICANTE/IMPORTADOR DE MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN**

Cualquier persona involucrada en las actividades para las que se requiere la autorización referida en el Artículo 13.1 de la Directiva 2001/20/CE.

### **INVESTIGADOR**

Persona responsable de la realización del ensayo clínico en un centro de investigación. Si es un equipo el que realiza el ensayo en un centro, el investigador es el responsable del equipo y puede denominarse investigador principal.

### **MEDICAMENTO EN INVESTIGACIÓN**

Forma farmacéutica de un principio activo o un placebo que se investiga o se utiliza como referencia en un ensayo clínico, incluyendo un producto con autorización de comercialización cuando se utilice o forme parte (en la formulación o en el acondicionamiento) de un medicamento en una forma distinta a la autorizada, o cuando se utilice para una indicación no autorizada, o para obtener más información sobre un uso autorizado.

### **ORDEN**

Instrucción de procesar, acondicionar y/o enviar cierto número de unidades de medicamento(s) en investigación.

### **PRODUCTO DE COMPARACIÓN**

Medicamento en investigación o comercializado (por ejemplo control activo), o placebo, utilizado como referencia en un ensayo clínico.

### **PROMOTOR**



Individuo, empresa, institución u organización responsable del inicio, gestión y/o financiación de un ensayo clínico.

## **GESTION DE LA CALIDAD**

1. El Sistema de Garantía de Calidad que ha sido diseñado, establecido y verificado por el fabricante o importador, debe estar documentado en procedimientos escritos y disponibles para el promotor, teniendo en cuenta los principios de las NCF y las directrices aplicadas a los medicamentos en investigación.

2. Las especificaciones del producto y las instrucciones de fabricación pueden variar durante el desarrollo del medicamento, pero debe mantenerse un total control y trazabilidad de los cambios.

## **PERSONAL**

3. Todo el personal que está relacionado con los medicamentos en investigación debe estar convenientemente formado en los requisitos específicos para este tipo de productos.

Incluso en aquellos casos donde la cantidad de personal involucrado es pequeña tiene que haber para cada lote, personas responsables distintas para producción y para control de calidad.

4. La Persona Cualificada debe garantizar que los sistemas adoptados cumplen los requisitos de las Normas de Correcta Fabricación y debe tener un amplio conocimiento de los procesos de desarrollo farmacéutico y de los ensayos clínicos. En los puntos del 38 al 41 se recogen instrucciones para la Persona Cualificada sobre el certificado de liberación de medicamentos en investigación.

## **LOCALES Y EQUIPOS**

5. La toxicidad, la actividad y el potencial sensibilizante de los medicamentos en investigación pueden no conocerse plenamente, lo que incrementa la necesidad de minimizar todos los riesgos de contaminación cruzada. La naturaleza de esos riesgos debe contemplarse en el diseño de los equipos y locales, métodos de inspección/ ensayo y en los límites aceptados después de la limpieza. Deberá estudiarse si la fabricación por campañas puede ser la solución más adecuada. Así mismo debe tenerse en cuenta la solubilidad del producto al elegir el agente de limpieza.

## **DOCUMENTACION**

### **Especificaciones e instrucciones**



6. Las especificaciones (de los materiales de partida, materiales de acondicionamiento primario, productos intermedios y a granel y productos terminados), las fórmulas y método patrón y las instrucciones de acondicionamiento, deben ser suficientemente claras y referirse a los conocimientos actualizados. Durante el desarrollo del producto deben ser periódicamente reevaluadas y, si es necesario, actualizadas. Cada nueva versión debe tener en cuenta los últimos datos, la tecnología utilizada en el momento, los requisitos normativos y de las farmacopeas, así como permitir la trazabilidad con el anterior documento. Todos los cambios deben realizarse según un procedimiento escrito que debe tener en cuenta las consecuencias para la calidad del producto, tales como la estabilidad y la bioequivalencia.

7. Debe registrarse la justificación de los cambios e investigar y documentar las consecuencias de un cambio en la calidad del producto y en los ensayos clínicos en curso<sup>2</sup>.

## **Pedido**

8. El pedido debe referirse a la solicitud de elaboración y/o acondicionamiento de un número determinado de unidades y/o a su envío y sólo el promotor o alguien en su nombre, puede dirigir un pedido al fabricante. Debe hacerse por escrito (aunque puede transmitirse por medios electrónicos) y suficientemente detallado para evitar toda ambigüedad. Debe autorizarse oficialmente y referirse al expediente de especificaciones del producto y en su caso al protocolo del ensayo clínico pertinente.

## **Expediente de Especificaciones del Producto**

9. El expediente de especificaciones del producto (ver glosario) debe actualizarse de manera continua, según avance el desarrollo del producto, asegurando adecuadamente la trazabilidad con las versiones anteriores. Debe incluir o referir a los siguientes documentos:

- Especificaciones y métodos analíticos para los materiales de partida, materiales de acondicionamiento, productos intermedios, a granel y productos terminados.
- Protocolos de fabricación.
- Controles en proceso y métodos de ensayo.
- Copia de la etiqueta aprobada.
- Protocolos relacionados con el ensayo clínico y los códigos de aleatorización, en su caso.
- Acuerdos técnicos relacionados con los contratantes, en su caso.
- Datos de estabilidad.
- Condiciones de almacenamiento y de envío.

El listado anteriormente citado debe entenderse como excluyente o exhaustivo, por lo que los elementos variarán dependiendo del producto y de su fase de desarrollo. La información debe

---

<sup>2</sup> Las directrices sobre cambios que requieren la solicitud de una enmienda sustancial del dossier del medicamento en investigación remitido a las autoridades competentes se da en la guía del CHMP sobre "Requerimientos de la documentación de calidad química y farmacéutica relativa a medicamentos en investigación en ensayos clínicos"



ser la base para evaluar la idoneidad para certificar y liberar un lote determinado por la Persona Cualificada y, por tanto, ésta debe tener acceso a dicha información. Cuando diferentes etapas de fabricación se lleven a cabo en distintas localizaciones bajo la responsabilidad de diferentes Personas Cualificadas se acepta que se incluya, en archivos separados, la información relevante a las actividades de las respectivas localizaciones.

### **Fórmula Patrón y Método Patrón**

10. Para cada operación de fabricación o suministro debe disponerse de instrucciones escritas, claras y adecuadas, y registros escritos. En el caso de que las operaciones no sean repetitivas, puede no ser necesario elaborar ni la fórmula ni el método patrón. Los registros son especialmente importantes para la preparación de la versión final de los documentos que se vayan a utilizar en la fabricación habitual una vez sea concedida la autorización de comercialización.

11. Se debe utilizar la información del Expediente de Especificaciones del Producto para redactar las instrucciones escritas detalladas sobre el proceso de fabricación, el acondicionamiento, las pruebas de control de calidad, las condiciones de almacenamiento y envío.

### **Instrucciones de Acondicionamiento**

12. El acondicionamiento de los medicamentos en investigación normalmente se hace individualmente para cada paciente del ensayo clínico. Se debe especificar el número de unidades a acondicionar antes del inicio de las operaciones de acondicionamiento, teniendo en cuenta también el número de unidades necesarias para realizar el control de calidad y el número de muestras que deben conservarse. Deberán efectuarse los recuentos y cotejos para asegurar que en cada fase del proceso resulta la cantidad correcta de cada producto según lo solicitado.

### **Registros de fabricación, control y acondicionamiento de lotes**

13. Deben conservarse registros suficientemente detallados de los lotes para que pueda reconstruirse adecuadamente la secuencia de operaciones. Estos registros deben contener todas las observaciones pertinentes que justifiquen los procedimientos utilizados y cualquier cambio realizado, incrementen el conocimiento sobre el producto y desarrollen las operaciones de fabricación.

14. Los registros de fabricación de lotes deben conservarse al menos durante los periodos especificados en la Directiva 2003/94/CE.

## **PRODUCCION**



## **Materiales de Acondicionamiento**

15. Las especificaciones y las pruebas de control de calidad deben incluir medidas para evitar un desenmascaramiento accidental por cambios en la apariencia del medicamento entre diferentes lotes de los materiales de acondicionamiento.

## **Operaciones de fabricación**

16. Durante la fase de desarrollo se deben identificar los parámetros críticos y los principales controles durante el proceso. Pueden deducirse de la experiencia previa y de la obtenida en el desarrollo inicial, parámetros de producción y controles en proceso provisionales. Es preciso que personal clave se responsabilice de formular las instrucciones adecuadas y las adapte continuamente a la experiencia obtenida en la producción. Los parámetros identificados y controlados se deben justificar en base a los conocimientos disponibles.

17. En la fabricación de medicamentos en investigación los procesos de fabricación pueden no estar validados en el mismo grado que los de la producción habitual, pero los locales y equipos sí han de estar validados. Para productos estériles, la validación de los procesos de esterilización seguirá la misma norma que para los medicamentos autorizados. Asimismo, cuando corresponda, para garantizar la seguridad de los productos biotecnológicos, se debe demostrar la inactivación o eliminación de virus u otras impurezas de origen biológico siguiendo los principios y técnicas definidos en las directrices pertinentes.

18. La validación de los procesos asépticos presenta problemas especiales cuando el tamaño del lote es pequeño; en estos casos, el número de unidades envasadas debe ser el número máximo envasado en la producción. Si es factible y, por otra parte, consecuente con las simulaciones del proceso, se debe envasar un mayor número de unidades con el medio de cultivo para conseguir el mayor nivel de confianza en el resultado final. Las operaciones de envasado y cierre suelen ser manuales o semiautomáticas, lo que supone un gran riesgo para la esterilidad y exige prestar mayor atención a la formación del personal y a la validación de la técnica aséptica para cada operario que intervenga.

## **Principios aplicables al producto de comparación**

19. Si un producto se modifica, deberá disponerse de datos (por ejemplo, sobre estabilidad, disolución comparativa, biodisponibilidad) para demostrar que estos cambios no alteran significativamente las características cualitativas originales del producto.

20. Dado que la fecha de caducidad indicada para el medicamento en su envase original puede no ser aplicable si fuera reacondicionado en un envase diferente, que no ofrezca la misma protección que el original o no sea compatible con el medicamento. Corresponde al promotor o a alguien en su nombre, determinar una fecha límite de uso, teniendo en cuenta la naturaleza del producto, las condiciones de conservación a las que puede estar sometido y las características del envase. Esta fecha debe justificarse y nunca ser posterior a la fecha de caducidad del envase original. La fecha de caducidad y la duración del ensayo clínico deben ser compatibles.



## **Operaciones de enmascaramiento**

21. En el caso de productos enmascarados, debe aplicarse un sistema que garantice que se ha conseguido y mantenido el enmascaramiento y que, en caso necesario, permita la identificación de los productos “enmascarados”, incluyendo los números de lote antes de la operación de enmascaramiento. En caso de urgencia debe ser posible una rápida identificación del producto.

## **Código de aleatorización**

22. Debe haber procedimientos que describan la generación, seguridad, distribución, manipulación y conservación del código de asignación aleatoria utilizado en el acondicionamiento de los medicamentos en investigación, así como los mecanismos de descodificación. Se deben conservar los adecuados registros de los códigos de aleatorización.

## **Acondicionamiento**

23. Durante el acondicionamiento de medicamentos en investigación puede ser necesario manipular al mismo tiempo diferentes productos en la misma línea de acondicionamiento. El riesgo de confusión entre productos debe minimizarse mediante procedimientos adecuados y/o equipos especializados, si procede, y con la formación del personal relevante.

24. Es más probable que el acondicionamiento y el etiquetado de los medicamentos en investigación resulte más complejo y sea más propenso a errores (que también serán más difíciles de detectar) que los productos comercializados, particularmente cuando se utilizan productos “enmascarados” con apariencia similar. Por tanto, deben intensificarse por personal adecuadamente formado las precauciones frente a los errores de etiquetado mediante la cotejo de etiquetas, el despeje de líneas y con controles en proceso.

25. El acondicionamiento debe garantizar que el medicamento en investigación se mantiene en las condiciones establecidas durante el transporte y almacenamiento en destinos intermedios. Debe ser fácilmente detectable toda apertura o manipulación del acondicionamiento secundario durante el transporte.

## **Etiquetado**

26. La tabla 1 resume el contenido de los puntos del 26 al 30 que se detallan a continuación. El etiquetado debe cumplir los requisitos de la Directiva 2003/94/CE para los medicamentos en investigación. Las etiquetas deberán incluir la siguiente información, salvo que su ausencia esté debidamente justificada (por ejemplo, el uso de un sistema electrónico centralizado de aleatorización):

- a. nombre, dirección y teléfono del promotor, de la organización de investigación por contrato o del investigador (del principal contacto para informar sobre el producto, el ensayo clínico y forma de actuación ante un desenmascaramiento de urgencia);
- b. forma farmacéutica, vía de administración, número de unidades y, en el caso de ensayos abiertos, nombre/ identificación del medicamento y concentración o potencia;



- c. número de lote y /o código para identificar el contenido y la operación de acondicionamiento;
- d. código de referencia del ensayo, que permita identificar al ensayo, el centro de ensayo, investigador y promotor si no figura en otro lugar;
- e. número de identificación del sujeto del ensayo/número de tratamiento y cuando proceda, número de la visita;
- f. nombre del investigador (si no se incluye en el apartado(a) o (d));
- g. instrucciones para el uso (puede hacerse referencia al prospecto u otro documento informativo dirigido al sujeto del ensayo o a la persona que administre el producto);
- h. “Exclusivamente para uso en ensayo clínico” o una advertencia similar;
- i. condiciones de conservación;
- j. período de validez (fecha límite de uso, fecha de caducidad o fecha de re-análisis, según corresponda) en formato mes/año y de forma que se evite toda ambigüedad;
- k. “Manténgase fuera del alcance de los niños”, excepto cuando el sujeto participante en el ensayo no se lleve el medicamento en investigación a su casa;

27. No es necesario que la dirección y el teléfono del contacto principal para informar sobre el producto, el ensayo clínico y el desenmascarado por emergencia se indique en la etiqueta, siempre y cuando al sujeto participante se le haya dado un prospecto o tarjeta con esos datos y se le haya informado convenientemente de la necesidad de llevarlo siempre consigo durante el tiempo que dure su participación en el ensayo clínico.

28. Las instrucciones deben figurar en la lengua oficial del Estado donde el medicamento en investigación se está utilizando. La información contenida en el punto 26 debe aparecer en el acondicionamiento primario y secundario (excepto para los casos descritos en los puntos 29 y 30). La información contenida en la etiqueta del acondicionamiento primario y secundario se resume en la tabla 1. Además, se puede incluir la información en otros idiomas.

29. Cuando el medicamento se proporcione al sujeto del ensayo o a la persona que administre la medicación en un envase primario junto con un envase externo (secundario) al que debe permanecer unido, el envase externo contendrá la información incluida en el punto 26. La etiqueta del envase primario, o cualquier acondicionamiento cerrado que contenga el envase primario, debe incluir la siguiente información:

- a. nombre del promotor, de la organización de investigación por contrato o del investigador;
- b. forma farmacéutica, vía de administración (puede excluirse en formas farmacéuticas sólidas orales), cantidad de unidades y, en el caso de ensayos abiertos, nombre o identificación del producto y concentración o potencia;
- c. número de lote y/o código para identificar el contenido y la operación de acondicionamiento;
- d. código de referencia del ensayo que permita identificar el ensayo, centro, investigador y promotor, si no figura en otra parte;
- e. número de identificación del sujeto del ensayo /número de tratamiento y, cuando proceda, número de visita.

30. Cuando el acondicionamiento primario sea en forma de blister o en pequeñas unidades de acondicionamiento, como ampollas, donde no pueden incluirse todos los datos mencionados



en el punto 26, éstos figurarán en una etiqueta colocada en el acondicionamiento secundario. En todo caso, el envase primario deberá mostrar la siguiente información:

- a. nombre del promotor, de la organización de investigación por contrato o del investigador;
- b. vía de administración (puede excluirse en formas farmacéuticas sólidas orales) y, en el caso de ensayos abiertos, nombre/identificación del producto y concentración/potencia;
- c. número de lote y/o código para identificar el contenido y la operación de acondicionamiento;
- d. código de referencia del ensayo que permita identificar al ensayo, centro, investigador, y promotor si no figura en otro lugar;
- e. número de identificación del sujeto del ensayo/número de tratamiento y si procede número de visita;

31. Pueden incluirse símbolos o pictogramas para aclarar ciertos datos antes citados. Cuando proceda, puede figurar información adicional, como advertencias e instrucciones de manipulación.

32. Para aquellos ensayos clínicos recogidos en el artículo 14 de la directiva 2001/20/EC, debe añadirse la siguiente información al envase original, pero sin ocultar la información original:

- i) nombre del promotor, de la organización de investigación por contrato o del investigador;
- ii) código de referencia del ensayo, que permita identificar al centro del ensayo, investigador, y sujeto del ensayo.

33. En caso de que se modifique la fecha de caducidad, se fijará una etiqueta adicional al medicamento en investigación. Esta etiqueta adicional deberá indicar la nueva fecha de caducidad y repetirá el número de lote. Se podrá ocultar la fecha de caducidad anterior pero, por razones de control de calidad, no el número de lote original. Esta operación debe ser realizada por un fabricante autorizado en instalaciones apropiadas. Sin embargo, cuando esté justificado, puede ser realizado en el centro de investigación, por o bajo la supervisión del farmacéutico del ensayo clínico u otro profesional sanitario, de acuerdo con la legislación vigente. Si esto no fuera posible, podrá realizarlo el/los monitor/es del ensayo clínico que deberán haber sido convenientemente entrenados para ello. Se deberá realizar de acuerdo con las NCF, según procedimientos normalizados de trabajo específicos y, en su caso, por contrato. La operación debe ser comprobada por una segunda persona. Este etiquetado adicional debe quedar reflejado en la documentación del ensayo y en los registros de los lotes.

## **CONTROL DE CALIDAD**

34. Como los procesos pueden no estar normalizados ni validados completamente, los controles sobre el producto terminado revisten mayor importancia para garantizar que cada lote cumple sus especificaciones.



35. El control de calidad debe ser realizado de acuerdo con el Expediente de Especificaciones del Producto, así como con la información notificada según el Artículo 9(2) de la Directiva 2001/20/CE. Debe realizarse y registrarse la verificación de la efectividad del enmascaramiento.

36. Se conservarán muestras con dos propósitos, primero, para disponer de una muestra para ensayos analíticos y segundo para disponer un ejemplar del producto terminado. Por tanto las muestras se clasifican en dos categorías.

*Muestra de referencia:* una muestra del lote de material de partida, material de acondicionamiento, del producto contenido en su envase primario o del producto terminado almacenado con el propósito de poder ser analizado si surge la necesidad. Si su estabilidad lo permite deben retenerse, las muestras de referencia de las etapas intermedias críticas (por ejemplo, aquellas en las que se requieren ensayos analíticos y de liberación) o de los intermedios que se transportan fuera del control del fabricante.

*Muestra de retención:* una muestra de una unidad acondicionada de un lote de producto terminado para cada campaña de acondicionamiento/ periodo de ensayo. Se almacena con propósitos de identificación, si surge la necesidad de por ejemplo, presentación, acondicionamiento, etiquetado, prospecto, número de lote, fecha de caducidad.

En algunos casos las muestras de referencia y de retención tendrán una apariencia idéntica, por ejemplo, como unidades completamente acondicionadas. En tales circunstancias, las muestras de referencia y de retención pueden considerarse como intercambiables. Las muestras de referencia y de retención de medicamentos en investigación, incluyendo los medicamentos enmascarados se deben mantener durante al menos dos años tras el final o tras la interrupción formal del último ensayo clínico en el cual se ha usado el lote, tomando el periodo que sea más largo.

Debe considerarse conservar muestras de retención hasta que se haya preparado el informe clínico para permitir la confirmación de la identidad del producto, en el caso de, y como parte de una investigación sobre resultados contradictorios en un ensayo.

37. El almacenamiento de las muestras de referencia y de retención debe definirse en el acuerdo técnico entre el promotor y el fabricante(s), y debe permitir el acceso a las autoridades sanitarias de manera oportuna.

Las muestras de referencia de productos terminados deben almacenarse dentro del espacio económico europeo (EEE) o en un tercer país con el cual la Comunidad haya realizado las disposiciones pertinentes con el país que exporta para asegurar que el fabricante del medicamento en investigación aplica estándares de normas de correcta de fabricación al menos equivalentes a los establecidos en la Comunidad. En circunstancias excepcionales las muestras de referencia de un producto terminado pueden almacenarse por el fabricante en un tercer país, en el caso de que se justifique, y se documente en el acuerdo técnico entre el promotor, el importador en el espacio económico europeo (EEE) y el fabricante del país tercero.



La muestra de referencia tiene que tener el tamaño adecuado para permitir llevar a cabo, en al menos dos ocasiones, los controles analíticos completos del lote, de acuerdo con el dossier de medicamento en investigación (MI) presentado para la autorización del ensayo clínico.

En el caso de las muestras de retención, se acepta que se almacene información relativa al acondicionamiento final por escrito o mediante registros electrónicos si dichos registros proporcionan suficiente información. En el caso de éstos últimos, el sistema debe cumplir los requerimientos del anexo 11.

## LIBERACIÓN DE LOTES

38. La liberación de los medicamentos en investigación (ver punto 43) no debe realizarse hasta que la Persona Cualificada haya certificado que cumplen los requisitos del artículo 13.3 de la Directiva 2001/20/CE (ver punto 39). La Persona Cualificada deberá tener en cuenta los elementos establecidos en el punto 40 según proceda.

39. Las responsabilidades de la Persona Cualificada en relación con los medicamentos en investigación pueden verse afectadas por diferentes circunstancias que puedan surgir y que se mencionan a continuación. La tabla 2 resume los puntos a considerar en la mayoría de los casos:

a) Producto fabricado en la UE pero no sujeto a una autorización de comercialización en la UE (las responsabilidades se recogen en el artículo 13.3(a) de la Directiva 2001/20/CE).

b) producto procedente de la UE, de acuerdo con el artículo 80(b) de la Directiva 2001/83/CE y que tiene una autorización de comercialización, independientemente del lugar de fabricación: Las responsabilidades serán las mismas que las descritas anteriormente, aunque el certificado de liberación de lotes puede estar limitado a garantizar que los productos cumplen con la notificación/solicitud de autorización de realización del ensayo clínico y las consiguientes operaciones de enmascaramiento, acondicionamiento específico y etiquetado para ajustarse al ensayo clínico. El expediente de especificaciones del producto serán igualmente limitadas en su alcance (ver el punto 9).

c) Producto importado de un tercer país: Las responsabilidades se recogen en el artículo 13.3 (b) de la Directiva 2001/20/CEE. Cuando el medicamento en investigación sea importado desde un tercer país y existan acuerdos entre la Comunidad y ese país, tales como un Acuerdo de Reconocimiento Mutuo (MRA), se aplican normas equivalentes a las Normas de Correcta Fabricación, si dicho acuerdo es aplicable al producto de que se trate. En ausencia de un MRA, la Persona Cualificada debe determinar si la fabricación se ha desarrollado de acuerdo a normas equivalentes a las NCF de la UE, mediante el conocimiento del sistema de calidad del fabricante. Este conocimiento se adquiere normalmente, mediante auditorias del sistema de calidad del fabricante. En cualquiera de los dos casos, la Persona Cualificada debe certificar el producto en base a la documentación facilitada por el fabricante del tercer país (ver punto 40).

d) En el caso de productos comparadores importados en los que no se pueden tener garantías que certifiquen que cada lote ha sido fabricado bajo estándares equivalentes



a las NCF de la UE, la responsabilidad de la Persona Cualificada queda recogida en el artículo 13.3 (c) de la Directiva 2001/20/CEE.

40. La evaluación de cada lote para la certificación previa a su liberación puede incluir, según proceda:

- Registros del lote, incluyendo informes de control, informes de ensayos durante el proceso, informes para la liberación que demuestren que el producto cumple con el expediente de especificaciones del producto, el pedido, el protocolo y código de aleatorización. Estos registros deberán incluir todas las desviaciones o cambios planificados y cualquier comprobación o ensayo adicional. Esta información se debe completar y aprobar por el personal autorizado de acuerdo con el sistema de calidad;
- Condiciones de producción;
- Estado de validación de las instalaciones, procedimientos y métodos;
- Evaluación de los envases finales;
- Cuando sea necesario, los resultados de cada análisis o ensayos realizados después de la importación;
- Informes de estabilidad;
- Fundamentos y verificación de las condiciones de almacenamiento y transporte;
- Informes de las auditorías referentes a los sistemas de calidad del fabricante;
- Documentación de las autoridades competentes del país exportador que certifique que el fabricante está autorizado para fabricar medicamentos en investigación o comparadores ;
- Si fuera necesario, requisitos legales para la autorización de comercialización, NCF aplicables y cualquier verificación oficial del cumplimiento de las NCF;
- Cualquier otro factor que pueda afectar a la calidad del lote, según los conocimientos de la Persona Cualificada.

La conveniencia de los elementos anteriores puede modificarse en función del país de origen del producto, del fabricante, y del estado de comercialización del producto (con o sin una autorización de comercialización, en la UE o en un tercer país) y su fase de desarrollo. El promotor debe garantizar que los elementos tenidos en cuenta por la persona cualificada que certifica el lote, sean coherentes con la información notificada de acuerdo con el Artículo 9(2) de la Directiva 2001/20/CEE. Véase el punto 44.

41. Cuando el medicamento en investigación sea fabricado y acondicionado en diferentes sitios bajo la supervisión de diferentes Personas Cualificadas, deben seguirse, cuando sean aplicables, las recomendaciones del Anexo 16 de la guía de las NCF.

42. Cuando, según la legislación nacional, se permita que el acondicionado y etiquetado sea realizado en el centro del investigador por o bajo la supervisión del farmacéutico del ensayo clínico, u otro profesional sanitario, no es necesario que la Persona Cualificada certifique dichas actividades. Sin embargo, el promotor es el responsable de garantizar que la actividad está documentada y se realiza de acuerdo con las NCF y debe pedir el consejo de la Persona Cualificada en relación con este tema.

## ENVIO



43. El medicamento en investigación deberá permanecer bajo el control del promotor hasta la finalización de un proceso que ocurre en dos pasos: certificación por la Persona Cualificada y liberación por el promotor una vez cumplidos todos los requisitos del artículo 9 (Inicio de un ensayo clínico) de la Directiva 2001/20/CE. Ambos pasos se deben registrar<sup>3</sup> y conservar los registros en el archivo correspondiente del ensayo por o en el nombre del promotor. El promotor debe garantizar que los pormenores establecidos en la solicitud del ensayo clínico, son coherentes con lo que está finalmente aceptado por las autoridades sanitarias y que son tenidos en cuenta por la Persona Cualificada. Se deben establecer las disposiciones adecuadas para cumplir con este requerimiento. En términos prácticos, la mejor forma de conseguirlo es a través de un proceso de control de cambios para el expediente de especificaciones de producto y que quede definido en el acuerdo técnico entre la persona cualificada y el promotor.

44. El envío de medicamentos en investigación se realizará de acuerdo a las indicaciones dadas por o en nombre del promotor en el pedido de envío

45. Antes de enviar el medicamento en investigación al centro del investigador, se tomarán las medidas oportunas para facilitar los procedimientos de decodificación a la persona responsable apropiada.

46. Deberá conservarse un inventario detallado de los envíos realizados por el fabricante o el importador. Se hará especial mención a la identificación de las direcciones de los destinatarios.

47. El envío de medicamentos en investigación de un centro de ensayo a otro será excepcional y se realizará siguiendo procedimientos normalizados de trabajo. La historia del producto mientras está fuera del control del fabricante, recogida, por ejemplo, en informes de monitorización del ensayo o registros de las condiciones de almacenamiento en las instalaciones donde se realiza el ensayo, será revisada para evaluar si el producto es susceptible de ser transferido entre centros, y deberá solicitarse la opinión del la Persona Cualificada. Si fuera necesario re-etiquetar el producto, éste será devuelto al fabricante, o a otro fabricante autorizado, y el proceso será certificado por una Persona Cualificada. Se conservará el registro de estos procedimientos para garantizar la completa trazabilidad del producto.

## RECLAMACIONES

48. El fabricante o importador y el promotor (si son diferentes) deberán analizar conjuntamente las conclusiones de toda investigación realizada sobre una reclamación relacionada con la calidad del producto. Esta responsabilidad corresponde a la Persona Cualificada y a los responsables del ensayo clínico, que deberán evaluar cualquier efecto potencial sobre el ensayo, el desarrollo del producto y los sujetos del ensayo.

---

<sup>3</sup> Para facilitar el envío entre Estados Miembros en el anexo 3 se proporciona un formato armonizado de certificación de lote.



## **RETIRADAS Y DEVOLUCIONES**

### **Retiradas**

49. El promotor en colaboración con el fabricante o importador, si es que son diferentes, deben ponerse de acuerdo sobre procedimientos para recuperar los medicamentos en investigación y documentar esta recuperación. El investigador y el monitor deben comprender sus obligaciones en el procedimiento de retirada.

50. El promotor debe asegurarse de que el proveedor de un producto de comparación o cualquier otra medicación que vaya a usarse en el ensayo clínico dispone de un sistema que permita comunicar al promotor la necesidad de la retirada de cualquier producto suministrado.

### **Devoluciones**

51. Los medicamentos en investigación deben devolverse en las condiciones acordadas y definidas por el promotor, especificadas en procedimientos escritos y aprobados.

52. Los medicamentos en investigación devueltos deben identificarse claramente y conservarse en una zona dedicada, adecuadamente controlada. Deben conservarse un inventario documentado de los medicamentos devueltos.

## **DESTRUCCION**

53. El promotor es el responsable de la destrucción de los medicamentos en investigación no utilizados y/o devueltos. Por tanto, los medicamentos en investigación no deben destruirse sin la autorización previa, por escrito, del promotor.

54. Las cantidades de producto entregadas, utilizadas y recuperadas, en cada centro y periodo de ensayo, se deben registrar, cotejar y verificar por el promotor o en nombre de éste. Sólo se destruirán los medicamentos en investigación no utilizados en un determinado centro y periodo una vez que cualquier discrepancia se haya investigado, se haya explicado convenientemente y se haya aceptado. Se debe llevar un registro de las operaciones de destrucción, de tal manera que puedan justificarse. El registro quedará en poder del promotor.

55. Cuando se realice la destrucción de los medicamentos en investigación, se dará al promotor un certificado con la fecha de destrucción o recibo de destrucción. Estos documentos deben quedar claramente identificados o permitir la trazabilidad hasta los números de lotes y/o los números de los pacientes implicados, así como las cantidades reales destruidas.



### **TABLA 1: RESUMEN DE LA INFORMACIÓN DEL ETIQUETADO (§ 26 a 30)**

- a) nombre, dirección y teléfono del promotor, de la organización de investigación por contrato o del investigador (del contacto principal para informar sobre el producto, el ensayo clínico o de la forma de actuación ante un desenmascaramiento de emergencia);
- b) forma farmacéutica, vía de administración, número de unidades y en caso de ensayo abiertos, nombre /identificación del producto, concentración/ potencia;
- c) número de lote y/o código para identificar el contenido y la operación de acondicionamiento;
- d) código de referencia del ensayo que permita identificar al ensayo, el centro, investigador, y promotor si no figuran en otro lugar;
- e) número de identificación del sujeto del ensayo/número de tratamiento y si es relevante, número de visita;
- f) nombre del investigador (si no se incluye en el apartado a o d);
- g) instrucciones de uso (puede hacerse referencia al prospecto u otro documento informativo dirigido al sujeto del ensayo o a la persona que administre el producto);
- h) “exclusivamente para ensayos clínicos” o una frase similar;
- i) condiciones de conservación;
- j) periodo de validez (fecha de uso, fecha de caducidad o fecha de re-análisis, según corresponda) en formato mes/año y de forma que se eviten ambigüedades;
- k) “manténgase fuera del alcance de los niños”, excepto cuando el sujeto no se lleve el producto a su casa.

### **CASO GENERAL**

Tanto para el acondicionamiento primario como secundario (§ 26).

Información de la letra a <sup>4</sup> , a la letra k
---

---

<sup>4</sup>La dirección y teléfono del contacto principal para informar sobre el producto, el ensayo clínico o de cómo actuar ante una emergencia en caso de desenmascaramiento, puede no aparecer en la etiqueta cuando esta información ya ha sido proporcionada en el prospecto al sujeto del ensayo o en otro documento que contenga estos detalles siempre que el sujeto haya sido convenientemente informado de la necesidad de llevarlo siempre consigo durante el tiempo que dure su participación en el ensayo clínico (§ 27).



## ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

Cuando el acondicionamiento primario y secundario permanecen juntos durante todo el tiempo (§ 29)<sup>5</sup>.

$a^6 b^7 c d e$

## ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

Blister o pequeñas unidades de acondicionamiento (§30)<sup>5</sup>.

$a^6 b^{7,8} c d e$

<sup>5</sup> Cuando el acondicionamiento externo proporciona los detalles listados en el artículo 26.

<sup>6</sup> La dirección y teléfono del contacto principal para informar sobre el producto, el ensayo clínico o de cómo actuar ante una emergencia no es necesario que se incluya.

<sup>7</sup> La vía de administración se puede excluir en el caso de formas sólidas orales.

<sup>8</sup> La forma farmacéutica y la cantidad de unidades puede omitirse.



<b>TABLA 2. LIBERACIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS</b>					
FACTORES A TENER EN CUENTA (3)	PRODUCTOS OBTENIDOS EN LA UE		PRODUCTOS IMPORTADOS DESDE TERCEROS PAISES		
	Productos fabricados en la UE pero sin autorización de comerc. (AC).	Productos autorizados y disponibles en el mercado de la UE	Productos sin ninguna AC en la UE	Productos con AC en UE	Comparador en el que no puede certificarse que cada lote se ha fabricado en condiciones al menos equivalentes a las de la Directiva 2003/ 94/CE
<b>ANTES DE LA REALIZACIÓN DEL ENSAYO CLÍNICO</b>					
a) Condiciones de envío y almacenamiento	Sí				
b) Todos los factores relevantes (1) que demuestren que cada lote ha sido fabricado y liberado de acuerdo con: - Directiva 2003/ 94/CE, o - NCF al menos equivalentes a las de la Directiva 2003/ 94/CE	Sí		(2) Sí		
c) Documentación que demuestre que cada lote ha sido liberado en la UE de acuerdo con los requisitos de las NCF europeas (ver artículo 51 de la Directiva 2001/83), o documentación que garantice que el producto está disponible en el mercado europeo y ha sido obtenido de acuerdo con el artículo 80(b) de la Directiva 2001/83/CEE.		Sí			
d) Documentación que demuestre que el producto está disponible en el mercado del país y que cumple la normativa nacional referente a la autorización de comercialización y liberación para uso local.					Sí
e) Resultados de todos los análisis, pruebas y controles realizados para evaluar que la calidad del lote importado está de acuerdo con:			-	Sí	-



<ul style="list-style-type: none"><li>- Los requisitos de la AC (ver artículo 51 b de la Directiva 2001/83/CE), o</li><li>- El expediente de especificaciones del producto, la solicitud de autorización del Ensayo Clínico presentados a las autoridades, según art. 9.2.</li><li>- Cuando estos análisis y pruebas no se han realizado en la UE, la Persona Cualificada deberá justificar y certificar que se han llevado a cabo de acuerdo con unas NCF al menos equivalentes a las recogidas en la Directiva 2003/94/CE.</li></ul>		Sí	-	Sí
		Sí	Sí	Sí
<b>DESPUÉS DE LA REALIZACIÓN DEL ENSAYO CLÍNICO</b>				
f) Además de la evaluación previa a la realización del EC se seguirán todos los factores relevantes mencionados anteriormente (1) que demuestren que cada lote ha sido fabricado siguiendo los objetivos de enmascaramiento, acondicionamiento específico del ensayo, etiquetado y control de acuerdo con: <ul style="list-style-type: none"><li>- La Directiva 2003/94/ CE</li><li>- Exigencias de NCF al menos equivalentes a las establecidas en la Directiva 2003/94/CE.</li></ul>	Sí  -	Sí (2)		

(1) Estos factores se resumen en el apartado 40

(2) Se seguirán las NCF o normas equivalentes cuando los productos involucrados se acogen a una autorización por Reconocimiento Mutuo o procedimiento similar.

(3) En todos los casos la información notificada en el artículo 9(2) de la Directiva 2001/20/CE debe estar de acuerdo con los puntos tenidos en cuenta por la persona cualificada que certifica el lote antes de su liberación que certifica el lote antes de su liberación.



## ANEXO 3

[MEMBRETE DEL FABRICANTE]

### Contenido del Certificado de lote

#### Referirse al artículo 13.3 de la Directiva 2001/20/CE

1. Cuando sea necesario, nombre (s) del producto /identificador(es) del producto según se refiere en la solicitud del ensayo clínico.
2. Cuando esté disponible, número (s) del EudraCT y número de código del protocolo del promotor.
3. Concentración.

*Identidad (nombre) y cantidad por unidad de dosis para todas las sustancias activas para cada MI (incluyendo placebo). La forma en la que esta información se proporciona no debe desenmascarar el estudio.*

4. Forma de dosificación (forma farmacéutica).
5. Tamaño del envase (contenido del recipiente) y tipo (por ejemplo, viales, botellas, blisters).
6. Número de lote.
7. Fecha de caducidad /fecha de reanálisis /fecha de uso.
8. Nombre y dirección del fabricante donde se localiza la Persona Cualificada que emite el certificado.
9. Número de autorización de fabricación para las instalaciones mencionadas en el punto 8.
10. Comentarios /observaciones.
11. Cualquier otra información que la Persona Cualificada considere relevante.
12. Declaración de certificación.
13. "Por la presente certifico que este lote cumple con los requerimientos del artículo 13.3 de la directiva 2001/20/CE".
14. Nombre de la Persona Cualificada que firma el certificado.
15. Firma.
16. Fecha de la firma.



### **Nota explicatoria**

Los medicamentos en investigación no pueden usarse en un ensayo clínico en un estado miembro del Espacio Económico Europeo hasta que se complete el procedimiento de dos pasos referido en la sección 43 de este anexo. El primer paso es la certificación de que se han cumplido las disposiciones del artículo 13.3 (a), (b), (c) de la Directiva 2001/20/CE para cada lote y por la Persona Cualificada del fabricante o importador, que debe documentarlo según el artículo 13.4 de la misma directiva. Según la directiva 2001/20/CE un lote de un medicamento en investigación no se someterá a comprobaciones adicionales en relación a las disposiciones del artículo 13.3 (a), (b) o (c) de la misma directiva si se envía entre estados miembros, acompañado de un certificado de lote firmado por la persona cualificada. Para facilitar el envío de medicamentos en investigación entre estados miembros el contenido de estos certificados debe ser concorde al anterior formato armonizado. Este formato también puede usarse para certificar lotes destinados a usarse en el estado miembro donde se encuentra el fabricante o importador.