

REAL DECRETO 1091/2010, DE 3 DE SEPTIEMBRE, POR EL QUE SE MODIFICA EL REAL DECRETO 1345/2007, DE 11 DE OCTUBRE, POR EL QUE SE REGULA EL PROCEDIMIENTO DE AUTORIZACIÓN, REGISTRO Y CONDICIONES DE DISPENSACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS DE USO HUMANO FABRICADOS INDUSTRIALMENTE, Y EL REAL DECRETO 1246/2008, DE 18 DE JULIO, POR EL QUE SE REGULA EL PROCEDIMIENTO DE AUTORIZACIÓN, REGISTRO Y FARMACOVIGILANCIA DE LOS MEDICAMENTOS VETERINARIOS FABRICADOS INDUSTRIALMENTE

(BOE núm. 247, de 12 octubre [RCL 2010, 2661])

© Editorial Aranzadi S.A.

La Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, establece el sometimiento a autorización administrativa previa de la comercialización de los medicamentos, así como cualquier modificación de las condiciones en que éstos fueron autorizados.

El Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente, y el Real Decreto 1246/2008, de 18 de julio, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y farmacovigilancia de los medicamentos veterinarios fabricados industrialmente, desarrollaron reglamentariamente la citada ley, regulando en detalle los procedimientos de autorización de los medicamentos y los procedimientos de modificación de las autorizaciones ya otorgadas.

Las citadas disposiciones transpusieron al ordenamiento jurídico nacional la Directiva 2001/82/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos veterinarios, y la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano.

Respecto a las modificaciones de las autorizaciones de comercialización, los reales decretos que se modifican por el presente, adoptaron los mismos criterios de tipificación para el procedimiento nacional que los establecidos para los procedimientos comunitarios en el Reglamento (CE) n.º 1084/2003 de la Comisión, de 3 de junio de 2003, relativo al examen de las modificaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización de medicamentos para uso humano y medicamentos veterinarios concedidas por la autoridad competente de un Estado miembro, en aras de evitar una duplicidad de normas.

El 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 y medicamentos veterinarios, que ha derogado el Reglamento (CE) n.º 1084/2003 de la Comisión, de 3 de junio, establece un marco común para la evaluación de las modificaciones en la Unión Europea siendo de aplicación directa a los medicamentos autorizados por alguno de los procedimientos comunitarios.

Motivos de salud pública y coherencia jurídica, reducción de cargas administrativas y aumentar la previsibilidad para los agentes económicos han motivado la aprobación de la Directiva 2009/53/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 18 de junio de 2009, por la que se modifican la Directiva 2001/82/CE y la Directiva 2001/83/CE, en lo relativo a las variaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización de medicamentos. La citada directiva tiene como objetivo que los Estados miembros apliquen el mencionado reglamento también a los medicamentos sometidos a autorización nacional.

Por tanto, este real decreto tiene por objeto la modificación del Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente, y del Real Decreto 1246/2008, de 18 de julio, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y farmacovigilancia de los medicamentos veterinarios fabricados industrialmente, a fin de adecuar sus disposiciones al Reglamento (CE) n.º 1234/2008 de la Comisión, de 24 de noviembre de 2008, y transponer la Directiva 2009/53/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 18 de junio de 2009, en lo relativo a los procedimientos de las modificaciones de las autorizaciones de comercialización de medicamentos.

En consecuencia, las modificaciones introducidas por este real decreto unifican los procedimientos de modificación de las autorizaciones de comercialización de medicamentos, sin perjuicio del procedimiento por el cual fue autorizado el medicamento, siendo coherente con el objetivo global de la legislación comunitaria en el sector farmacéutico tendente a eliminar diferencias en las legislaciones nacionales y garantizar el correcto funcionamiento del mercado interior de los medicamentos, preservando, al mismo tiempo, un alto nivel de protección de la salud pública y de la salud de las personas y animales. Por otro lado se reducen las cargas administrativas para las empresas y se consigue una administración más abierta, transparente y previsible en sus plazos.

De conformidad con lo dispuesto en el artículo 149.1.16.^a de la Constitución, el presente real decreto se dicta de acuerdo con la competencia que ostenta el Estado para regular la legislación de productos farmacéuticos, garantizando, en lo que concierne al tratamiento de los datos personales, el respeto a la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, y su normativa de desarrollo.

En el proceso de elaboración de esta norma se ha consultado a las comunidades autónomas, y se ha dado audiencia a los sectores afectados. Asimismo, se ha obtenido el informe preceptivo del Consejo de Consumidores y Usuarios.

En su virtud, a propuesta de las Ministras de Sanidad y Política Social y de Medio Ambiente, y Medio Rural y Marino, con la aprobación previa de la Vicepresidenta Primera del Gobierno y Ministra de la Presidencia, de acuerdo con el Consejo de Estado, y previa deliberación del Consejo de Ministros, en su reunión del día 3 de septiembre de 2010, dispongo:

Artículo 1. Modificación del Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente.

El Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente, queda modificado del siguiente modo:

Uno. El artículo 4 queda redactado en los siguientes términos:

«Artículo 4. *Carácter de la autorización de comercialización.* 1. Ningún medicamento fabricado industrialmente podrá ser puesto en el mercado sin la previa autorización de comercialización otorgada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios o por la Comisión Europea, e inscripción en el registro de medicamentos, de acuerdo con los procedimientos establecidos para cada caso. Toda modificación, transmisión, suspensión y revocación de la autorización de comercialización de un medicamento deberá ser notificada, o solicitada y autorizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, según proceda, debiendo constar en todos los casos en el registro de medicamentos autorizados que, a estos efectos, tendrá, del mismo modo que la inscripción, carácter constitutivo, salvo en el caso de los medicamentos autorizados por la Comisión Europea. 2. Cuando un medicamento haya obtenido una autorización de comercialización inicial, toda dosificación, forma farmacéutica, vía de administración y presentación adicionales, así como cualesquiera modificaciones y ampliaciones que se introduzcan habrán también de ser notificadas, o solicitadas y autorizadas. Todas estas autorizaciones de comercialización se considerarán pertenecientes a la misma autorización global de comercialización, en particular, a los efectos de la aplicación de los períodos de exclusividad de datos, así como para las modificaciones posteriores de la autorización que afecten a todo un conjunto de medicamentos de un mismo titular conteniendo el mismo principio activo».

Dos. El artículo 30 queda redactado en los siguientes términos:

«Artículo 30. *Autorización de la información contenida en el etiquetado y prospecto.* 1. Los textos y demás características del etiquetado y del prospecto forman parte de la solicitud de autorización del medicamento y cuando proceda su modificación, ésta se realizará de acuerdo con el procedimiento establecido para cada tipo de modificación. 2. Los textos se presentarán, al menos, en castellano. Además, también se podrán redactar en otros idiomas, siempre que en todos ellos figure la misma información. En estos casos, con la solicitud se acompañará la documentación acreditativa de la fidelidad de la traducción. 3. En el caso de los medicamentos huérfanos, las informaciones previstas en el etiquetado podrán redactarse, previa solicitud debidamente motivada, en una lengua oficial de la Unión Europea, en aquellos casos que determine la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 4. Asimismo, cuando el destino del medicamento no sea la entrega directa al paciente, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá dispensar de la obligación de hacer figurar determinadas informaciones en el etiquetado y el prospecto, así como de redactar el prospecto en castellano. 5. Sin perjuicio de lo anterior, en los casos de los apartados 3 y 4, el titular de la autorización de comercialización pondrá a disposición de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios la información del etiquetado y/o del prospecto en castellano, de manera que pueda hacerse disponible a los ciudadanos y profesionales interesados».

Tres. El artículo 62 queda redactado en los siguientes términos:

«Artículo 62. *Obligaciones del titular de la autorización.* El titular de la autorización de un medicamento está obligado a respetar las normas sobre farmacovigilancia y, durante la vigencia de la autorización de comercialización, a: 1. Observar las condiciones en las que se concedió la autorización de comercialización, además de las obligaciones generales que señala la legislación vigente, así como las de cualquier modificación de las condiciones de la autorización establecidas en el capítulo siguiente, incluidas las de los procedimientos de fabricación y de control. 2. Respetar la continuidad en el servicio. El titular de la autorización de comercialización tiene obligación de tener abastecido el mercado de los medicamentos autorizados. 3. Mantener permanente actualización el expediente. El titular de la autorización deberá presentar los informes periódicos de seguridad establecidos reglamentariamente, con el fin de mantener actualizado el expediente en materia de seguridad y en particular la información dirigida a los profesionales incluida en la ficha técnica del medicamento y la información del prospecto garantizando la adecuada comprensión del mismo. 4. Contribuir al adecuado conocimiento del medicamento y promover su uso racional. El titular de la autorización está obligado a poner a disposición pública, en particular de los profesionales sanitarios la información actualizada de la ficha técnica del medicamento con la información legalmente establecida, así como a hacer públicos los resultados de los ensayos clínicos, independientemente del resultado favorable o no de sus conclusiones. 5. Colaborar en los programas de control, garantizar la adecuación de los productos en el mercado e informar de cualquier posible retirada de lotes del mercado. El titular de la autorización de un medicamento deberá comunicar a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, a las comunidades autónomas y a las autoridades de todos los países donde se haya distribuido, con la rapidez adecuada a cada caso y exponiendo los motivos, toda acción emprendida para retirar un lote del mercado. 6. Participar en sistemas que garanticen la recogida de los residuos de medicamentos que se generen en los domicilios. 7. Cualquier otra obligación legal o reglamentariamente establecida».

Cuatro. El artículo 63 queda redactado en los siguientes términos:

«Artículo 63. *Modificaciones de las condiciones de autorización del medicamento.* 1. Las modificaciones de las condiciones de autorización serán en su caso notificadas, o solicitadas a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para su posterior resolución de acuerdo con el procedimiento establecido para cada una de ellas. 2. Son modificaciones de las condiciones de una autorización de comercialización los cambios en el contenido de los detalles y documentos contenidos en el artículo 6 de este real decreto. Se considerarán: a) Modificaciones de importancia menor de tipo IA, aquellas que tengan solamente un impacto mínimo, o ninguno, en la calidad, seguridad o eficacia del medicamento en cuestión, y estén contempladas dentro del anexo II, apartado 1 del Reglamento (CE) n.º 1234/2008 de la Comisión, de 24 de noviembre de 2008, relativo al examen de las modificaciones de las autorizaciones de comercialización de medicamentos para uso humano y de medicamentos veterinarios. b) Modificaciones de importancia mayor tipo II, aquellas que, sin ser una extensión de línea, puedan tener repercusiones en la calidad, seguridad o eficacia del medicamento en cuestión y estén contempladas dentro del anexo II, apartado 2 del Reglamento (CE) n.º 1234/2008 de la Comisión, de 24 de noviembre de 2008, así como las transmisiones de titularidad de las autorizaciones de comercialización. c) Extensión de línea, extensión de una autorización de comercialización, o extensión, aquella modificación indicada en el

anexo I, apartados 1 y 2 del Reglamento (CE) n.º 1234/2008 de la Comisión, de 24 de noviembre de 2008. d) Modificaciones de importancia menor tipo IB, aquellas que no sean una modificación de importancia menor tipo IA, ni una modificación de importancia mayor tipo II, ni una extensión de línea. 3. No se admitirán modificaciones durante la tramitación de las solicitudes de autorización de comercialización, excepto las impuestas de oficio por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y/o por la Comisión Europea. 4. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, notificará a la Agencia Europea de Medicamentos las resoluciones de modificaciones de las autorizaciones que se consideren relevantes».

Cinco. Se añade un nuevo artículo 63 bis, con la siguiente redacción:

«Artículo 63 bis. *Agrupación de modificaciones.* 1. Cuando se notifiquen o soliciten varias modificaciones, para cada una de ellas se presentará una notificación o solicitud independiente. 2. No obstante a lo anterior, se podrán agrupar modificaciones en un solo formato de notificación o solicitud, siempre y cuando se presenten al mismo tiempo y por el mismo titular, de acuerdo con los siguientes criterios generales: a) Modificaciones de importancia menor tipo IA de una o varias autorizaciones de comercialización. b) Modificaciones de la misma autorización de comercialización, siempre y cuando la agrupación de las mismas se encuentre dentro de los casos recogidos en el anexo III del Reglamento (CE) n.º 1234/2008 de la Comisión, de 24 de noviembre de 2008. c) Siempre que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios previamente haya aceptado la propuesta de presentar una agrupación de modificaciones que no esté contemplada en el anexo III del Reglamento (CE) n.º 1234/2008 de la Comisión, de 24 de noviembre de 2008».

Seis. El artículo 64 queda redactado en los siguientes términos:

«Artículo 64. *Procedimiento de notificación para las modificaciones de importancia menor tipo IA y tipo IB.* 1. El procedimiento para las modificaciones de importancia menor se regirá, por lo establecido en este real decreto y por las instrucciones sobre la materia que apruebe la Comisión Europea y/o la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2. Para las modificaciones de importancia menor tipo IA el titular presentará, en cualquier momento dentro de los 12 meses siguientes a la aplicación de la modificación, una notificación a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios con la información enumerada en el anexo IV del Reglamento (CE) n.º 1234/2008 de la Comisión, de 24 de noviembre de 2008, y en las instrucciones que la Comisión Europea y/o la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios elaboren al respecto. No obstante lo anterior, la notificación se presentará inmediatamente tras la aplicación de la modificación, en el caso de modificaciones de importancia menor que requieran notificación inmediata (tipo IAin) para la supervisión continua del medicamento en cuestión. 3. En un plazo de 30 días naturales tras la recepción de una notificación válida de una modificación tipo IA, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios comunicará al titular la aceptación o no de la modificación, realizando al mismo tiempo, de oficio, la actualización de las autorizaciones de comercialización, si procede. De no producirse dicha comunicación, podrá considerarse aceptada la modificación. Las modificaciones tipo IA no necesitan la aprobación previa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para su aplicación. Si una modificación tipo IA es rechazada, el titular deberá cesar inmediatamente en la aplicación de la misma, una vez recibida la comunicación

motivada de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 4. Para las modificaciones de importancia menor tipo IB, el titular presentará una notificación a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios con la información enumerada en el anexo IV del Reglamento (CE) n.º 1234/2008 de la Comisión, de 24 de noviembre de 2008, y en las instrucciones que la Comisión Europea y/o la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios elaboren al respecto. En un plazo de 30 días naturales tras la recepción de una notificación válida de una modificación tipo IB, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios comunicará al titular la aceptación o no de la modificación propuesta. De no producirse dicha comunicación, podrá considerarse que la modificación propuesta ha sido aceptada. 5. En caso de no ser aceptada la modificación tipo IB propuesta, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios comunicará al solicitante los motivos de la no aceptación y le otorgará un plazo de 30 días naturales para la subsanación de las deficiencias. Recibidas las aclaraciones presentadas por el titular, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios dispondrá de un nuevo plazo de 30 días naturales para finalizar el procedimiento. La no presentación de las aclaraciones o la presentación de las mismas fuera del plazo establecido para ello, dará lugar a la no aceptación de la modificación propuesta. 6. Cuando la modificación tipo IB no haya sido aceptada, se comunicarán al titular los motivos del rechazo. 7. Cuando la aceptación de la modificación tipo IB conlleve la modificación de la autorización de comercialización, ésta se realizará de oficio en un plazo no superior a 6 meses».

Siete. El artículo 65 queda redactado en los siguientes términos:

«Artículo 65. *Procedimiento para las modificaciones de importancia mayor tipo II.* 1. El procedimiento para las modificaciones de importancia mayor tipo II se regirá, por lo establecido en este real decreto y por las instrucciones sobre la materia que apruebe la Comisión Europea y/o la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2. El titular presentará a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios una solicitud de modificación con la información enumerada en el anexo IV del Reglamento (CE) n.º 1234/2008 de la Comisión, de 24 de noviembre de 2008, y en las instrucciones que la Comisión Europea y/o la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios elaboren al respecto. 3. Tras la recepción de una solicitud válida, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en un plazo de 60 días naturales elaborará un informe de evaluación y comunicará al titular el resultado de la evaluación. 4. En caso de que el resultado de la evaluación fuera desfavorable, y en todo caso, antes de la finalización del plazo establecido en el párrafo anterior, se podrá requerir al titular la presentación de aclaraciones, lo que dará lugar a la suspensión del procedimiento por un plazo máximo de 60 días naturales. La no presentación de las aclaraciones o la presentación de las mismas fuera del plazo establecido para ello, dará lugar a la no aceptación de la modificación propuesta. Recibidas las aclaraciones presentadas por el titular, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios dispondrá de un plazo de 60 días naturales para emitir una propuesta de resolución positiva o negativa que comunicará al titular. 5. En el caso de propuesta de resolución positiva que conlleve la modificación de la autorización de comercialización, se abrirá un período de 30 días naturales para que el titular remita los textos definitivos objeto de la modificación y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios acepte dichos textos. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios dispondrá de un plazo no superior a dos meses para emitir el documento de resolución. La no presentación de los textos definitivos o su presentación fuera del plazo establecido, o, en su caso, la no

aceptación de los textos presentados por el titular, dará lugar a la emisión de una resolución negativa motivada por la que se denegará la modificación de la autorización de comercialización solicitada. 6. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios notificará al titular la resolución definitiva, con indicación de los recursos que contra el mismo procedan. Transcurrido el plazo máximo para la resolución del procedimiento sin haberse notificado la resolución, el solicitante podrá entender desestimada su solicitud. 7. El período de 60 días naturales para la elaboración del informe de evaluación se podrá ampliar hasta 90 días naturales para el caso de las modificaciones contempladas en el anexo V, parte I del Reglamento (CE) n.º 1234/2008 de la Comisión, de 24 de noviembre de 2008. Asimismo, se podrá reducir a 30 días naturales en las modificaciones de carácter urgente o que resulten de las decisiones del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano».

Ocho. El artículo 66 queda redactado en los siguientes términos:

«Artículo 66. *Modificaciones especiales.* Tendrán la consideración de modificaciones especiales las siguientes: 1. Modificaciones urgentes por razones de seguridad. Cuando se tenga conocimiento de una nueva información que indique un riesgo importante para la salud pública asociada al uso del medicamento o tenga un impacto relevante en la seguridad del mismo, se podrá realizar un cambio provisional de la información del medicamento que afectará especialmente a algunos de los siguientes datos de la ficha técnica: indicaciones, posología, contraindicaciones o advertencias, precauciones especiales de empleo y reacciones adversas. Para ello, se seguirán los procedimientos específicos establecidos en la normativa de farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. 2. Modificación anual para las vacunas de la gripe humana. a) Las modificaciones generales que puedan afectar a las vacunas de la gripe humana, se registrarán por lo previsto en el artículo 65. b) En el caso particular de la solicitud de adecuación de las cepas a las recomendaciones anuales establecidas por la Organización Mundial de la Salud, se seguirá el procedimiento establecido para las modificaciones de importancia mayor, con las especificidades documentales para la vacuna de la gripe, emitiéndose resolución en el plazo máximo de 45 días naturales. 3. Modificación de la autorización por razones de interés general. a) La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios por razones de interés público, defensa de la salud o seguridad de las personas, podrá modificar las condiciones de dispensación y/o prescripción de un medicamento. b) Este procedimiento se tramitará con audiencia al interesado y el plazo máximo para la notificación de la resolución será de 90 días naturales. Asimismo será preceptivo el dictamen del Comité de Evaluación de Medicamentos de Uso Humano. c) En caso de que el procedimiento se base en motivos de seguridad del medicamento, el procedimiento se tramitará de acuerdo con lo establecido en la normativa específica sobre farmacovigilancia».

Nueve. Se añade un nuevo artículo 66 bis, con la siguiente redacción:

«Artículo 66 bis. *Extensión de la autorización de comercialización.* La extensión de línea de la autorización de comercialización se evaluará siguiendo el procedimiento seguido por la autorización de comercialización inicial a la que hace referencia. A la extensión de línea se le otorgará una nueva autorización de comercialización».

Artículo 2. Modificación del Real Decreto 1246/2008, de 18 de julio, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y farmacovigilancia de los medicamentos veterinarios fabricados industrialmente.

El Real Decreto 1246/2008, de 18 de julio, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y farmacovigilancia de los medicamentos veterinarios fabricados industrialmente, queda modificado del siguiente modo:

Uno. El artículo 4 queda redactado en los siguientes términos:

«Artículo 4. *Carácter de la autorización de comercialización.* 1. Ningún medicamento veterinario fabricado industrialmente podrá ser puesto en el mercado sin la previa autorización de comercialización otorgada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios o por la Comisión Europea, e inscripción en el registro de medicamentos, de acuerdo con los procedimientos establecidos para cada caso. Toda modificación, transmisión, suspensión y revocación de la autorización de comercialización de un medicamento veterinario deberá ser notificada, o solicitada y autorizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, según proceda, debiendo constar en todos los casos en el registro de medicamentos autorizados que, a estos efectos, tendrá, del mismo modo que la inscripción, carácter constitutivo, salvo en el caso de los medicamentos autorizados por la Comisión Europea. 2. Cuando un medicamento veterinario haya obtenido una autorización de comercialización inicial, toda dosificación/concentración, forma farmacéutica, vía de administración y presentación adicionales, así como cualesquiera modificaciones y ampliaciones que se introduzcan habrán también de ser notificadas, o solicitadas y autorizadas. Todas estas autorizaciones de comercialización se considerarán pertenecientes a la misma autorización global de comercialización, en particular, a los efectos de la aplicación de los períodos de exclusividad de datos, así como para las modificaciones posteriores de la autorización que afecten a todo un conjunto de medicamentos de un mismo titular conteniendo el mismo principio activo».

Dos. El artículo 31 queda redactado en los siguientes términos:

«Artículo 31. *Autorización de la información contenida en el etiquetado y prospecto.* 1. Los textos y demás características del etiquetado y del prospecto forman parte de la solicitud de autorización del medicamento y cuando proceda su modificación, ésta se realizará de acuerdo con el procedimiento establecido para cada tipo de modificación. 2. Los textos se presentarán, al menos, en castellano. Además, también se podrán redactar en otros idiomas».

Tres. El artículo 45 queda redactado en los siguientes términos:

«Artículo 45. *Obligaciones del titular de la autorización.* El titular de la autorización de un medicamento está obligado a respetar las normas sobre farmacovigilancia veterinaria y, durante la vigencia de la autorización de comercialización, a: 1. Observar las condiciones en las que se concedió la autorización de comercialización, además de las obligaciones generales que señala la legislación vigente, así como las de cualquier modificación de las condiciones de la autorización establecidas en el capítulo siguiente, incluidas las de los procedimientos de fabricación y de control. 2. Respetar la continuidad en el servicio. El titular de la autorización de comercialización tiene

obligación de tener abastecido el mercado de los medicamentos autorizados. 3. Mantener permanentemente actualizado el expediente. El titular de la autorización deberá presentar los informes periódicos de seguridad establecidos reglamentariamente, con el fin de mantener actualizado el expediente en materia de seguridad y en particular la información dirigida a los profesionales incluida en la ficha técnica del medicamento y la información del prospecto garantizando la adecuada comprensión del mismo, así como las recogidas en el artículo 66. 4. Contribuir al adecuado conocimiento del medicamento y promover su uso racional. El titular de la autorización está obligado a poner a disposición pública, en particular de los profesionales sanitarios, la información actualizada de la ficha técnica del medicamento con la información legalmente establecida. 5. Colaborar en los programas de control, garantizar la adecuación de los productos en el mercado e informar de cualquier posible retirada de lotes del mercado. El titular de la autorización de un medicamento deberá comunicar a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, a las comunidades autónomas y a las autoridades de todos los países donde se haya distribuido, con la rapidez adecuada a cada caso y exponiendo los motivos, toda acción emprendida para retirar un lote del mercado. 6. Obligación de aportar el volumen de ventas y prescripciones. A solicitud de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, en particular en el marco de la farmacovigilancia y de la comercialización efectiva, el titular de la autorización de comercialización facilitará todos los datos relativos al volumen de ventas del medicamento veterinario, así como cualquier dato de que disponga en relación con el volumen de las prescripciones. 7. Entregar, a petición de las autoridades competentes, las sustancias en las cantidades necesarias para proceder a los controles destinados a detectar la presencia de residuos de los medicamentos veterinarios en los animales productores de alimentos. 8. Cualquier otra obligación legal o reglamentariamente establecida».

Cuatro. El artículo 46 queda redactado en los siguientes términos:

«Artículo 46. *Modificaciones de las condiciones de autorización del medicamento.* 1. Las modificaciones de las condiciones de autorización serán en su caso notificadas, o solicitadas a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para su posterior resolución de acuerdo con el procedimiento establecido para cada una de ellas. 2. Son modificaciones de las condiciones de una autorización de comercialización los cambios en el contenido de los detalles y documentos contenidos en el capítulo II sección I en sus artículos 6, 7, 8, 9, 10 y 11 de este real decreto. Se considerarán: a) Modificaciones de importancia menor de tipo IA, aquellas que tengan solamente un impacto mínimo, o ninguno, en la calidad, seguridad o eficacia del medicamento en cuestión, y estén contempladas dentro del anexo II, apartado 1 del Reglamento (CE) n.º 1234/2008 de la Comisión, de 24 de noviembre de 2008. b) Modificaciones de importancia mayor tipo II, aquellas que, sin ser una extensión de línea, puedan tener repercusiones en la calidad, seguridad o eficacia del medicamento en cuestión y estén contempladas dentro del anexo II, apartado 2 del Reglamento (CE) n.º 1234/2008 de la Comisión, de 24 de noviembre de 2008, así como las transmisiones de titularidad de las autorizaciones de comercialización. c) Extensión de línea, extensión de una autorización de comercialización, o extensión, aquella modificación indicada en el anexo I, apartados 1 y 2 del Reglamento (CE) n.º 1234/2008 de la Comisión, de 24 de noviembre de 2008. d) Modificaciones de importancia menor tipo IB, aquellas que no sean una modificación de importancia menor tipo IA, ni una modificación de importancia mayor tipo II, ni una extensión de línea. 3. No se admitirán modificaciones durante la tramitación de las

solicitudes de autorización de comercialización, excepto las impuestas de oficio por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y/o por la Comisión Europea».

Cinco. Se añade un nuevo artículo 46 bis, con la siguiente redacción:

«Artículo 46 bis. *Agrupación de modificaciones*. 1. Cuando se notifiquen o soliciten varias modificaciones, para cada una de ellas se presentará una notificación o solicitud independiente. 2. No obstante lo anterior, se podrán agrupar modificaciones en un solo formato de notificación o solicitud, siempre y cuando todas se presenten al mismo tiempo y por el mismo titular, de acuerdo con los siguientes criterios generales: a) Modificaciones de importancia menor tipo IA de una o varias autorizaciones de comercialización. b) Modificaciones de la misma autorización de comercialización, siempre y cuando la agrupación de las mismas se encuentre dentro de los casos recogidos en el anexo III del Reglamento (CE) n.º 1234/2008 de la Comisión, de 24 de noviembre de 2008. c) Siempre que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios previamente haya aceptado la propuesta de presentar una agrupación de modificaciones que no esté contemplada en el anexo III del Reglamento (CE) n.º 1234/2008 de la Comisión, de 24 de noviembre de 2008».

Seis. El artículo 47 queda redactado en los siguientes términos:

«Artículo 47. *Procedimiento de notificación para las modificaciones de importancia menor tipo IA y tipo IB*. 1. El procedimiento para las modificaciones de importancia menor se registrará, por lo establecido en este real decreto y por las instrucciones sobre la materia que apruebe la Comisión Europea y/o la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2. Para las modificaciones de importancia menor tipo IA, el titular presentará en cualquier momento dentro de los 12 meses siguientes a la aplicación de la modificación una notificación a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios con la información enumerada en el anexo IV del Reglamento (CE) n.º 1234/2008 de la Comisión, de 24 de noviembre de 2008, y en las instrucciones que la Comisión Europea y/o la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios elaboren al respecto. No obstante lo anterior, la notificación se presentará inmediatamente tras la aplicación de la modificación, en el caso de modificaciones de importancia menor que requieran notificación inmediata (tipo IAin) para la supervisión continua del medicamento en cuestión. 3. En un plazo de 30 días naturales tras la recepción de una notificación válida de una modificación tipo IA, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios comunicará al titular la aceptación o no de la modificación, realizando al mismo tiempo, de oficio, la actualización de las autorizaciones de comercialización, si procede. De no producirse dicha comunicación, podrá considerarse aceptada la modificación. Las modificaciones tipo IA no necesitan la aprobación previa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para su aplicación. Si una modificación tipo IA es rechazada, el titular deberá cesar inmediatamente en la aplicación de la misma, una vez recibida la comunicación motivada de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 4. Para las modificaciones de importancia menor tipo IB, el titular presentará una notificación a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios con la información enumerada en el anexo IV del Reglamento (CE) n.º 1234/2008 de la Comisión, de 24 de noviembre de 2008, y en las instrucciones que la Comisión Europea y/o la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios elaboren al respecto. En un plazo de

30 días naturales tras la recepción de una notificación válida de una modificación tipo IB, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios comunicará al titular la aceptación o no de la modificación propuesta. De no producirse dicha comunicación, se presumirá que la modificación propuesta ha sido aceptada. 5. En caso de no ser aceptada la modificación tipo IB propuesta, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios comunicará al solicitante los motivos de la no aceptación y le otorgará un plazo de 30 días naturales para la subsanación de las deficiencias. Recibidas las aclaraciones presentadas por el titular, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios dispondrá de un nuevo plazo de 30 días naturales para finalizar el procedimiento. La no presentación de las aclaraciones o la presentación de las mismas fuera del plazo establecido para ello, dará lugar a la no aceptación de la modificación propuesta. 6. Cuando la modificación tipo IB no haya sido aceptada, se comunicará al titular los motivos del rechazo. 7. Cuando la aceptación de la modificación tipo IB conlleve la modificación de la autorización de comercialización, ésta se realizará de oficio en un plazo no superior a 6 meses».

Siete. El artículo 48 queda redactado en los siguientes términos:

«Artículo 48. *Procedimiento para las modificaciones de importancia mayor tipo II.* 1. El procedimiento para las modificaciones de importancia mayor tipo II se regirá, por lo establecido en este real decreto y por las instrucciones sobre la materia que apruebe la Comisión Europea y/o la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2. El titular presentará a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios una solicitud de modificación con la información enumerada en el anexo IV del Reglamento (CE) n.º 1234/2008 de la Comisión, de 24 de noviembre de 2008, y en las instrucciones que la Comisión Europea y/o la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios elaboren al respecto. 3. Tras la recepción de una solicitud válida, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en un plazo de 60 días naturales elaborará un informe de evaluación y comunicará al titular el resultado de la evaluación. 4. En caso de que el resultado de la evaluación fuera desfavorable, y en todo caso, antes de la finalización del plazo establecido en el párrafo anterior, se podrá requerir al titular la presentación de aclaraciones, lo que dará lugar a la suspensión del procedimiento por un plazo máximo de 60 días naturales. La no presentación de las aclaraciones o la presentación de las mismas fuera del plazo establecido para ello, dará lugar a la no aceptación de la modificación propuesta. Recibidas las aclaraciones presentadas por el titular, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios dispondrá de un plazo de 60 días naturales para emitir una propuesta de resolución positiva o negativa que comunicará al titular. 5. En el caso de propuesta de resolución positiva que conlleve la modificación de la autorización de comercialización, se abrirá un período de 30 días naturales para que el titular remita los textos definitivos objeto de la modificación y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios acepte dichos textos. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios dispondrá de un plazo no superior a dos meses para emitir el documento de resolución. La no presentación de los textos definitivos o su presentación fuera del plazo establecido, o, en su caso, la no aceptación de los textos presentados por el titular, dará lugar a la emisión de una resolución negativa motivada, por la que se denegará la modificación de la autorización de comercialización solicitada. 6. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios notificará al titular la resolución definitiva, con indicación de los recursos que contra la misma procedan. Transcurrido el plazo máximo para la resolución del procedimiento, sin haberse notificado la resolución, el solicitante podrá entender

desestimada su solicitud. 7. El período de 60 días naturales para la elaboración del informe de evaluación se podrá ampliar hasta 90 días naturales para el caso de las modificaciones contempladas en el anexo V, parte I y será de 90 días naturales para las modificaciones contempladas en la parte II de dicho anexo del Reglamento (CE) n.º 1234/2008 de la Comisión, de 24 de noviembre de 2008. Asimismo, se podrá reducir a 30 días naturales en las modificaciones de carácter urgente o que resulten de las decisiones del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Veterinario».

Ocho. El artículo 49 queda redactado en los siguientes términos:

«Artículo 49. *Modificaciones especiales.* Tendrán la consideración de modificaciones especiales las siguientes: 1. Modificaciones urgentes por razones de seguridad. a) Cuando se tenga conocimiento de una nueva información que indique un riesgo importante para la salud pública asociada al uso del medicamento o tenga un impacto relevante en la seguridad del mismo, se podrá realizar un cambio provisional y urgente de la información del medicamento que afectará especialmente a algunos de los siguientes datos de la ficha técnica: indicaciones, posología, tiempos de espera, impacto medio ambiental, contraindicaciones o advertencias, precauciones especiales de empleo y reacciones adversas. b) En el caso de que por motivos de seguridad se haga necesaria la modificación urgente de las condiciones de autorización de un medicamento, el titular solicitará dicha modificación a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, acompañando la siguiente documentación: 1.º Informe sobre los riesgos detectados que hacen necesaria la modificación. 2.º Propuesta de modificación de la ficha técnica y prospecto. 3.º Propuesta de información a los profesionales sanitarios. 4.º Propuesta de actuaciones complementarias, así como cualquier otra información que se considere necesaria para la aplicación efectiva de la modificación. Si la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios no formula objeción alguna dentro del siguiente día hábil a la recepción de la información, las modificaciones urgentes por razones de seguridad se considerarán aceptadas de forma provisional. El titular de la autorización de comercialización solicitará la modificación de la ficha técnica en un plazo no superior a los 15 días naturales siguientes a partir de la fecha de aceptación. c) En el caso de que la modificación urgente por razones de seguridad venga impuesta por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, el titular estará obligado a presentar una solicitud de modificación de forma inmediata y en un plazo no superior a los 15 días naturales siguientes a la recepción de la notificación de la Agencia. d) En los dos supuestos anteriores, el plazo y los términos de la información a los profesionales sanitarios, así como la aplicación efectiva de la modificación por parte del titular, incluyendo los cambios en el material de acondicionamiento, se acordarán con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. e) Cuando se trate de productos autorizados por el procedimiento de reconocimiento mutuo o descentralizado, se tendrán en cuenta los mecanismos de armonización que se establezcan a tal efecto en la Unión Europea a través de las directrices correspondientes. f) La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios comunicará las modificaciones urgentes por razones de seguridad a las autoridades sanitarias de las comunidades autónomas, a los profesionales sanitarios y, en su caso, a los ciudadanos, siguiendo los procedimientos que se establecen en la normativa sobre farmacovigilancia. 2. Modificación de la autorización por razones de interés general. a) La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios por razones de interés público, defensa de la salud pública o de la sanidad animal, podrá modificar las condiciones de dispensación y/o prescripción de un medicamento. b) Este procedimiento se tramitará con audiencia al interesado y el plazo

máximo para la notificación de la resolución será de 90 días naturales. Asimismo será preceptivo el dictamen del Comité de Evaluación de Medicamentos de Uso Veterinario.

c) En caso de que el procedimiento se base en motivos de seguridad del medicamento, el procedimiento se tramitará de acuerdo con lo establecido en la normativa específica sobre farmacovigilancia».

Nueve. Se añade un nuevo artículo 49 bis, con la siguiente redacción:

«Artículo 49 bis. *Extensión de la autorización de comercialización.* La extensión de la autorización de comercialización se evaluará siguiendo el procedimiento seguido por la autorización de comercialización inicial a la que hace referencia. A la extensión de línea se le otorgará una nueva autorización de comercialización, o bien se incluirá en dicha autorización de comercialización».

Disposición Adicional única. Modificación de las autorizaciones de comercialización de medicamentos de uso humano autorizados con anterioridad al 1 de enero de 1998.

Hasta la entrada en vigor del reglamento de aplicación a las autorizaciones de comercialización que dicte la Comisión Europea, en cumplimiento de la previsión establecida en el apartado 4 del artículo 23 ter de la Directiva 2001/83/CE, el capítulo VI del Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, en su redacción anterior a la vigente, continuará resultando de aplicación a las modificaciones de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos de uso humano autorizados con anterioridad al 1 de enero de 1998, siempre que en dicha fecha el medicamento no se encontrase autorizado en otro Estado miembro.

Disposición Final primera. Incorporación de derecho de la Unión Europea.

Mediante este real decreto se incorpora al ordenamiento jurídico interno la Directiva 2009/53/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 18 de junio de 2009, por la que se modifican la Directiva 2001/82/CE y la Directiva 2001/83/CE, en lo relativo a las variaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización de medicamentos.

Disposición Final segunda. Entrada en vigor.

El presente real decreto entrará en vigor el día siguiente al de su publicación en el «Boletín Oficial del Estado».