



REGLAMENTO (CE) Nº 1394/2007 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO

de 13 de noviembre de 2007

sobre medicamentos de terapia avanzada y por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) nº 726/2004

(Texto pertinente a efectos del EEE)

EL PARLAMENTO EUROPEO Y EL CONSEJO DE LA UNIÓN EUROPEA,
Visto el Tratado constitutivo de la Comunidad Europea y, en particular, su artículo 95,

Vista la propuesta de la Comisión,

Visto el dictamen del Comité Económico y Social Europeo ⁽¹⁾,

Previa consulta al Comité de las Regiones,

De conformidad con el procedimiento establecido en el artículo 251 del Tratado ⁽²⁾,

Considerando lo siguiente:

- (1) Los nuevos progresos científicos en biotecnología celular y molecular han conducido al desarrollo de terapias avanzadas como la terapia génica, la terapia celular somática y la ingeniería tisular. Este campo emergente de las ciencias biomédicas ofrece nuevas oportunidades para el tratamiento de enfermedades o disfunciones corporales humanas.
- (2) En la medida en que se alega que los medicamentos de terapia avanzada tienen propiedades para tratar o prevenir enfermedades humanas, o que se pueden emplear en personas o administrárseles para restaurar, corregir o modificar funciones fisiológicas por ejercer principalmente una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, son medicamentos biológicos en el sentido del anexo I de 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 ⁽³⁾, en relación con la definición de medicamento que figura en su artículo 1, punto 2. Toda regulación en materia de producción, distribución o utilización de los medicamentos debe tener por objetivo esencial la salvaguardia de la salud pública.
- (3) En aras de la claridad, los medicamentos terapéuticos complejos requieren definiciones jurídicas precisas. Los medicamentos de terapia génica y los de terapia celular somática están definidos en el anexo I de la Directiva 2001/83/CE, pero queda por establecer una definición jurídica de los productos de ingeniería tisular. Cuando los productos se basan en células o tejidos viables, la acción farmacológica, inmunológica o metabólica se debe considerar como el modo de acción principal. Conviene asimismo aclarar que los productos que no correspondan a la definición de un medicamento, como los productos fabricados exclusivamente con materiales no viables que actúan principalmente por medios físicos, no pueden por definición ser considerados medicamentos de terapia avanzada.
- (4) De conformidad con la Directiva 2001/83/CE y las Directivas sobre productos sanitarios, la base para decidir qué régimen reglamentario es aplicable a las combinaciones de medicamentos y productos sanitarios es el modo de acción principal del producto

⁽¹⁾ DO C 309 de 16.12.2006, p. 15.

⁽²⁾ Dictamen del Parlamento Europeo de 25 de abril de 2007 (no publicado aún en el Diario Oficial) y Decisión del Consejo de 30 de octubre de 2007.

⁽³⁾ DO L 311 de 28.11.2001, p. 67. Directiva modificada en último lugar por el Reglamento (CE) nº 1901/2006 (DO L 378 de 27.12.2006, p. 1).

▼B

combinado. No obstante, la complejidad de los medicamentos combinados de terapia avanzada que contienen células o tejidos viables requiere un enfoque específico. Para estos productos, independientemente del papel del producto sanitario, la acción farmacológica, inmunológica o metabólica de estas células o tejidos deben considerarse el modo principal de acción del producto combinado. Tales productos combinados deben estar reglamentados siempre por el presente Reglamento.

- (5) Dadas la novedad, la complejidad y la especificidad técnicas de los medicamentos de terapia avanzada, se necesita una normativa especialmente adaptada y armonizada para garantizar su libre circulación en la Comunidad y el funcionamiento efectivo del mercado interior en el sector de la biotecnología.
- (6) El presente Reglamento constituye una *lex specialis* que introduce disposiciones adicionales a las establecidas en la Directiva 2001/83/CE. El ámbito de aplicación del mismo debe ser la reglamentación de los medicamentos de terapia avanzada que estén destinados a ser comercializados en los Estados miembros y estén preparados industrialmente o en cuya fabricación intervenga un proceso industrial, de conformidad con el ámbito de aplicación general de la legislación farmacéutica comunitaria que se establece en el título II de la Directiva 2001/83/CE. Deben excluirse del ámbito del presente Reglamento los medicamentos de terapia avanzada preparados ocasionalmente, de acuerdo con normas de calidad específicas, y empleados en un mismo Estado miembro, en un hospital y bajo la responsabilidad profesional exclusiva de un médico colegiado, con el fin de cumplir una prescripción facultativa individual de un producto hecho a medida destinado a un solo paciente, asegurando, al mismo tiempo, que no se menoscaban las normas comunitarias relativas a la calidad y la seguridad.
- (7) La reglamentación de los medicamentos de terapia avanzada a escala comunitaria no debe interferir con las decisiones de los Estados miembros para permitir o no el uso de cualquier tipo específico de células humanas (como las células madre embrionarias) o células animales. Tampoco debe afectar a la aplicación de la legislación nacional que prohíbe o restringe la venta, el suministro o el uso de medicamentos que consistan en dichas células, las contengan o deriven de ellas.
- (8) El presente Reglamento respeta los derechos humanos fundamentales y observa los principios reconocidos en la Carta de los Derechos Fundamentales de la Unión Europea y toma asimismo en consideración el Convenio del Consejo de Europa para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la biología y la medicina: Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina.
- (9) Todos los demás medicamentos biotecnológicos modernos y actualmente reglamentados a escala comunitaria están ya sometidos a un procedimiento centralizado de autorización, consistente en una única evaluación científica de su calidad, seguridad y eficacia, que lleva a cabo al nivel más alto la Agencia Europea de Medicamentos creada por el Reglamento (CE) n° 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario ⁽¹⁾ (en lo sucesivo, «la Agencia»). Este procedimiento debe también ser obligatorio para los medicamentos de terapia avanzada, con el fin de superar la escasez de conocimientos y experiencia en la Comunidad, garantizar en la Comunidad un elevado nivel de evaluación científica de estos medicamentos,

⁽¹⁾ DO L 136 de 30.4.2004, p. 1. Reglamento modificado por el Reglamento (CE) n° 1901/2006.

▼B

mantener la confianza de los pacientes y de los profesionales de la sanidad en la evaluación, y facilitar el acceso al mercado comunitario de estas tecnologías innovadoras.

- (10) La evaluación de los medicamentos de terapia avanzada suele requerir conocimientos y experiencia muy específicos, que van más allá del ámbito farmacéutico tradicional y abarcan zonas limítrofes de otros sectores, como los de la biotecnología y los productos sanitarios. Por ello procede crear, en el seno de la Agencia, un Comité de terapias avanzadas, que debe ser responsable de elaborar un proyecto de dictamen sobre la calidad, la seguridad y la eficacia de cada medicamento de terapia avanzada para su aprobación final por parte del Comité de medicamentos de uso humano de la Agencia. Además, debe consultarse al Comité de terapias avanzadas para la evaluación de cualquier otro medicamento que precise conocimientos y experiencia específicos del ámbito de su competencia.
- (11) El Comité de terapias avanzadas debe recabar los mejores conocimientos y experiencia disponibles en la Comunidad sobre los medicamentos de terapia avanzada. La composición del Comité de terapias avanzadas debe ser tal que abarque adecuadamente los ámbitos científicos pertinentes a las terapias avanzadas, como la terapia génica, la terapia celular somática, la ingeniería tisular, los productos sanitarios, la farmacovigilancia y la ética. En él estarán asimismo representados las asociaciones de pacientes y los médicos y personal hospitalario con experiencia científica en medicamentos de terapia avanzada.
- (12) A fin de velar por la coherencia científica y la eficiencia del sistema, la Agencia debe garantizar la coordinación entre el Comité de terapias avanzadas y sus otros comités, grupos de asesoramiento y grupos de trabajo, concretamente el Comité de medicamentos de uso humano, el Comité de medicamentos huérfanos y el Grupo de trabajo de asesoramiento científico.
- (13) Los medicamentos de terapia avanzada deben estar sometidos a los mismos principios reguladores que otros tipos de medicamentos obtenidos por biotecnología. Sin embargo, los requisitos técnicos, en particular el tipo y la cantidad de datos sobre calidad, así como de datos preclínicos y clínicos necesarios para demostrar la calidad, seguridad y eficacia del producto, pueden ser muy específicos. Si bien estos requisitos ya están establecidos en el anexo I de la Directiva 2001/83/CE para los medicamentos de terapia génica y los de terapia celular somática, quedan por establecer los requisitos correspondientes a los productos de ingeniería tisular. Esto debe llevarse a cabo mediante un procedimiento que permita la flexibilidad suficiente para adaptarse a la rápida evolución de la ciencia y la tecnología.
- (14) En la Directiva 2004/23/CE del Parlamento Europeo y del Consejo ⁽¹⁾, se establecen normas de calidad y de seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos. El presente Reglamento no debe constituir una excepción a los principios básicos establecidos en dicha Directiva, sino que debe completarlos, en su caso, con requisitos adicionales. Cuando un medicamento de terapia avanzada contenga células y tejidos humanos, la Directiva 2004/23/CE debe ser de aplicación solo en lo relativo a la donación, la obtención y la verificación, pues los demás aspectos quedan regulados por el presente Reglamento.
- (15) En lo que se refiere a la donación de células o tejidos humanos, deben respetarse principios como el anonimato tanto del donante como del receptor, el altruismo del donante y la solidaridad entre

⁽¹⁾ DO L 102 de 7.4.2004, p. 48.

▼B

el donante y el receptor. Por principio, las células o los tejidos que contengan los medicamentos de terapia avanzada deben obtenerse mediante donación voluntaria y no remunerada. Debe instarse a los Estados miembros a que tomen todas las medidas necesarias para fomentar una fuerte participación del sector público y sin ánimo de lucro en la obtención de células o tejidos humanos, ya que la donación voluntaria y no remunerada de células y tejidos puede contribuir a conseguir altos niveles de seguridad de células y tejidos y, por tanto, a la protección de la salud humana.

- (16) Los ensayos clínicos con medicamentos de terapia avanzada deben realizarse ajustándose a los principios fundamentales y los requisitos éticos de la Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de abril de 2001, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano ⁽¹⁾. Ahora bien, la Directiva 2005/28/CE de la Comisión, de 8 de abril de 2005, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de las buenas prácticas clínicas respecto a los medicamentos en investigación de uso humano, así como los requisitos para autorizar la fabricación o importación de dichos productos ⁽²⁾, debe adaptarse mediante el establecimiento de normas específicas que tengan en cuenta plenamente las características técnicas específicas de los medicamentos de terapia avanzada.
- (17) La fabricación de medicamentos de terapia avanzada debe ajustarse a los principios de las prácticas correctas de fabricación establecidos en la Directiva 2003/94/CE de la Comisión, de 8 de octubre de 2003, por la que se establecen los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de los medicamentos de uso humano y de los medicamentos en investigación de uso humano ⁽³⁾, y debe adaptarse, en su caso, para reflejar la naturaleza específica de los productos. Además, es preciso elaborar directrices específicas para los medicamentos de terapia avanzada, que reflejen adecuadamente el carácter particular de su proceso de fabricación.
- (18) Los medicamentos de terapia avanzada pueden incorporar productos sanitarios o productos sanitarios implantables activos. Estos productos deben cumplir los requisitos esenciales establecidos en la Directiva 93/42/CEE del Consejo, de 14 de junio de 1993, relativa a los productos sanitarios ⁽⁴⁾, y en la Directiva 90/385/CEE del Consejo, de 20 de junio de 1990, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre los productos sanitarios implantables activos ⁽⁵⁾, respectivamente, con el fin de que se garantice el nivel adecuado de calidad y de seguridad. En la evaluación de un medicamento combinado de terapia avanzada realizada en el ámbito del presente Reglamento, la Agencia debe tener en cuenta los resultados de la evaluación de productos sanitarios o de productos sanitarios implantables activos que forman parte de aquel realizada por un organismo notificado de conformidad con dichas Directivas.
- (19) Los requisitos de la Directiva 2001/83/CE en lo relativo al resumen de características del producto, al etiquetado y al prospecto deben adaptarse a las especificidades técnicas de los medicamen-

⁽¹⁾ DO L 121 de 1.5.2001, p. 34. Directiva modificada por el Reglamento (CE) n° 1901/2006.

⁽²⁾ DO L 91 de 9.4.2005, p. 13.

⁽³⁾ DO L 262 de 14.10.2003, p. 22.

⁽⁴⁾ DO L 169 de 12.7.1993, p. 1. Directiva modificada en último lugar por la Directiva 2007/47/CE (DO L 247 de 21.9.2007, p. 21).

⁽⁵⁾ DO L 189 de 20.7.1990, p. 17. Directiva modificada en último lugar por la Directiva 2007/47/CE.

▼B

tos de terapia avanzada mediante el establecimiento de normas específicas sobre dichos productos. Estas normas deben respetar plenamente el derecho del paciente a conocer el origen de cualesquiera células o tejidos utilizados en la preparación de medicamentos de terapia avanzada, a la vez que se respeta el anonimato del donante.

- (20) El seguimiento de la eficacia y las reacciones adversas son aspectos cruciales de la reglamentación de los medicamentos de terapia avanzada. Por tanto, el solicitante debe indicar en la solicitud de autorización de comercialización qué medidas, en su caso, se prevén para garantizar dicho seguimiento. Cuando esté justificado desde el punto de vista de la salud pública, también debe exigirse al titular de la autorización de comercialización que instaure un sistema apropiado de gestión del riesgo para hacer frente a los riesgos relacionados con los medicamentos de terapia avanzada.
- (21) El funcionamiento del presente Reglamento requiere el establecimiento de directrices, que serán elaboradas ya sea por la Agencia o por la Comisión. Se debe celebrar una consulta abierta con todas las partes interesadas, en particular, las autoridades de los Estados miembros y el sector, a fin de poder compartir los conocimientos y experiencia limitados en este ámbito y garantizar la proporcionalidad. Las directrices relativas a las buenas prácticas clínicas y a las normas de correcta fabricación deben establecerse cuanto antes, preferiblemente durante el primer año tras la entrada en vigor y antes del momento de aplicación del presente Reglamento.
- (22) Es esencial un sistema que permita la trazabilidad completa del paciente, del producto y de sus materias primas, para monitorizar la seguridad de los medicamentos de terapia avanzada. Conviene establecer y mantener dicho sistema de manera que se garantice la coherencia y la compatibilidad con los requisitos de trazabilidad establecidos en la Directiva 2004/23/CE para células y tejidos humanos, y en la Directiva 2002/98/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de enero de 2003, por la que se establecen normas de calidad y de seguridad para la extracción, verificación, tratamiento, almacenamiento y distribución de sangre humana y sus componentes ⁽¹⁾. El sistema de trazabilidad debe respetar asimismo las disposiciones de la Directiva 95/46/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 24 de octubre de 1995, relativa a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos ⁽²⁾.
- (23) Dada la rápida evolución científica en este campo, conviene permitir que las empresas que elaboran medicamentos de terapia avanzada pidan asesoramiento científico a la Agencia, incluido el asesoramiento sobre actividades posteriores a la autorización. Como incentivo, procede mantener las tasas por dicho asesoramiento científico a un nivel mínimo para las pequeñas y medianas empresas y reducirlas para otros solicitantes.
- (24) La Agencia debe estar facultada para emitir recomendaciones científicas sobre si un determinado producto a base de genes, células o tejidos cumple los criterios científicos por los que se definen los medicamentos de terapia avanzada, para abordar lo antes posible las cuestiones relativas a zonas limítrofes con otros sectores, como los de los cosméticos o los productos sanitarios, que pueden ir surgiendo con el desarrollo de la ciencia. El Comité de terapias avanzadas, con los conocimientos y experiencia

⁽¹⁾ DO L 33 de 8.2.2003, p. 30.

⁽²⁾ DO L 281 de 23.11.1995, p. 31. Directiva modificada por el Reglamento (CE) n° 1882/2003 (DO L 284 de 31.10.2003, p. 1).

▼B

excepcionales de que dispone, debe tener una función destacada al prestarse este asesoramiento.

- (25) A menudo, las pequeñas y medianas empresas son quienes llevan a cabo los estudios necesarios para demostrar la calidad y la seguridad no clínica de los medicamentos de terapia avanzada. Como incentivo a la realización de estos estudios, procede crear un sistema de evaluación y certificación por la Agencia de los datos resultantes, independientemente de la solicitud de autorización de comercialización. Incluso aunque la certificación no sea jurídicamente vinculante, este sistema debe asimismo tratar de facilitar la evaluación de cualquier futura solicitud de ensayos clínicos y de autorización de comercialización que se base en los mismos datos.
- (26) Para tener en cuenta el progreso científico y técnico, la Comisión debe poder adoptar cualquier cambio necesario relativo a los requisitos técnicos de las solicitudes de autorización de comercialización de medicamentos de terapia avanzada, del resumen de características del producto, del etiquetado o del prospecto. La Comisión debe garantizar que la información pertinente sobre las medidas contempladas se ponga a disposición de las partes interesadas sin demora.
- (27) Hay que establecer disposiciones para la elaboración de informes sobre la aplicación del presente Reglamento una vez que se tenga experiencia al respecto, prestando especial atención a los distintos tipos de medicamentos de terapia avanzada autorizados.
- (28) Se han tenido en cuenta los dictámenes del Comité científico de medicamentos y de productos sanitarios en lo relativo a la ingeniería tisular, y del Grupo europeo de ética de las ciencias y de las nuevas tecnologías, así como la experiencia internacional en este ámbito.
- (29) Procede aprobar las medidas necesarias para la ejecución del presente Reglamento con arreglo a la Decisión 1999/468/CE del Consejo, de 28 de junio de 1999, por la que se establecen los procedimientos para el ejercicio de las competencias de ejecución atribuidas a la Comisión ⁽¹⁾.
- (30) Conviene, en particular, conferir competencias a la Comisión para que adopte las enmiendas a los anexos I a IV del presente Reglamento y al anexo I de la Directiva 2001/83/CE. Dado que estas medidas son de alcance general, y están destinadas a modificar elementos no esenciales del presente Reglamento y de la Directiva 2001/83/CE, deben adoptarse con arreglo al procedimiento de reglamentación con control previsto en el artículo 5 *bis* de la Decisión 1999/468/CE. Estas medidas son esenciales para el buen funcionamiento del conjunto del marco regulador, por lo que deben adoptarse lo antes posible.
- (31) Procede, por lo tanto, modificar en consecuencia la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) n° 726/2004.

HAN ADOPTADO EL PRESENTE REGLAMENTO:

⁽¹⁾ DO L 184 de 17.7.1999, p. 23. Decisión modificada por la Decisión 2006/512/CE (DO L 200 de 22.7.2006, p. 11).



CAPÍTULO 1

OBJETO Y DEFINICIONES

*Artículo 1***Objeto**

El presente Reglamento establece normas específicas para la autorización, la supervisión y la farmacovigilancia de los medicamentos de terapia avanzada.

*Artículo 2***Definiciones**

1. Además de las definiciones establecidas en el artículo 1 de la Directiva 2001/83/CE y en el artículo 3, letras a) a l) y o) a q), de la Directiva 2004/23/CE, se aplicarán las siguientes definiciones a efectos del presente Reglamento:

- a) por «medicamento de terapia avanzada» se entenderá cualquiera de los siguientes medicamentos para uso humano:
- un medicamento de terapia génica, tal como se define en el anexo I, parte IV, de la Directiva 2001/83/CE,
 - un medicamento de terapia celular somática, tal como se define en el anexo I, parte IV, de la Directiva 2001/83/CE,
 - un producto de ingeniería tisular, tal como se define en la letra b);
- b) por «producto de ingeniería tisular» se entenderá aquel:
- que contiene o está formado por células o tejidos manipulados por ingeniería, y
 - del que se alega que tiene propiedades, se emplea o se administra a las personas para regenerar, restaurar o reemplazar un tejido humano.

Un producto de ingeniería tisular podrá contener células o tejidos de origen humano, animal, o ambos. Las células o tejidos podrán ser viables o no. Podrá también contener otras sustancias, como productos celulares, biomoléculas, biomateriales, sustancias químicas, soportes o matrices.

Quedarán excluidos de la presente definición los productos que contienen o están formados exclusivamente por células y/o tejidos humanos o animales no viables, que no contengan células o tejidos viables y que no ejerzan principalmente una acción farmacológica, inmunológica o metabólica;

- c) las células o tejidos se considerarán «manipulados por ingeniería» si cumplen al menos una de las condiciones siguientes:
- las células o tejidos han sido sometidos a manipulación sustancial, de modo que se logren las características biológicas, funciones fisiológicas o propiedades estructurales pertinentes para la regeneración, reparación o sustitución pretendidas. Las manipulaciones enumeradas en particular en el anexo I no se consideran sustanciales,
 - las células o tejidos no están destinados a emplearse para la misma función o funciones esenciales en el receptor y en el donante;
- d) por «medicamento combinado de terapia avanzada» se entenderá el medicamento de terapia avanzada que cumple las siguientes condiciones:
- tiene que incorporar, como parte integrante del mismo, uno o más productos sanitarios en el sentido del artículo 1, apartado

▼B

2, letra a), de la Directiva 93/42/CEE, o uno o más productos sanitarios implantables activos en el sentido del artículo 1, apartado 2, letra c), de la Directiva 90/385/CEE, y

- su parte celular o tisular tiene que contener células o tejidos viables, o
- su parte celular o tisular que contenga células o tejidos no viables tiene que poder ejercer en el organismo humano una acción que pueda considerarse fundamental respecto de la de los productos sanitarios mencionados.

2. Cuando un producto contenga células o tejidos viables, la acción farmacológica, inmunológica o metabólica de dichas células o tejidos se considerará como el modo de acción principal del producto.

3. Se considerará que un medicamento de terapia avanzada que contenga células o tejidos tanto autólogos (procedentes del propio paciente) como alogénicos (procedentes de otra persona) es para uso alogénico.

4. Un medicamento que pueda corresponder tanto a la definición de producto de ingeniería tisular como a la de medicamento de terapia celular somática se considerará producto de ingeniería tisular.

5. Un medicamento que pueda corresponder a la definición de:

— medicamento de terapia celular somática o de producto de ingeniería tisular, y

— medicamento de terapia génica,

se considerará medicamento de terapia génica.

CAPÍTULO 2

REQUISITOS PARA LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Artículo 3

Donación, obtención y verificación

Cuando un medicamento de terapia avanzada contenga células o tejidos humanos, la donación, obtención y verificación de estos tejidos o células se realizará de conformidad con la Directiva 2004/23/CE.

Artículo 4

Estudios clínicos

1. Se aplicarán a los productos de ingeniería tisular las normas establecidas en el artículo 6, apartado 7, y en el artículo 9, apartados 4 y 6, de la Directiva 2001/20/CE para la terapia génica y la terapia celular somática.

2. La Comisión, previa consulta a la Agencia, establecerá directrices detalladas de buenas prácticas clínicas, específicas para los medicamentos de terapia avanzada.

Artículo 5

Normas de correcta fabricación

La Comisión, previa consulta a la Agencia, establecerá directrices acordes con las normas de correcta fabricación y específicas para los medicamentos de terapia avanzada.



Artículo 6

Cuestiones específicas de los productos sanitarios

1. Un producto sanitario que forme parte de un medicamento combinado de terapia avanzada tendrá que cumplir los requisitos esenciales establecidos en el anexo I de la Directiva 93/42/CEE.
2. Un producto sanitario implantable activo que forme parte de un medicamento combinado de terapia avanzada tendrá que cumplir los requisitos esenciales establecidos en el anexo 1 de la Directiva 90/385/CEE.

Artículo 7

Requisitos específicos para los medicamentos de terapia avanzada que contengan productos sanitarios

Además de los requisitos establecidos en el artículo 6, apartado 1, del Reglamento (CE) nº 726/2004, en las solicitudes de autorización de un medicamento de terapia avanzada que contenga productos sanitarios, biomateriales, soportes o matrices figurará una descripción de sus características físicas, de su rendimiento y de sus métodos de diseño, de conformidad con el anexo I de la Directiva 2001/83/CE.

CAPÍTULO 3

PROCEDIMIENTO PARA LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Artículo 8

Procedimiento de evaluación

1. El Comité de medicamentos de uso humano consultará al Comité de terapias avanzadas para toda evaluación científica de medicamentos de terapia avanzada que sea necesaria para emitir los dictámenes científicos mencionados en el artículo 5, apartados 2 y 3, del Reglamento (CE) nº 726/2004. Asimismo se consultará al Comité de terapias avanzadas en caso de reexamen del dictamen, de conformidad con el artículo 9, apartado 2, del Reglamento (CE) nº 726/2004.
2. Al elaborar un proyecto de dictamen para su aprobación final por el Comité de medicamentos de uso humano, el Comité de terapias avanzadas intentará alcanzar un consenso científico. En caso de que tal consenso no pueda alcanzarse, el Comité de terapias avanzadas adoptará la posición de la mayoría de sus miembros. El proyecto de dictamen mencionará las posiciones divergentes y las razones en que se basan.
3. El proyecto de dictamen del Comité de terapias avanzadas, correspondiente al apartado 1, se enviará oportunamente al presidente del Comité de medicamentos de uso humano, para que se pueda respetarse el plazo establecido en el artículo 6, apartado 3, o en el artículo 9, apartado 2, del Reglamento (CE) nº 726/2004.
4. Cuando el dictamen científico sobre un medicamento de terapia avanzada emitido por el Comité de medicamentos de uso humano en virtud del artículo 5, apartados 2 y 3, del Reglamento (CE) nº 726/2004 sea divergente del proyecto de dictamen del Comité de terapias avanzadas, el Comité de medicamentos de uso humano anejará a dicho dictamen una explicación detallada del fundamento científico de las diferencias.
5. La Agencia establecerá procedimientos específicos para la aplicación de los apartados 1 a 4.



Artículo 9

Medicamentos combinados de terapia avanzada

1. Cuando se trate de un medicamento combinado de terapia avanzada, la totalidad del producto será objeto de una evaluación final por parte de la Agencia.
2. La solicitud de una autorización de comercialización para un medicamento combinado de terapia avanzada incluirá la prueba de conformidad con los requisitos esenciales contemplados en el artículo 6.
3. La solicitud de una autorización de comercialización para un medicamento combinado de terapia avanzada incluirá, si están disponibles, los resultados de una evaluación de la parte del producto sanitario o de la parte del producto sanitario implantable activo, realizada por un organismo notificado, de conformidad con la Directiva 93/42/CEE o con la Directiva 90/385/CEE.

La Agencia tendrá en cuenta los resultados de dicha evaluación al realizar su evaluación del medicamento en cuestión.

La Agencia puede exigir al correspondiente organismo notificado que transmita cualquier información relativa a los resultados de su evaluación, a lo que el organismo notificado deberá proceder en el plazo de un mes.

Si la solicitud no incluye los resultados de la evaluación, la Agencia requerirá un dictamen sobre la conformidad de la parte del producto sanitario con el anexo I de la Directiva 93/42/CEE o el anexo 1 de la Directiva 90/385/CEE a un organismo notificado identificado en colaboración con el solicitante, a menos que el Comité de terapias avanzadas asesorado por sus expertos en productos sanitarios decida que no se requiere la participación de un organismo notificado.

CAPÍTULO 4

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, ETIQUETADO Y PROSPECTO

Artículo 10

Resumen de las características del producto

No obstante lo dispuesto en el artículo 11 de la Directiva 2001/83/CE, el resumen de las características del producto de los medicamentos de terapia avanzada contendrá la información que se recoge en el anexo II del presente Reglamento, en el orden en que allí aparece.

Artículo 11

Etiquetado del embalaje exterior y acondicionamiento primario

No obstante lo dispuesto en el artículo 54 y el artículo 55, apartado 1, de la Directiva 2001/83/CE, los detalles recogidos en el anexo III del presente Reglamento figurarán en el embalaje exterior de los medicamentos de terapia avanzada o, si no llevan embalaje exterior, en el acondicionamiento primario.

Artículo 12

Acondicionamiento primario especial

Además de lo dispuesto en el artículo 55, apartados 2 y 3, de la Directiva 2001/83/CE, los siguientes detalles figurarán en el acondicionamiento primario de los medicamentos de terapia avanzada:

- a) el código único de cada donación y cada producto, según lo dispuesto en el artículo 8, apartado 2, de la Directiva 2004/23/CE;

▼B

- b) en el caso de medicamentos de terapia avanzada de uso autólogo, el identificador único del paciente y la mención «Solo para uso autólogo».

*Artículo 13***Prospecto**

1. No obstante lo dispuesto en el artículo 59, apartado 1, de la Directiva 2001/83/CE, el prospecto de los medicamentos de terapia avanzada se redactará de acuerdo con el resumen de características del producto, y contendrá la información que se recoge en el anexo IV del presente Reglamento, en el orden en que allí aparece.

2. En el prospecto estarán reflejados los resultados de las consultas con grupos de pacientes afectados, para que se garantice su legibilidad, claridad y facilidad de uso.

CAPÍTULO 5

REQUISITOS POSTERIORES A LA AUTORIZACIÓN*Artículo 14***Seguimiento de la eficacia y de las reacciones adversas y gestión del riesgo tras la autorización**

1. Además de los requisitos de farmacovigilancia establecidos en los artículos 21 a 29 del Reglamento (CE) nº 726/2004, el solicitante detallará en su solicitud de autorización de comercialización las medidas previstas para garantizar el seguimiento de la eficacia y de las reacciones adversas de los medicamentos de terapia avanzada.

2. Cuando haya motivos especiales de preocupación, la Comisión, asesorada por la Agencia, exigirá como parte de la autorización de comercialización que se instaure un sistema de gestión del riesgo para detectar, caracterizar, prevenir o minimizar los riesgos inherentes a los medicamentos de terapia avanzada, que incluya una evaluación de la eficacia del propio sistema, o que el titular de la autorización de comercialización lleve a cabo estudios específicos posteriores a la comercialización y los presente para su revisión a la Agencia.

Además, las autoridades competentes podrán exigir que se presenten otros informes con la evaluación de la efectividad de cualquier sistema de gestión del riesgo y de los resultados de cualesquiera estudios realizados al respecto.

La evaluación de la efectividad de cualquier sistema de gestión del riesgo y de los resultados de cualesquiera estudios realizados se incorporará a los informes periódicos actualizados en materia de seguridad a los que hace referencia el artículo 24, apartado 3, del Reglamento (CE) nº 726/2004.

3. La Agencia comunicará de inmediato a la Comisión todo incumplimiento por el titular de la autorización de comercialización de los requisitos mencionados en el apartado 2.

4. La Agencia establecerá directrices detalladas para la aplicación de los apartados 1, 2 y 3.

5. En caso de acontecimientos y reacciones adversas graves en relación con un medicamento de terapia avanzada, la Agencia informará a las autoridades nacionales competentes para la aplicación de las Directivas 90/385/CEE, 93/42/CEE y 2004/23/CE.



Artículo 15

Trazabilidad

1. El titular de una autorización de comercialización de un medicamento de terapia avanzada establecerá y mantendrá un sistema que permita la trazabilidad de cada producto y de sus materias primas, incluidas todas las sustancias que entren en contacto con los tejidos o células que contenga, a lo largo del abastecimiento, la fabricación, el empaquetado, el almacenamiento, el transporte y el suministro al hospital, la institución o la consulta en que vaya a usarse.
2. El hospital, la institución o la consulta en que vaya a usarse el medicamento de terapia avanzada establecerá y mantendrá un sistema que permita la trazabilidad del paciente y del producto. El sistema será lo suficientemente detallado para permitir vincular cada producto al paciente que lo recibió y viceversa.
3. Cuando un medicamento de terapia avanzada contenga células o tejidos humanos, el titular de la autorización de comercialización, así como el hospital, la institución o la consulta en que vaya a usarse, velarán por que los sistemas de trazabilidad establecidos de conformidad con los apartados 1 y 2 del presente artículo sean complementarios y compatibles con lo dispuesto en los artículos 8 y 14 de la Directiva 2004/23/CE, en lo relativo a las células y los tejidos humanos distintos de las células sanguíneas, y en los artículos 14 y 24 de la Directiva 2002/98/CE, en lo relativo a las células sanguíneas.
4. El titular de la autorización de comercialización conservará los datos mencionados en el apartado 1, como mínimo, treinta años después de la fecha de caducidad del producto, o más si así lo exige la Comisión en los términos de la autorización de comercialización.
5. En caso de bancarrota o liquidación del titular de la autorización de comercialización, y si esta no se transfiere a otra entidad jurídica, los datos mencionados en el apartado 1 se transferirán a la Agencia.
6. Si la autorización de comercialización se suspende, revoca o retira, su titular seguirá sometido a las obligaciones establecidas en los apartados 1, 3 y 4.
7. La Comisión establecerá directrices detalladas para la aplicación de los apartados 1 a 6, en particular en cuanto al tipo y a la cantidad de datos mencionados en el apartado 1.

CAPÍTULO 6

INCENTIVOS

Artículo 16

Asesoramiento científico

1. El solicitante o el titular de una autorización de comercialización podrá pedir asesoramiento a la Agencia en lo relativo al diseño y la aplicación de la farmacovigilancia y del sistema de gestión del riesgo mencionado en el artículo 14.
2. No obstante lo dispuesto en el artículo 8, apartado 1, del Reglamento (CE) nº 297/95 del Consejo, de 10 de febrero de 1995, relativo a las tasas que deben pagarse a la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos ⁽¹⁾, se aplicará una reducción del 90 % para las pequeñas y medianas empresas y del 65 % para los demás solicitantes de la tasa por asesoramiento científico que deba pagarse a la Agencia por cualquier asesoramiento sobre medicamentos de terapia avanzada prestado en virtud del apartado 1 del presente artículo y del artículo 57, apartado 1, letra n), del Reglamento (CE) nº 726/2004.

⁽¹⁾ DO L 35 de 15.2.1995, p. 1. Reglamento modificado en último lugar por el Reglamento (CE) nº 1905/2005 (DO L 304 de 23.11.2005, p. 1).

▼B*Artículo 17***Recomendación científica sobre la clasificación como terapia avanzada**

1. Todo solicitante que elabore un producto basado en genes, células o tejidos podrá solicitar una recomendación científica de la Agencia para determinar si hay bases científicas para que su producto entre en la definición de medicamento de terapia avanzada. La Agencia presentará tal recomendación, previa consulta a la Comisión, en el plazo de 60 días a partir de la recepción de la solicitud.
2. La Agencia hará públicos resúmenes de las recomendaciones presentadas de conformidad con el apartado 1, tras eliminar de ellos toda información comercial de carácter confidencial.

*Artículo 18***Certificación de datos sobre calidad y de datos no clínicos**

Las pequeñas y medianas empresas que elaboren un medicamento de terapia avanzada podrán presentar a la Agencia, para su evaluación científica y su certificación, todos los datos sobre calidad pertinentes y, si disponen de ellos, los datos no clínicos de conformidad con los módulos 3 y 4 del anexo I de la Directiva 2001/83/CE.

La Comisión establecerá disposiciones para la evaluación y la certificación de dichos datos, de conformidad con el procedimiento de reglamentación contemplado en el artículo 26, apartado 2.

*Artículo 19***Reducción de la tasa por autorización de comercialización**

1. No obstante lo dispuesto en el Reglamento (CE) nº 297/95, la tasa por autorización de comercialización se reducirá en un 50 % si el solicitante es un hospital o una PYME y puede demostrar que existe un interés público sanitario particular en la Comunidad por el medicamento de terapia avanzada de que se trate.
2. Lo dispuesto en el apartado 1 también se aplicará a las tasas por actividades posteriores a la autorización percibidas por la Agencia durante el primer año tras la concesión de la autorización de comercialización para un medicamento de terapia avanzada.
3. Los apartados 1 y 2 se aplicarán durante los períodos transitorios establecidos en el artículo 29.

CAPÍTULO 7

COMITÉ DE TERAPIAS AVANZADAS*Artículo 20***Comité de terapias avanzadas**

1. Se crea en la Agencia un Comité de terapias avanzadas.
2. Salvo disposición contraria del presente Reglamento, el Comité de terapias avanzadas se regirá por el Reglamento (CE) nº 726/2004.
3. El director ejecutivo de la Agencia garantizará una coordinación adecuada entre el Comité de terapias avanzadas y los demás comités de la Agencia, concretamente el Comité de medicamentos de uso humano y el Comité de medicamentos huérfanos, sus grupos de trabajo y cualquier otro grupo de asesoramiento científico.



Artículo 21

Composición del Comité de terapias avanzadas

1. El Comité de terapias avanzadas estará compuesto por los siguientes miembros:
 - a) cinco titulares o miembros cooptados del Comité de medicamentos de uso humano de cinco Estados miembros, con suplentes propuestos por sus respectivos Estados miembros o, en el caso de los miembros cooptados del Comité de medicamentos de uso humano, identificados por este último conforme a la recomendación del miembro cooptado correspondiente. Estos cinco titulares o miembros cooptados, con sus suplentes, serán designados por el Comité de medicamentos de uso humano;
 - b) un titular y un suplente designado por cada Estado miembro cuya autoridad nacional competente no esté representada entre los miembros y suplentes designados por el Comité de medicamentos de uso humano;
 - c) dos titulares y dos suplentes designados por la Comisión, sobre la base de una convocatoria pública de manifestaciones de interés y previa consulta al Parlamento Europeo, para que representen a médicos y personal hospitalario;
 - d) dos titulares y dos suplentes designados por la Comisión, sobre la base de una convocatoria pública de manifestaciones de interés y previa consulta al Parlamento Europeo, para que representen a las asociaciones de pacientes.

En ausencia de los titulares, los suplentes les representarán y votarán en su nombre.

2. Todos los miembros del Comité de terapias avanzadas serán elegidos por su competencia científica o su experiencia en el campo de los medicamentos de terapia avanzada. A efectos del apartado 1, letra b), los Estados miembros cooperarán, coordinados por el director ejecutivo de la Agencia, para que en la composición definitiva del Comité de terapias avanzadas queden cubiertos de manera adecuada y equilibrada los ámbitos científicos pertinentes a las terapias avanzadas, incluidos los productos sanitarios, la ingeniería tisular, la terapia génica, la terapia celular, la biotecnología, la cirugía, la farmacovigilancia, la gestión del riesgo y la ética.

Al menos dos titulares y dos suplentes del Comité de terapias avanzadas tendrán experiencia científica en el ámbito de los productos sanitarios.

3. Los miembros del Comité de terapias avanzadas serán designados por un período de tres años, renovable. Podrán ir a las reuniones del Comité de terapias avanzadas acompañados por expertos.

4. El Comité de terapias avanzadas elegirá a su presidente de entre sus miembros, para un mandato de tres años, renovable una vez.

5. La Agencia hará públicos los nombres y las cualificaciones de todos los miembros, en particular, a través de su página web.

Artículo 22

Conflictos de intereses

Además de los requisitos establecidos en el artículo 63 del Reglamento (CE) nº 726/2004, los titulares y suplentes del Comité de terapias avanzadas no tendrán intereses financieros o de otro tipo en el sector de la biotecnología ni en el sector de los productos sanitarios que pudieran afectar a su imparcialidad. Todos los intereses indirectos que pudieran relacionarse con estos sectores se reflejarán en el registro mencionado en el artículo 63, apartado 2, del Reglamento (CE) nº 726/2004.

▼B*Artículo 23***Tareas del Comité de terapias avanzadas**

El Comité de terapias avanzadas realizará las siguientes tareas:

- a) elaborar un proyecto de dictamen sobre la calidad, la seguridad y la eficacia de un medicamento de terapia avanzada para su aprobación final por parte del Comité de medicamentos de uso humano y asesorar al mismo sobre cualquier dato obtenido al desarrollar un medicamento de este tipo;
- b) asesorar, en virtud del artículo 17, sobre si un producto entra dentro de la definición de medicamento de terapia avanzada;
- c) a petición del Comité de medicamentos de uso humano, asesorar sobre cualquier medicamento para el que puedan precisarse, a efectos de la evaluación de su calidad, seguridad o eficacia, conocimientos y experiencia en alguno de los ámbitos científicos mencionados en el artículo 21, apartado 2;
- d) brindar asesoramiento en todo lo relativo a medicamentos de terapia avanzada, a petición del director ejecutivo de la Agencia o de la Comisión;
- e) prestar asistencia científica para la elaboración de todo documento relacionado con el cumplimiento de los objetivos del presente Reglamento;
- f) a petición de la Comisión, brindar conocimientos, experiencia y asesoramiento científicos sobre cualquier iniciativa comunitaria relativa al desarrollo de terapias y medicamentos innovadores que lo requieran en alguno de los ámbitos científicos mencionados en el artículo 21, apartado 2;
- g) contribuir a los procedimientos de asesoramiento científico contemplados en el artículo 16 del presente Reglamento y en el artículo 57, apartado 1, letra n), del Reglamento (CE) nº 726/2004.

CAPÍTULO 8

DISPOSICIONES GENERALES Y FINALES*Artículo 24***Adaptación de los anexos**

La Comisión, previa consulta a la Agencia y de conformidad con el procedimiento de reglamentación con control contemplado en el artículo 26, apartado 3, modificará los anexos I a IV para adaptarlos a la evolución científica y técnica.

*Artículo 25***Informe y revisión**

A más tardar el 30 de diciembre de 2012, la Comisión hará público un informe general sobre la aplicación del presente Reglamento, en el que presentará información integral sobre los distintos tipos de medicamentos de terapia avanzada autorizados de conformidad con el presente Reglamento.

En dicho informe, la Comisión evaluará las repercusiones del progreso técnico en la aplicación del presente Reglamento. Además, revisará el ámbito de aplicación del presente Reglamento, incluido, en particular, el marco regulador de los medicamentos combinados de terapia avanzada.



Artículo 26

Procedimiento de comitología

1. La Comisión estará asistida por el Comité permanente de medicamentos para uso humano creado en virtud del artículo 121, apartado 1, de la Directiva 2001/83/CE.

2. En los casos en que se haga referencia al presente apartado, serán de aplicación los artículos 5 y 7 de la Decisión 1999/468/CE, observando lo dispuesto en su artículo 8.

El plazo contemplado en el artículo 5, apartado 6, de la Decisión 1999/468/CE queda fijado en tres meses.

3. En los casos en que se haga referencia al presente apartado, serán de aplicación el artículo 5 *bis*, apartados 1 a 4, y el artículo 7 de la Decisión 1999/468/CE, observando lo dispuesto en su artículo 8.

Artículo 27

Modificaciones del Reglamento (CE) nº 726/2004

El Reglamento (CE) nº 726/2004 se modifica como sigue:

1) En el artículo 13, apartado 1, párrafo primero, la primera frase se sustituye por el texto siguiente:

«Sin perjuicio de lo dispuesto en el artículo 4, apartados 4 y 5, de la Directiva 2001/83/CE, una autorización de comercialización que haya sido concedida en virtud del presente Reglamento será válida en toda la Comunidad.»

2) El artículo 56 se modifica como sigue:

a) en el apartado 1 se inserta la letra siguiente:

«(d *bis*) el Comité de terapias avanzadas;»;

b) en el apartado 2, párrafo primero, primera frase, los términos «letras a) a d) del apartado 1» se sustituyen por «letras a) a d *bis*) del apartado 1».

3) El anexo se modifica como sigue:

a) se inserta el punto siguiente:

«1 *bis*. Medicamentos de terapia avanzada, tal como se definen en el artículo 2 del Reglamento (CE) nº 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007, sobre medicamentos de terapia avanzada (*).

(*) DO L 324 de 10.12.2007, p. 121»;

b) en el punto 3, el párrafo segundo se sustituye por el texto siguiente:

«Después del 20 de mayo de 2008, la Comisión, previa consulta a la Agencia, podrá presentar una propuesta adecuada para modificar el presente punto y el Parlamento Europeo y el Consejo decidirán al respecto conforme al Tratado.»

Artículo 28

Modificaciones de la Directiva 2001/83/CE

La Directiva 2001/83/CE se modifica como sigue:

1) En el artículo 1 se inserta el apartado siguiente:

«4 *bis*. *Medicamento de terapia avanzada:*

▼B

un producto tal como está definido en el artículo 2 del Reglamento (CE) n° 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007, sobre medicamentos de terapia avanzada (*);

(*) DO L 324 de 10.12.2007, p. 121».

2) En el artículo 3 se añade el punto siguiente:

«7) los medicamentos de terapia avanzada, tal como se definen en el Reglamento (CE) n° 1394/2007, preparados ocasionalmente, de acuerdo con normas de calidad específicas, y empleados en un mismo Estado miembro, en un hospital y bajo la responsabilidad profesional exclusiva de un médico colegiado, con el fin de cumplir una prescripción facultativa individual de un producto hecho a medida destinado a un solo paciente.

La fabricación de estos productos deberá contar con la autorización de las autoridades competentes del Estado miembro. Los Estados miembros se asegurarán de que la trazabilidad nacional y los requisitos de farmacovigilancia así como las normas de calidad específicas mencionadas en el presente apartado son equivalentes a los previstos a escala comunitaria con respecto a los medicamentos de terapia avanzada para los que se requiere autorización de conformidad con el Reglamento (CE) n° 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos (*).

(*) DO L 136 de 30.4.2004, p. 1. Reglamento modificado por el Reglamento (CE) n° 1901/2006 (DO L 378 de 27.12.2006, p. 1).».

3) En el artículo 4 se añade el apartado siguiente:

«5. La presente Directiva y los Reglamentos a los que hace mención no afectarán a la aplicación de la legislación nacional que prohíbe o restringe el uso de cualquier tipo específico de células humanas o animales, o la venta, el suministro o el uso de medicamentos que consistan en dichas células, las contengan o deriven de ellas, por motivos no previstos en la legislación comunitaria antes mencionada. Los Estados miembros comunicarán a la Comisión las disposiciones nacionales correspondientes. La Comisión pondrá a disposición del público esta información en un registro.».

▼C1

4) En el artículo 6, apartado 1, el párrafo primero se sustituye por el texto siguiente:

«No podrá comercializarse ningún medicamento en un Estado miembro sin que la autoridad competente de dicho Estado miembro haya concedido una autorización de comercialización con arreglo a la presente Directiva o se haya concedido una autorización de conformidad con el Reglamento (CE) n° 726/2004, leído en relación con el Reglamento (CE) n° 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de diciembre de 2006, sobre medicamentos para uso pediátrico (*), y el Reglamento (CE) n° 1394/2007.

(*) DO L 378 de 27.12.2006, p. 1.»



Artículo 29

Período transitorio

1. Los medicamentos de terapia avanzada distintos de los productos de ingeniería tisular, que estaban legalmente comercializados en la Comunidad en virtud de legislación nacional o comunitaria el 30 de diciembre de 2008 deberán conformarse al presente Reglamento a más tardar el 30 de diciembre de 2011.
2. Los productos de ingeniería tisular que estén legalmente comercializados en la Comunidad en virtud de la legislación nacional o comunitaria el 30 de diciembre de 2008 deberán conformarse al presente Reglamento a más tardar el 30 de diciembre de 2012.
3. No obstante lo dispuesto en el artículo 3, apartado 1, del Reglamento (CE) nº 297/95, no se pagará a la Agencia ninguna tasa correspondiente a solicitudes de autorización para medicamentos de terapia avanzada mencionados en los apartados 1 y 2 del presente artículo.

Artículo 30

Entrada en vigor

El presente Reglamento entrará en vigor a los veinte días de su publicación en el *Diario Oficial de la Unión Europea*.

Será de aplicación a partir del 30 de diciembre de 2008.

El presente Reglamento será obligatorio en todos sus elementos y directamente aplicable en cada Estado miembro.

▼B

ANEXO I

Manipulaciones mencionadas en el artículo 2, apartado 1, letra c), primer guión

- Corte.
- Trituración.
- Moldeo.
- Centrifugación.
- Imbibición en disoluciones antibióticas o antimicrobianas.
- Esterilización.
- Irradiación.
- Separación, concentración o purificación celular.
- Filtrado.
- Liofilización.
- Congelación.
- Criopreservación.
- Vitrificación.

*ANEXO II***Resumen de las características del producto a que se refiere el artículo 10**

1. Nombre del medicamento
2. Composición del producto:
 - 2.1. Descripción general del producto, en su caso con dibujos explicativos y fotografías.
 - 2.2. Composición cualitativa y cuantitativa en cuanto a sus sustancias activas y demás componentes, cuyo conocimiento sea esencial para la utilización, administración o implantación adecuadas del producto. Si contiene células o tejidos, se ofrecerá una descripción detallada de los mismos y de su origen específico, incluidas las especies animales en caso de origen no humano.

Para la lista de excipientes, véase el punto 6.1.
3. Forma farmacéutica
4. Datos clínicos:
 - 4.1. Indicaciones terapéuticas.
 - 4.2. Posología e instrucciones detalladas para la utilización, aplicación, implantación o administración a adultos y, en su caso, a niños u otras poblaciones específicas, en caso necesario con dibujos explicativos y fotografías.
 - 4.3. Contraindicaciones.
 - 4.4. Advertencias y precauciones particulares de empleo, incluidas las que deban tomar las personas que los manipulan, administran o implantan a los pacientes, junto con las que deban tomar los pacientes.
 - 4.5. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción.
 - 4.6. Utilización durante el embarazo y la lactancia.
 - 4.7. Efectos sobre la capacidad de conducir y de usar máquinas.
 - 4.8. Efectos adversos.
 - 4.9. Sobredosis (síntomas, procedimientos de urgencia).
5. Propiedades farmacológicas:
 - 5.1. Propiedades farmacodinámicas.
 - 5.2. Propiedades farmacocinéticas.
 - 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad.
6. Datos sobre calidad:
 - 6.1. Lista de excipientes, incluidos los conservantes.
 - 6.2. Incompatibilidades.
 - 6.3. Caducidad, en caso necesario tras la reconstitución del medicamento o cuando se abra por primera vez el acondicionamiento primario.
 - 6.4. Precauciones especiales de conservación.
 - 6.5. Tipo y contenido del envase y equipos especiales de utilización, administración o implantación, en su caso con dibujos explicativos y fotografías.
 - 6.6. Precauciones especiales e instrucciones de manipulación y eliminación de un medicamento de terapia avanzada ya utilizado, o de material de desecho procedente del mismo, si procede y, en su caso, con dibujos explicativos y fotografías.
7. Titular de la autorización de comercialización
8. Número(s) de la autorización de comercialización
9. Fecha de la primera autorización o de la renovación de la autorización
10. Fecha de revisión del texto

*ANEXO III***Etiquetado del embalaje exterior y acondicionamiento primario a que se refiere el artículo 11**

- a) Nombre del medicamento y, en su caso, indicación de si está destinado a lactantes, niños o adultos; denominación común internacional (DCI) o, si no tiene DCI, denominación común.
- b) Descripción de las sustancias activas, expresadas cuantitativa y cualitativamente, y, si el producto contiene células o tejidos, la mención «este producto contiene células de origen humano/animal [según proceda]», junto con una breve descripción de estos tejidos o células y de su origen específico, incluidas las especies animales en caso de origen no humano.
- c) Forma farmacéutica, y en su caso, los contenidos por peso, volumen o número de dosis del producto.
- d) Lista de excipientes, incluidos los conservantes.
- e) Método de utilización, aplicación, administración o implantación y, en caso necesario, vía de administración. Cuando proceda, se dejará espacio para indicar la dosis prescrita.
- f) Una advertencia especial que indique que el medicamento debe mantenerse fuera del alcance y de la vista de los niños.
- g) Cualquier advertencia especial necesaria para el medicamento en concreto.
- h) La fecha de caducidad expresada claramente (mes y año, día si es aplicable).
- i) Las precauciones particulares de conservación, si hubiera lugar.
- j) Las precauciones específicas relativas a la eliminación de medicamentos no utilizados o de desechos de medicamentos, en su caso, así como la referencia a cualquier sistema existente para su recogida adecuada.
- k) El nombre y la dirección del titular de la autorización de comercialización y, en su caso, el nombre del representante del titular designado por este último.
- l) El número de la autorización de comercialización.
- m) El número de lote del fabricante y el código único de cada donación y cada producto, según lo dispuesto en el artículo 8, apartado 2, de la Directiva 2004/23/CE.
- n) En el caso de medicamentos de terapia avanzada de uso autólogo, el identificador único del paciente y la mención «Solo para uso autólogo».



ANEXO IV

Prospecto a que se refiere el artículo 13

- a) Para la identificación del medicamento de terapia avanzada:
- i) nombre del medicamento y, si procede, indicación de si está destinado a lactantes, niños o adultos. Se incluirá la denominación común,
 - ii) la categoría farmacoterapéutica o el tipo de actividad en términos fácilmente comprensibles para el usuario,
 - iii) si contiene células o tejidos, se ofrecerá una descripción detallada de los mismos y de su origen específico, incluidas las especies animales en caso de origen no humano,
 - iv) si el producto contiene productos sanitarios o productos sanitarios implantables activos, se ofrecerá una descripción de estos y de su origen específico.
- b) Indicaciones terapéuticas.
- c) Relación de indicaciones necesarias antes de tomar o utilizar el medicamento:
- i) contraindicaciones,
 - ii) precauciones de empleo adecuadas,
 - iii) interacciones medicamentosas y otras interacciones (por ejemplo: alcohol, tabaco, alimentos) que puedan afectar a la acción del medicamento,
 - iv) advertencias especiales,
 - v) en su caso, posibles efectos del tratamiento sobre la capacidad para conducir un vehículo o manipular determinadas máquinas,
 - vi) excipientes cuyo conocimiento sea importante para una utilización eficaz y sin riesgos del medicamento y que estén incluidos en las indicaciones detalladas publicadas con arreglo al artículo 65 de la Directiva 2001/83/CE.
- En la lista se tendrá en cuenta la situación particular de ciertas categorías de usuarios (niños, mujeres embarazadas o durante la lactancia, ancianos, personas con determinadas enfermedades).
- d) Las instrucciones necesarias y habituales para una buena utilización, en particular:
- i) la posología,
 - ii) el método de utilización, aplicación, administración o implantación y, en caso necesario, vía de administración,
y, en su caso, según la naturaleza del producto:
 - iii) frecuencia de administración, precisando, si fuera necesario, el momento en que deba o pueda administrarse el medicamento,
 - iv) duración del tratamiento, cuando tenga que ser limitada,
 - v) medidas que deban tomarse en caso de sobredosis (por ejemplo, síntomas, tratamiento de urgencia),
 - vi) información sobre cómo proceder si han dejado de tomarse una o más dosis,
 - vii) una recomendación específica de que se consulte al médico o al farmacéutico, según el caso, para cualquier aclaración con respecto a la utilización del producto.
- e) Una descripción de reacciones adversas que puedan observarse durante el uso normal del medicamento y, en su caso, las medidas que deban adoptarse, indicando que el usuario será invitado expresamente a comunicar a su médico o a su farmacéutico cualquier reacción adversa que no estuviera descrita en el prospecto.
- f) Referencia a la fecha de caducidad que figure en la etiqueta, con:
- i) una advertencia para no sobrepasar esta fecha,
 - ii) si procede, las precauciones especiales de conservación,

▼B

- iii) en su caso, una advertencia con respecto a ciertos signos visibles de deterioro,
 - iv) la composición cuantitativa y cualitativa *in extenso*,
 - v) el nombre y la dirección del titular de la autorización de comercialización y, en su caso, el nombre de sus representantes designados en los Estados miembros,
 - vi) el nombre y la dirección del fabricante.
- g) La fecha de la última revisión del prospecto.