



EUROPEAN COMMISSION
ENTERPRISE DIRECTORATE-GENERAL

Single market : management & legislation for consumer goods
Pharmaceuticals : regulatory framework and market authorisations

Bruselas,
F2/BLD (2003)

Revision 1

VOLUMEN 4
Normas de Correcta Fabricación

ANEXO 13
Fabricación de Medicamentos en
Investigación

Julio 2003

INDICE

<i>Introducción</i> _____	4
<i>GLOSARIO</i> _____	5
Enmascaramiento _____	5
Ensayo clínico _____	5
Producto de comparación _____	6
Medicamento en investigación _____	6
Acondicionamiento primario de medicamentos en investigación _____	6
Fabricante/importador del medicamento en investigación _____	6
Pedido _____	6
Acondicionamiento secundario de medicamento en investigación _____	6
Expediente de especificaciones del producto _____	6
Aleatorización _____	7
Código de aleatorización _____	7
Envío/Expedición _____	7
Promotor _____	7
<i>GESTION DE LA CALIDAD</i> _____	7
<i>PERSONAL</i> _____	7
<i>LOCALES Y EQUIPO</i> _____	7
<i>DOCUMENTACION</i> _____	8
Especificaciones e instrucciones _____	8
Pedido _____	8
Expediente de Especificaciones del Producto _____	8
Fórmula Patrón y Protocolo de Fabricación _____	9
Instrucciones de Acondicionamiento _____	9
Registros de fabricación, control y acondicionamiento de lotes _____	9
<i>PRODUCCION</i> _____	9
Materiales de Acondicionamiento _____	10
Operaciones de fabricación _____	10
Principios aplicables al producto de comparación _____	10
Operaciones de enmascaramiento _____	11
Código de aleatorización _____	11
Acondicionamiento _____	11
Etiquetado _____	11
<i>CONTROL DE CALIDAD</i> _____	14
<i>LIBERACION DE LOTES</i> _____	14

ENVIO	16
RECLAMACIONES	16
RETIRADAS Y DEVOLUCIONES	17
Retiradas	17
Devoluciones	17
DESTRUCCION	17
TABLA 1: RESUMEN DE LA INFORMACIÓN DEL ETIQUETADO (§ 26 a 38)	18
TABLA 2. LIBERACIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS	19

Introducción

Los medicamentos en investigación se deben elaborar de acuerdo con los principios y directrices detalladas en la Guía de Normas de Correcta Fabricación (NCF) de medicamentos (Normas sobre medicamentos de la Unión Europea, volumen IV). Cuando sea relevante y apropiado a la fase de desarrollo del producto se deben tener en cuenta otras directrices publicadas por la Comisión Europea. Los procedimientos necesitan ser flexibles para adecuarse a los cambios a medida que avanza el conocimiento del proceso y deben ser apropiados a cada fase de desarrollo del producto. En los ensayos clínicos puede existir un riesgo añadido para los sujetos participantes comparado con pacientes tratados con productos comercializados. La aplicación de las NCF a la fabricación de medicamentos en investigación tiene la finalidad de asegurar que los sujetos del ensayo no sean expuestos a un riesgo y que los resultados de los ensayos clínicos no se vean afectados por una seguridad, calidad o eficacia insuficientes derivadas de una fabricación no satisfactoria. Igualmente, tiene la finalidad de garantizar que exista consistencia entre lotes del mismo medicamento en investigación utilizado en el mismo o en diferentes ensayos clínicos y que los cambios durante el desarrollo de un medicamento en investigación estén suficientemente documentados y justificados.

La producción de medicamentos en investigación presenta una mayor complejidad que la de los productos comercializados debido a la falta de procedimientos sistemáticos, a la variedad de diseños de ensayos clínicos y de acondicionamientos y con frecuencia, a la necesidad de aleatorización y enmascaramiento, así como al mayor riesgo de contaminación cruzada y de confusión de productos. Además, la información sobre la actividad y toxicidad del producto en esa fase de desarrollo, puede ser incompleta, puede no disponerse de la completa validación del proceso o utilizarse productos comercializados que han sido re-acondicionados o de alguna forma modificados.

Estos retos requieren personal con pleno conocimiento y formación en la aplicación de las NCF a los medicamentos en investigación. Así mismo, es necesaria la cooperación con los promotores del ensayo, en quien recae finalmente la responsabilidad de todos los aspectos del ensayo clínico, incluida la calidad de los medicamentos en investigación.

La mayor complejidad de las operaciones de fabricación exige un sistema muy eficaz de Garantía de la Calidad.

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

Nota

Los sujetos participantes en un ensayo pueden recibir otros productos diferentes al del ensayo, placebo o comparador. Estos productos pueden utilizarse como tratamiento de soporte o rescate para prevenir, diagnosticar o tratar y/o ser necesarios para asegurar al sujeto una adecuada atención médica. También pueden utilizarse, según el protocolo, para inducir una respuesta fisiológica. Estos productos no se hallan dentro de la definición de medicamentos en investigación y pueden ser proporcionados por el promotor o el investigador. El promotor debe garantizar que figuran en la notificación/solicitud de autorización para realizar el ensayo y que son de la calidad apropiada para los fines del ensayo teniendo en cuenta el origen de los materiales, si tienen o no autorización de comercialización y si han sido re-acondicionados. Se recomienda que una Persona Cualificada asuma esta tarea.

GLOSARIO

Enmascaramiento

Procedimiento por el que una o más partes de un ensayo clínico no conocen la asignación del tratamiento. El enmascaramiento simple suele referirse a que los sujetos no conocen el tratamiento, y el enmascaramiento doble suele referirse a que los sujetos, investigadores, monitores y, en algunos casos, los analizadores de los datos no conocen la asignación del tratamiento. En relación con el medicamento en investigación el enmascaramiento significará la deliberada ocultación de la identidad del producto de acuerdo con las instrucciones del promotor. Desenmascaramiento significará el desvelamiento de la identidad de los productos enmascarados.

Ensayo clínico

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

Producto de comparación

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

Medicamento en investigación

Forma farmacéutica de una sustancia activa o placebo que se investiga o se utiliza como referencia en un ensayo clínico, incluidos los productos con autorización de comercialización cuando se utilicen o combinen (en la formulación o en el envase) de forma diferente a la autorizada, o cuando se utilicen para tratar una indicación no autorizada, o para obtener más información sobre un uso autorizado.

Acondicionamiento primario de medicamentos en investigación

El recipiente u otra forma de envase en contacto directo con el medicamento en investigación.

Investigador

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

Fabricante/importador del medicamento en investigación

Titular de una autorización de fabricación/importación con arreglo al Artículo 13.1 de la Directiva 2001/20/CE

Pedido

Instrucciones para elaborar, acondicionar y/o enviar un determinado número de unidades del medicamento en investigación.

Acondicionamiento secundario de medicamento en investigación

El contenedor donde se coloca el acondicionamiento primario (envase inmediato).

Expediente de especificaciones del producto

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

Aleatorización

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

Código de aleatorización

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

Envío/Expedición

Operación de acondicionamiento para la expedición y envío de los medicamentos pedidos para ensayos clínicos.

Promotor

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

GESTION DE LA CALIDAD

1. El Sistema de Garantía de Calidad que ha sido diseñado, establecido y verificado por el fabricante o importador, debe estar documentado en procedimientos escritos y disponibles para el promotor, teniendo en cuenta los principios de las NCF y las directrices aplicadas a los medicamentos en investigación.
2. Las especificaciones del producto y las instrucciones de fabricación pueden variar durante el desarrollo, pero debe mantenerse un total control y trazabilidad de los cambios.

PERSONAL

3. Todo el personal implicado en la manipulación/uso/fabricación los medicamentos en investigación debe estar convenientemente formado en los requisitos específicos para estos tipos de productos.
4. La Persona Cualificada es la responsable de asegurar que los sistemas adoptados cumplan los requisitos de este Anexo. Por tanto, debe tener un amplio conocimiento de los procesos de desarrollo farmacéutico y de ensayos clínicos.
En relación con el certificado de liberación de medicamentos en investigación, en los puntos del 38 al 41 se recogen instrucciones para la Persona Cualificada.

LOCALES Y EQUIPO

5. La toxicidad, la actividad y el potencial sensibilizante de los medicamentos en investigación pueden no conocerse plenamente, lo que incrementa la necesidad de

minimizar todos los riesgos de contaminación cruzada. La naturaleza de esos riesgos debe contemplarse en el diseño del equipo y locales, inspección/métodos de ensayo y límites aceptados después de la limpieza. Deben tomarse medidas adicionales en el caso de fabricación por campañas. Así mismo debe tenerse en cuenta la solubilidad del producto al elegir el agente de limpieza.

DOCUMENTACION

Especificaciones e instrucciones

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

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

Pedido

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

Expediente de Especificaciones del Producto

9. El expediente de especificaciones del producto (ver glosario) debe actualizarse de forma continuada según avance el desarrollo del producto e indicar convenientemente la relación de cada versión con respecto a las anteriores asegurando la trazabilidad. Debe incluir o referirse a los siguientes documentos:

*Especificaciones y métodos analíticos para los materiales de partida, materiales de acondicionamiento, productos intermedios y a granel y productos terminados.

*Protocolos de fabricación.

*Controles en proceso y métodos de ensayo.

*Copia de la etiqueta aprobada.

*Protocolos relacionados con el ensayo clínico y los códigos de aleatorización, en su caso.

*Acuerdos técnicos relacionados con los contratantes, en su caso.

*Datos de estabilidad.

*Almacenamiento y condiciones de envío.

El listado anteriormente citado es flexible, por tanto, los elementos variarán dependiendo del producto y de su estado de desarrollo. La información debe ser la base para evaluar la idoneidad para certificar y liberar un lote determinado por la Persona Cualificada y, por tanto, ésta debe tener acceso a dicha información.

Cuando diferentes etapas de fabricación se lleven a cabo en distintas localizaciones bajo la responsabilidad de diferentes Personas Cualificadas se acepta, en expedientes separados, la información relacionada con las actividades de las respectivas localizaciones.

Fórmula Patrón y Protocolo de Fabricación

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

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

Instrucciones de Acondicionamiento

12. El acondicionamiento de los medicamentos en investigación normalmente se hace por separado para cada paciente del ensayo clínico. En las instrucciones de acondicionamiento se debe especificar el número de unidades a acondicionar antes del inicio de las operaciones de acondicionamiento, teniendo en cuenta también el número de unidades necesarias para realizar el control de calidad y el número de muestras que deben conservarse. Además, debe comprobarse si es correcta la cantidad solicitada de cada producto en cada fase del proceso. Para asegurar la correcta cantidad requerida de cada producto en cada fase del proceso de acondicionamiento, se deben llevar a cabo las conciliaciones que sean necesarias.

Registros de fabricación, control y acondicionamiento de lotes

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

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

PRODUCCION

Materiales de Acondicionamiento

15. Las especificaciones y las pruebas de control de calidad deben incluir, medidas para evitar un desenmascarado accidental debido a cambios en la presentación entre diferentes lotes de los materiales de acondicionamiento.

Operaciones de fabricación

16. Durante la fase de desarrollo se deben identificar los parámetros críticos y los controles durante el proceso que ante todo ayudarían a controlar el mismo. Pueden deducirse parámetros de producción y controles provisionales durante el proceso en base a la experiencia anterior incluyendo la obtenida en un desarrollo inicial. Es preciso, que esta situación sea examinada cuidadosamente por personal clave para formular las instrucciones necesarias y adaptarlas continuamente a la experiencia obtenida en la producción. Los parámetros identificados y controlados se deben justificar en base a los conocimientos disponibles.

17. En la fabricación de medicamentos en investigación los procesos de fabricación pueden no estar validados en la medida necesaria para una producción sistemática pero, los locales y equipos sí han de estar validados.

Para productos estériles, la validación de los procesos de esterilización seguirá la misma norma que para los productos de comercialización autorizada.

Asimismo, cuando corresponda, para garantizar la seguridad de los productos biotecnológicos, se debe demostrar la inactivación o eliminación de virus u otras impurezas de origen biológico siguiendo los principios y técnicas definidos en la presente guía y referidos a esta materia.

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

Principios aplicables al producto de comparación

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

20. Dado que la fecha de caducidad indicada para el medicamento puede no ser aplicable a dicho medicamento, si fuera reacondicionado en un envase diferente que no ofrezca la misma protección que en el acondicionamiento original o no sea compatible con el medicamento, corresponde al promotor determinar una fecha adecuada de uso, teniendo en cuenta la naturaleza del producto, las condiciones de conservación a las que puede estar sometido y las características del envase. Esta fecha debe justificarse y

nunca ser posterior a la fecha de caducidad del acondicionamiento original. La fecha de caducidad y la duración del ensayo clínico deben ser compatibles.

Operaciones de enmascaramiento

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

Código de aleatorización

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

Acondicionamiento

23. Durante el acondicionamiento de medicamentos en investigación puede ser necesario manipular diferentes productos en la misma línea de acondicionamiento y a la vez. El riesgo de confundir los productos, debe minimizarse mediante procedimientos adecuados y/o equipo especializado, así como por personal con formación apropiada.

24. Es probable que el acondicionamiento y el etiquetado de los medicamentos en investigación sean más complejos y den lugar a más errores (que también serán más difíciles de detectar) que los productos comercializados, particularmente cuando se utilizan productos “enmascarados” con apariencia similar. Por tanto, para evitar errores en el etiquetado deben intensificarse los procedimientos de supervisión, como la correspondencia de etiquetas, la separación entre líneas de trabajo, etc., así como el control durante el proceso realizado por personal adecuadamente formado.

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

Etiquetado

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

- a) nombre, dirección y teléfono del promotor, de la organización de investigación por contrato o del investigador (del principal contacto para

- informar sobre el producto, el ensayo clínico y forma de actuación ante un desenmascaramiento de urgencia);
- b) forma farmacéutica, vía de administración, concentración por unidad de dosificación, y en el caso de ensayos abiertos, nombre o identificación del medicamento y concentración o potencia;
 - c) número de lote y /o código para identificar el contenido y la operación de acondicionamiento;
 - d) código de referencia del ensayo que permita identificar al ensayo, el centro de ensayo, investigador y promotor, si no figura en otro lugar;
 - e) número de identificación del sujeto del ensayo/número de tratamiento y cuando proceda, número de la visita;
 - f) nombre del investigador (si no se incluye en el apartado(a) o (d));
 - g) instrucciones para el uso (puede hacerse referencia al prospecto u otro documento informativo dirigido al sujeto del ensayo o a la persona que administre el producto);
 - h) “Exclusivamente para ensayo clínico” o redactado similar;
 - i) condiciones de conservación;
 - j) período de validez (fecha de uso, fecha de caducidad o fecha de nueva comprobación, según corresponda) en formato mes/año y de forma que se evite toda ambigüedad;
 - k) “Manténgase fuera del alcance de los niños”, excepto cuando el producto vaya a utilizarse sólo en hospital;
27. La dirección y teléfono del contacto principal para informar sobre el producto, el ensayo clínico y el desenmascarado por emergencia no es necesario que se indique en la etiqueta, siempre y cuando al sujeto se le haya dado un prospecto o tarjeta con esos datos y se le haya informado convenientemente de la necesidad de llevarlo siempre consigo, durante el tiempo que dure su participación en el ensayo clínico.
28. Las instrucciones deben figurar en la lengua oficial del Estado. La información contenida en el punto 26, debe aparecer en el acondicionamiento primario y secundario (excepto para el acondicionamiento primario en los casos descritos en los puntos 29 y 30). La información contenida en la etiqueta del acondicionamiento primario y secundario se resume en la tabla 1. Además, se puede incluir la información en otras lenguas.
29. Cuando el medicamento se proporcione al sujeto del ensayo ó a la persona que administre la medicación en un envase primario junto con un envase externo (secundario) al que debe permanecer unido, el envase externo contendrá la información incluida en el punto 26. La etiqueta del envase primario (por ejemplo de tipo “blister”) debe incluir la siguiente información:
- a) nombre del promotor, de la organización de investigación por contrato o del investigador;
 - b) forma farmacéutica, vía de administración (puede excluirse en formas farmacéuticas sólidas orales), concentración por unidad de dosificación y en el caso de ensayos abiertos, nombre o identificación del producto y concentración o potencia;

- c) número de lote y/o código para identificar el contenido y la operación de acondicionamiento;
 - d) código de referencia del ensayo que permita identificar el ensayo, centro, investigador y promotor, si no figura en otra parte;
 - e) número de identificación del sujeto del ensayo /número de tratamiento y, cuando proceda, número de visita.
30. Cuando el acondicionamiento primario sea en forma de blister o en pequeñas unidades de acondicionamiento, como ampollas, donde no pueden figurar los datos mencionados en el punto 26, éstos figurarán en una etiqueta colocada sobre el envase externo (secundario). La siguiente información deberá figurar en el envase primario:
- a) nombre del promotor, de la organización de investigación por contrato o del investigador;
 - b) vía de administración (puede excluirse en formas farmacéuticas sólidas orales), y en el caso de ensayos abiertos, nombre o identificación del producto y concentración o potencia;
 - c) número de lote y/o código para identificar el contenido y la operación de acondicionamiento;
 - d) código de referencia del ensayo que permita identificar al ensayo, centro, investigador, y promotor si no figura en otro lugar;
 - e) número de identificación del sujeto del ensayo/número de tratamiento y si procede número de visita;
31. Pueden incluirse símbolos o pictogramas para aclarar ciertos datos antes citados. Cuando proceda, puede figurar información adicional, como advertencias e instrucciones de manipulación.
32. Para aquellos ensayos clínicos recogidos en el artículo 14 de la directiva 2001/20/EC, la siguiente información debe ser añadida al envase original, pero sin ocultar la información original:
- i) nombre del promotor, de la organización de investigación por contrato o del investigador;
 - ii) código de referencia del ensayo que permita identificar al centro del ensayo, investigador, y sujeto del ensayo.
33. En caso de ampliación de la fecha de uso, se fijará una etiqueta adicional al medicamento en investigación con la nueva fecha de uso y el número de lote. Se podrá ocultar la fecha de uso anterior pero, por razones de control de calidad, no el número de lote original. Esta operación debe ser realizada en un lugar de fabricación autorizado y apropiado. Sin embargo, cuando esté justificado, puede ser realizado en el centro de investigación, por o bajo la supervisión del farmacéutico del ensayo clínico u otro profesional sanitario, de acuerdo con la legislación vigente. Si esto no fuera posible, podrá hacerla el/los monitor/es del ensayo clínico que deberán haber sido convenientemente entrenados para ello. Se deberá realizar de acuerdo con las NCF, según procedimientos normalizados de trabajo específicos y, en su caso, por contrato. La operación debe ser comprobada por una segunda persona. Este

etiquetado adicional debe quedar reflejado en la documentación del ensayo y en los registros de los lotes.

CONTROL DE CALIDAD

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

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

36. Deben conservarse muestras de cada lote de los medicamentos en investigación, incluyendo a los productos enmascarados, durante el periodo especificado en la Directiva 2003/94/CE.

37. Deben conservarse muestras de retención, de cada una de las fases de acondicionamiento/periodo del ensayo, hasta que se realice el informe del ensayo clínico, para poder identificar el producto en cada una de las fases, en el caso de la aparición de acontecimientos y como parte de una investigación en el caso de que los resultados del ensayo clínico sean inconsistentes.

LIBERACION DE LOTES

38. La liberación de los medicamentos en investigación (ver punto 43) no debe realizarse hasta que la Persona Cualificada haya certificado que cumplen los requisitos del artículo 13.3 de la Directiva 2001/20/CE (ver punto 39). La Persona Cualificada deberá garantizar el cumplimiento de lo establecido en el punto 40.

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

- a) i) Producto fabricado en la UE pero no sujeto a una autorización de comercialización en la UE (las responsabilidades se recogen en el artículo 13.3(a) de la Directiva 2001/20/CE).
- b) i.i) producto liberado en la UE, de acuerdo con el artículo 80(b) de la Directiva 2001/83/CE y sujeto a una autorización de comercialización, independientemente del lugar de fabricación. Las responsabilidades serán las mismas que las descritas anteriormente, sin embargo el certificado de liberación de lotes puede estar limitado a garantizar que los productos están conformes con la autorización y con el objetivo del ciego, envase y etiquetado específico del ensayo clínico. Las especificaciones del expediente tendrán en cuenta lo establecido en el punto 9.
- c) Producto importado de un 3er país. Las responsabilidades se recogen en el artículo 13.3 (b) de la Directiva 2001/20/CEE. Cuando el medicamento en investigación sea importado desde un 3er país y esté sujeto a procedimientos pactados entre la Comunidad y ese país, tales como un Acuerdo de Reconocimiento Mutuo (MRA), se tendrá en cuenta lo establecido en dicho

acuerdo y lo específico para el producto en cuestión. En ausencia de un MRA, la Persona Cualificada debe determinar si tales normas son equivalentes a las NCF de la UE, mediante el conocimiento del sistemas de calidad del fabricante. Este conocimiento se adquiere normalmente, mediante auditorias del sistemas de calidad del fabricante. En todos los casos, la Persona Cualificada debe certificar el producto en base a la documentación facilitada por el fabricante del tercer país (ver punto 40).

- d) En el caso de productos comparadores importados, si no es posible conseguir la adecuada garantía para certificar que cada lote ha sido fabricado siguiendo normas equivalentes a las NCF, la responsabilidad de la Persona Cualificada queda recogida en el artículo 13.3 (c) de al Directiva 2001/20/CEE.

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

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

La conveniencia de los elementos anteriores puede modificarse en función del país de origen del producto, del fabricante, y del estado de comercialización del producto (con o sin una autorización de comercialización, en la UE o en un tercer país) y su fase de desarrollo.

El promotor debe garantizar que los elementos tenidos en cuenta por la persona cualificada que certifica el lote, sean consistentes con la información notificada de acuerdo con el Artículo 9(2) de la Directiva 2001/20/CEE. Ver el punto 44.

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

42. Donde la legislación local permita que el envasado y etiquetado sea realizado en el centro del investigador por o bajo la supervisión del farmacéutico del ensayo clínico, u otro profesional sanitario que permita la legislación, no es necesario que la Persona Cualificada certifique dichas actividades. Sin embargo, el promotor es el responsable de garantizar que la actividad está documentada y se realiza de acuerdo con las NCF y debe solicitar consejo a la Persona Cualificada con respecto a esto.

ENVIO

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

44. El medicamento en investigación deberá permanecer bajo el control del Promotor hasta la finalización del proceso de liberación en dos pasos: certificación por la Persona Cualificada y liberación una vez cumplidos todos los requisitos del artículo 9 (Inicio de un ensayo clínico) de la Directiva 2001/20/CE. El promotor debe garantizar que éstos son consistentes con los datos realmente considerados por la Persona Cualificada. Ambos pasos de la liberación deben ser registrados y conservados en los archivos principales del ensayo y mantenidos por el promotor o en su nombre.

45. Se tomarán las medidas necesarias para facilitar los códigos a la persona responsable apropiada antes de que el medicamento en investigación sea enviado al centro del investigador.

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

47. El envío de medicamentos en investigación de un centro de ensayo a otro será excepcional y será realizado siguiendo procedimientos normalizados de trabajo. La historia del producto mientras está fuera del control del fabricante, será revisada por la Persona cualificada que valorará la conveniencia de transferirlo. Esta valoración será realizada utilizando para ello, por ejemplo, los informes de monitorización del ensayo y el registro de las condiciones de almacenamiento en el centro original del ensayo. Si fuera necesario re-etiquetar el producto, éste será devuelto al fabricante, o a otra entidad autorizada por éste, y el proceso será certificado por la Persona Cualificada. Se conservará el registro de estos procedimientos para garantizar la completa trazabilidad del producto.

RECLAMACIONES

48. Deberán estudiarse las conclusiones de toda investigación realizada con respecto a una reclamación, que pudiera surgir de la calidad del producto. Esta responsabilidad corresponde conjuntamente al fabricante o importador, al promotor (si es diferente) y a la Persona Cualificada y responsables del ensayo clínico correspondiente, a fin de

evaluar cualquier efecto potencial sobre el ensayo, el desarrollo del producto y los sujetos del ensayo.

RETIRADAS Y DEVOLUCIONES

Retiradas

49. El promotor junto con el fabricante o importador, si es diferente, deben disponer de procedimientos que permitan recuperar los medicamentos en investigación y documentar esta recuperación. El investigador y el monitor deben tener presente sus obligaciones en el procedimiento de retirada.

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

Devoluciones

51. Los medicamentos en investigación deben devolverse en condiciones aceptadas y definidas por el promotor, especificadas en procedimientos escritos y aprobadas por el personal autorizado.

52. Los medicamentos en investigación devueltos deben identificarse claramente y conservarse en una zona específica, adecuadamente controlada. Deben llevarse registros con la relación de los medicamentos devueltos.

DESTRUCCION

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

54. Para cada centro y periodo de ensayo, el promotor o en quién delegue el promotor, debe llevar un registro y verificar que se correspondan las cantidades de producto entregadas, utilizadas y recuperadas. Sólo se destruirán los medicamentos en investigación no utilizados en un determinado centro y periodo cuando se haya investigado, estudiado, explicado convenientemente y aceptado cualquier objeción. Se debe llevar un registro de las operaciones de destrucción, de tal manera que puedan justificarse. El registro quedará en poder del promotor.

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

TABLA 1: RESUMEN DE LA INFORMACIÓN DEL ETIQUETADO (§ 26 a 38)

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

CASO GENERAL

Tanto para el acondicionamiento externo como interno (§ 26).

Información de la letra a¹, a la letra K

ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

Quando el envase primario y el envase externo deben permanecer juntos (§ 29)⁵.

a² b³ c d e

ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

Blister o pequeñas unidades de envasado (§30)⁵.

a² b^{3,4} c d e

TABLA 2. LIBERACIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS

FACTORES A TENER EN CUENTA (3)						PRODUCTOS DISPONIBLES EN LA UE		PRODUCTOS IMPORTADOS DESDE TERCEROS PAISES		
						Productos fabricados en la UE pero sin autorización de comerc. (AC).	Productos autorizados y disponibles en el mercado de la UE	Productos sin ninguna AC en la UE	Productos con AC en UE	Comparador cuando no puede certificarse que cada lote se ha fabricado en condiciones al menos equivalentes a las de la Directiva 2003/ 94/CE
ANTES DE LA REALIZACIÓN DEL ENSAYO CLÍNICO										
a) Condiciones de envío y almacenamiento						Sí				
b) Todos los factores relevantes (1) que demuestren que cada lote ha sido fabricado y liberado de acuerdo con: - Directiva 2003/ 94/CE, o - NCF al menos equivalentes a las de la Directiva 2003/ 94/CE						Sí		(2) Sí		
c) Documentación que demuestre que cada lote ha sido liberado de acuerdo con los requisitos de las NCF europeas (ver artículo 51 de la Directiva 2001/83), o documentación que garantice que el producto está disponible en el mercado europeo y ha sido fabricado de acuerdo con el artículo 80(b) de la Directiva 2001/83/CEE.							Sí			
d) Documentación que demuestre que el producto está disponible en el mercado del país y que cumple la normativa nacional referente a la autorización de comercialización y liberación para uso local.										Sí
e) Resultados de todos los análisis, pruebas y controles realizados para evaluar que la calidad del lote importado está de acuerdo con: - Los requisitos de la AC (ver artículo 51 b de la Directiva 2001/83/CE), o - El expediente de especificaciones del producto, la solicitud de autorización del EC, art. 9.2 presentado a las autoridades. - Cuando estos análisis y pruebas no se han realizado en la UE, la CP deberá justificar y certificar que se han llevado a cabo de acuerdo con unas NCF al menos equivalentes a las recogidas en la Directiva 2003/ 94/CE.								- Sí Sí	Sí - Sí	- Sí Sí
DESPUÉS DE LA REALIZACIÓN DEL ENSAYO CLÍNICO										
f) Además de la evaluación previa a la realización del EC se seguirán todos los factores relevantes mencionados anteriormente (1) que demuestren que cada lote ha sido fabricado siguiendo los objetivos de enmascaramiento, acondicionamiento específico del ensayo, etiquetado y control de acuerdo con: - La Directiva 2003/94/ CE - Exigencias de NCF al menos equivalentes a las establecidas en la Directiva 2003/94/CE.						Sí -		(2) Sí		

(1) Estos factores se resumen en el apartado 40

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

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

¹La dirección y teléfono del contacto principal para informar sobre el producto, el ensayo clínico o de cómo actuar ante una emergencia en caso de no enmascaramiento, puede no aparecer en la etiqueta cuando esta información ya ha sido proporcionada en la hoja de información al sujeto del ensayo o en otro documento siempre que el sujeto haya sido convenientemente informado de la necesidad de llevarlo siempre consigo durante el tiempo que dure su participación en el ensayo clínico (§ 27).

² La dirección y teléfono del contacto principal para informar sobre el producto, el ensayo clínico o de cómo actuar ante una emergencia no es necesario que se incluya.

³ La vía de administración no es necesario incluirla en el caso de formas sólidas orales.

⁴ No es necesario incluir la forma farmacéutica y la cantidad por unidad de dosificación.

⁵ Cuando el acondicionamiento externo lleva la información correspondiente al apartado 26.