

I

(Actos cuya publicación es una condición para su aplicabilidad)

REGLAMENTO (CE) Nº 1084/2003 DE LA COMISIÓN**de 3 de junio de 2003**

relativo al examen de las modificaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización de medicamentos para uso humano y medicamentos veterinarios concedidas por la autoridad competente de un Estado miembro

(Texto pertinente a efectos del EEE)

LA COMISIÓN DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS,

Visto el Tratado constitutivo de la Comunidad Europea,

Vista 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 ⁽¹⁾ y, en particular, el apartado 1 de su artículo 35,

Vista la Directiva 2001/82/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos veterinarios ⁽²⁾ y, en particular, el apartado 1 de su artículo 39,

Considerando lo siguiente:

- (1) Habida cuenta de la experiencia obtenida en la aplicación del Reglamento (CE) nº 541/95 de la Comisión, de 10 de marzo de 1995, relativo al examen de las modificaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización concedidas por la autoridad competente de un Estado miembro ⁽³⁾, modificado por el Reglamento (CE) nº 1146/98 ⁽⁴⁾, es apropiado simplificar el procedimiento para modificar los términos de una autorización de comercialización.
- (2) Por tanto, conviene adaptar determinados procedimientos establecidos en el Reglamento (CE) nº 541/95, sin alterar por ello los principios generales en los que se basan dichos procedimientos.
- (3) A raíz de la adopción de las Directivas 2001/82/CE y 2001/83/CE, que codificaron la legislación comunitaria relativa, respectivamente, a los medicamentos veterinarios y a los medicamentos para uso humano, es necesario actualizar las referencias a lo dispuesto en dichos actos jurídicos.

- (4) El presente Reglamento debe seguir siendo aplicable al examen de las solicitudes de modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización concedidas en virtud de la Directiva 87/22/CEE del Consejo ⁽⁵⁾, derogada por la Directiva 93/41/CEE ⁽⁶⁾.
- (5) Es apropiado establecer un procedimiento de notificación simplificado y rápido, que permita introducir determinadas modificaciones de importancia menor que no afectan a la calidad, la seguridad o la eficacia del producto, sin necesidad de una evaluación previa por parte del Estado miembro de referencia. Sin embargo, para otros tipos de modificaciones de importancia menor, es necesario mantener la evaluación de la documentación presentada por parte del Estado miembro de referencia.
- (6) En los casos para los cuales se mantiene el procedimiento de evaluación, conviene que el Estado miembro de referencia evalúe el expediente en nombre de todos los Estados miembros afectados para evitar la duplicación de tareas.
- (7) Conviene clasificar los diferentes tipos de modificaciones de importancia menor en función de las condiciones que deben cumplirse para determinar el procedimiento que es preciso seguir. En particular, es necesario definir con precisión los tipos de modificaciones de importancia menor para las cuales no se precisa evaluación previa.
- (8) Es necesario aclarar la definición de «extensión» de una autorización de comercialización, pero debe mantenerse la posibilidad de presentar por separado una solicitud completa de autorización de comercialización de un medicamento que ya ha sido autorizado, aunque con un nombre y un resumen de características del producto diferentes.

⁽¹⁾ DO L 311 de 28.11.2001, p. 67.

⁽²⁾ DO L 311 de 28.11.2001, p. 1.

⁽³⁾ DO L 55 de 11.3.1995, p. 7.

⁽⁴⁾ DO L 159 de 3.6.1998, p. 31.

⁽⁵⁾ DO L 15 de 17.1.1987, p. 38.

⁽⁶⁾ DO L 214 de 24.8.1993, p. 40.

(9) Conviene permitir a las autoridades nacionales de los Estados miembros de referencia reducir el período de evaluación en casos urgentes o ampliarlo en caso de una modificación de importancia mayor que implique cambios importantes.

(10) Es preciso clarificar el calendario del procedimiento que es preciso seguir si la autoridad competente impone restricciones de seguridad urgentes.

(11) Es necesaria una mayor claridad en lo relativo a la revisión del resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto. Sin embargo, los procedimientos previstos en el presente Reglamento no deben aplicarse a los cambios del etiquetado o del prospecto que no impliquen cambios del resumen de características del producto.

(12) Por motivos de claridad, es apropiado sustituir el Reglamento (CE) n° 541/95.

(13) Las medidas previstas en el presente Reglamento se ajustan al dictamen del Comité permanente de medicamentos de uso humano y del Comité permanente de medicamentos veterinarios.

HA ADOPTADO EL PRESENTE REGLAMENTO:

Artículo 1

Objeto

El presente Reglamento establece el procedimiento que deberá seguirse para examinar las notificaciones y las solicitudes de modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos pertenecientes al ámbito de aplicación de la Directiva 87/22/CEE, los medicamentos que se hayan acogido a los procedimientos de reconocimiento mutuo previstos en los artículos 17, 18 y 28 (apartado 4) de la Directiva 2001/83/CE o los artículos 21, 22 y 32 (apartado 4) de la Directiva 2001/82/CE y los medicamentos a los que se apliquen los procedimientos previstos en los artículos 32, 33 y 34 de la Directiva 2001/83/CE y 36, 37 y 38 de la Directiva 2001/82/CE.

Artículo 2

Ámbito de aplicación

El presente Reglamento no se aplicará a:

a) las extensiones de las autorizaciones de comercialización que reúnan las condiciones establecidas en el anexo II del presente Reglamento;

b) las transferencias de las autorizaciones de comercialización a un nuevo titular;

c) los cambios del límite máximo de residuos, tal como se define en la letra b) del apartado 1 del artículo 1 del Reglamento (CEE) n° 2377/90 del Consejo ⁽¹⁾.

Las extensiones mencionadas en la letra a) se examinarán con arreglo al procedimiento descrito en los artículos 17 de la Directiva 2001/83/CE y 21 de la Directiva 2001/82/CE.

Artículo 3

Definiciones

A los efectos del presente Reglamento, se aplicarán las definiciones siguientes:

1) Por «modificación de los términos de una autorización de comercialización» se entenderá:

a) en el caso de medicamentos para uso humano: una modificación del contenido de los documentos descritos en los artículos 8 a 12 de la Directiva 2001/83/CE;

b) en el caso de medicamentos veterinarios: una modificación del contenido de los documentos descritos en los artículos 12 a 15 de la Directiva 2001/82/CE.

2) Por «modificación de importancia menor» de tipo IA o IB se entenderá una modificación que figure en el anexo I y que cumpla las condiciones establecidas.

3) Por «modificación de importancia mayor» de tipo II se entenderá una modificación que no pueda considerarse una modificación de importancia menor o una extensión de una autorización de comercialización.

4) Por «Estado miembro de referencia» se entenderá el Estado miembro que, para un medicamento dado, haya originado el informe de evaluación sobre el que se basaron los procedimientos descritos en el artículo 1 o, en su caso, el Estado miembro escogido a estos efectos por el titular de la autorización con vistas a la aplicación del presente Reglamento.

5) Por «restricción de seguridad urgente» se entenderá un cambio provisional de la información sobre el producto motivado por la existencia de información nueva relacionada con la seguridad de la utilización del medicamento y relativa, en particular, a uno o más de los siguientes aspectos del resumen de características del producto: las indicaciones, la posología, las contraindicaciones, las advertencias, la especie diana del medicamento o el periodo de espera.

⁽¹⁾ DO L 224 de 18.8.1990, p. 1.

Artículo 4

Procedimiento de notificación para las modificaciones de importancia menor de tipo IA

1. Para las modificaciones de importancia menor de tipo IA, el titular de la autorización de comercialización (en lo sucesivo, el «titular») presentará simultáneamente una notificación a las autoridades nacionales competentes de los Estados miembros en los que esté autorizado el medicamento, acompañada de

- a) todos los documentos necesarios, incluidos los que resulten modificados por la modificación;
- b) una lista de los Estados miembros afectados y una indicación del Estado miembro de referencia para el medicamento considerado;
- c) las tasas pertinentes previstas en las reglamentaciones nacionales de los Estados miembros afectados.

2. Toda notificación se referirá exclusivamente a una única modificación de tipo IA. Si fuera necesario realizar varias modificaciones de tipo IA a los términos de una misma autorización de comercialización, se presentará una notificación distinta para cada modificación de tipo IA solicitada. Cada una de dichas notificaciones deberá hacer referencia a las demás notificaciones.

3. Sin perjuicio de lo dispuesto en el apartado 2, cuando una modificación de tipo IA de la autorización de comercialización entrañe modificaciones de tipo IA consecutivas, bastará presentar una única notificación para abarcar todas las modificaciones consecutivas. Dicha notificación única incluirá una descripción de la relación existente entre las modificaciones de tipo IA consecutivas.

4. Cuando una modificación entrañe la revisión consecuente del resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto, dicha revisión se considerará parte de la modificación.

5. Si la notificación cumple los requisitos establecidos en los apartados 1 a 4, la autoridad nacional competente del Estado miembro de referencia reconocerá la validez de la citada notificación dentro de los 14 días siguientes a la recepción de la misma e informará de ello a las demás autoridades nacionales competentes afectadas y al titular.

Todas las autoridades nacionales competentes afectadas actualizarán, si procede, la autorización de comercialización concedida con arreglo al artículo 6 de la Directiva 2001/83/CE o el artículo 5 de la Directiva 2001/82/CE.

Artículo 5

Procedimiento de notificación para las modificaciones de importancia menor de tipo IB

1. Para las modificaciones de importancia menor de tipo IB, el titular presentará simultáneamente la notificación a las autoridades nacionales competentes de los Estados miembros en los que esté autorizado el medicamento, acompañada de

- a) todos los documentos necesarios, incluidos los que resulten modificados por la modificación;
- b) una lista de los Estados miembros afectados y una indicación del Estado miembro de referencia para el medicamento considerado;
- c) las tasas pertinentes previstas en las reglamentaciones nacionales de los Estados miembros afectados.

2. Toda notificación se referirá exclusivamente a una única modificación de tipo IB. Si fuera necesario realizar varias modificaciones de tipo IB a los términos de una misma autorización de comercialización, se presentará una notificación distinta para cada modificación de tipo IB solicitada. Cada una de dichas notificaciones deberá hacer referencia a las demás notificaciones.

3. Sin perjuicio de lo dispuesto en el apartado 2, cuando una modificación de tipo IB de la autorización de comercialización entrañe modificaciones de tipo IA o tipo IB consecutivas, bastará presentar una única notificación de tipo IB para abarcar todas las modificaciones consecutivas. Dicha notificación única incluirá una descripción de la relación existente entre las modificaciones de tipo I consecutivas.

4. Cuando una modificación entrañe la revisión consecuente del resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto, dicha revisión se considerará parte de la modificación.

5. Si la notificación cumple los requisitos establecidos en los apartados 1 a 4, la autoridad nacional competente del Estado miembro de referencia acusará recibo de una notificación válida e iniciará el procedimiento descrito en los apartados 6 a 11.

6. Si la autoridad competente del Estado miembro de referencia no ha enviado al titular el dictamen al que se refiere el apartado 8 en un plazo de 30 días desde la fecha de acuse de recibo de una notificación válida, la modificación notificada se considerará aceptada por todas las autoridades competentes de los Estados miembros afectados.

La autoridad competente del Estado miembro de referencia informará a las autoridades competentes de los restantes Estados miembros afectados.

7. Todas las autoridades competentes afectadas actualizarán, si procede, la autorización de comercialización concedida con arreglo al artículo 6 de la Directiva 2001/83/CE o el artículo 5 de la Directiva 2001/82/CE.

8. Cuando la autoridad nacional competente del Estado miembro de referencia estime que no puede aceptar la notificación, deberá notificar tal extremo dentro del plazo previsto en el apartado 6 al titular que ha presentado la notificación, exponiendo la motivación en la que se fundamenta su dictamen.

9. En un plazo de 30 días desde la recepción del dictamen descrito en el apartado 8, el titular podrá modificar la notificación a fin de tener debidamente en cuenta los motivos alegados en el dictamen, en cuyo caso se aplicará a la notificación modificada lo dispuesto en los apartados 6 y 7.

10. Si el titular no modifica la notificación, ésta se considerará denegada. La autoridad competente del Estado miembro de referencia informará sin demora al titular y a las demás autoridades competentes afectadas.

11. Dentro de los 10 días siguientes a la información mencionada en el apartado 10, las autoridades competentes de los Estados miembros afectados o el titular podrán dirigirse a la Agencia solicitando la aplicación del apartado 2 del artículo 35 de la Directiva 2001/83/CE o del apartado 2 del artículo 39 de la Directiva 2001/82/CE.

Artículo 6

Procedimiento de aprobación para las modificaciones de importancia mayor de tipo II

1. Para las modificaciones de importancia mayor de tipo II, el titular presentará simultáneamente una solicitud a las autoridades nacionales competentes de los Estados miembros en los que esté autorizado el medicamento, acompañada de

- a) los datos y la documentación pertinentes a que se refieren los artículos 8 a 12 de la Directiva 2001/83/CE y 12 a 15 de la Directiva 2001/82/CE;
- b) los datos que respalden la modificación solicitada;
- c) todos los documentos que resulten modificados por la solicitud;
- d) un apéndice o una actualización de los informes/resúmenes periciales disponibles para tener en cuenta la modificación solicitada;
- e) una lista de los Estados miembros afectados por la solicitud de modificación de importancia mayor de tipo II y una indicación del Estado miembro de referencia para el medicamento considerado;
- f) las tasas pertinentes previstas en las reglamentaciones nacionales de los Estados miembros afectados.

2. Toda solicitud se referirá exclusivamente a una única modificación de tipo II. Si fuera necesario realizar varias modificaciones de tipo II a una misma autorización de comercialización, se presentará una solicitud distinta para cada modificación solicitada. Cada una de dichas solicitudes deberá hacer referencia a las demás solicitudes.

3. Sin perjuicio de lo dispuesto en el apartado 2, cuando una modificación de tipo II entrañe modificaciones consecutivas, bastará presentar una única solicitud para abarcar todas las modificaciones consecutivas. Dicha solicitud única incluirá una descripción de la relación existente entre dichas modificaciones consecutivas.

4. Cuando una modificación entrañe la revisión consecuente del resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto, dicha revisión se considerará parte de la modificación.

5. Si la solicitud cumple los requisitos establecidos en los apartados 1 a 4, las autoridades competentes de los Estados miembros afectados notificarán sin demora a las autoridades competentes de los Estados miembros de referencia la recepción de una solicitud válida.

6. La autoridad competente del Estado miembro de referencia informará a las autoridades competentes de los restantes Estados miembros afectados y al titular sobre la fecha de inicio del procedimiento descrito en los apartados 7 a 13.

7. En un plazo de 60 días a partir del inicio del procedimiento, la autoridad competente del Estado miembro de referencia elaborará un informe de evaluación y un proyecto de decisión y remitirá ambos a las demás autoridades competentes afectadas.

Dicho período podrá reducirse en caso de urgencia, especialmente en cuestiones de seguridad.

Dicho período podrá ampliarse a 90 días en caso de modificaciones que conlleven cambios o adiciones de indicaciones terapéuticas.

Dicho período se ampliará a 90 días en caso de modificaciones que conlleven cambios o adiciones de especies diana que no estén destinadas a la producción de alimentos.

8. Dentro de los plazos fijados en el apartado 7, la autoridad competente del Estado miembro de referencia podrá solicitar al titular que aporte información complementaria en un plazo fijado por dicha autoridad competente. El procedimiento quedará en suspenso hasta que se aporte la información complementaria. En este caso, los plazos fijados en el apartado 7 podrán prorrogarse durante un período que será fijado por la autoridad competente del Estado miembro de referencia.

La autoridad competente del Estado miembro de referencia informará a las demás autoridades competentes afectadas.

9. En un plazo de 30 días desde la recepción del proyecto de decisión y del informe de evaluación, las autoridades competentes de los restantes Estados miembros afectados deberán reconocer el proyecto de decisión e informar de tal extremo a la autoridad competente del Estado miembro de referencia.

La autoridad competente del Estado miembro de referencia cerrará el procedimiento e informará a de ello a las demás autoridades competentes afectadas y al titular.

10. Todas las autoridades competentes afectadas modificarán, si procede, la autorización de comercialización concedida con arreglo al artículo 6 de la Directiva 2001/83/CE o el artículo 5 de la Directiva 2001/82/CE conforme al proyecto de decisión mencionado en el apartado 9.

11. Las decisiones sobre modificaciones relativas a cuestiones de seguridad deberán aplicarse dentro de un plazo convenido entre la autoridad competente del Estado miembro de referencia y el titular, previa consulta a las autoridades competentes de los Estados miembros afectados.

12. En caso de que, dentro del plazo fijado en el apartado 9, no sea posible el reconocimiento mutuo por parte de una o más autoridades competentes del proyecto de decisión emanado de la autoridad competente del Estado miembro de referencia, se aplicará el procedimiento descrito en el apartado 2 del artículo 35 de la Directiva 2001/83/CE o en el apartado 2 del artículo 39 de la Directiva 2001/82/CE.

13. En un plazo de 10 días a partir de la finalización del procedimiento mencionado en el apartado 8, y en caso de que las autoridades competentes de los Estados miembros afectados por la solicitud dictaminen que la modificación no puede aceptarse, el titular podrá dirigirse a la Agencia solicitando la aplicación del apartado 2 del artículo 35 de la Directiva 2001/83/CE o del apartado 2 del artículo 39 de la Directiva 2001/82/CE.

Artículo 7

Vacunas de la gripe humana

1. El procedimiento previsto en los apartados 2 a 5 se aplicará a las modificaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización de vacunas de la gripe humana.

2. En un plazo de 30 días a partir de la fecha del inicio del procedimiento, la autoridad competente del Estado miembro de referencia elaborará un informe de evaluación de calidad basado en los documentos sobre calidad mencionados en el módulo 3 del anexo I de la Directiva 2001/83/CE así como un proyecto de decisión, y remitirá ambos a las demás autoridades competentes afectadas.

3. Dentro del plazo fijado en el apartado 2, la autoridad competente del Estado miembro de referencia podrá solicitar al titular información complementaria. Informará a las autoridades competentes de los restantes Estados miembros afectados.

4. En un plazo de 12 días a partir de la recepción del proyecto de decisión y del informe de evaluación, las autoridades competentes de los restantes Estados miembros afectados deberán reconocer el proyecto de decisión e informar de tal extremo a la autoridad competente del Estado miembro de referencia.

5. Dentro de los 12 días siguientes a la expiración del plazo fijado en el apartado 4, el titular remitirá los datos clínicos y, en su caso, los relativos a la estabilidad del medicamento a las autoridades competentes del Estado miembro de referencia y a las de los demás Estados miembros afectados.

La autoridad competente del Estado miembro de referencia evaluará estos datos y preparará un proyecto de decisión definitivo dentro de los 7 días siguientes a la recepción de los datos. Las demás autoridades competentes reconocerán el proyecto de decisión definitivo y adoptarán una decisión de conformidad con tal proyecto dentro de los 7 días siguientes a la recepción del mismo.

6. Si una autoridad competente plantea, durante el procedimiento descrito en los apartados 2 a 5, una cuestión de salud pública que considera que crea un obstáculo al reconocimiento mutuo de la decisión que vaya a tomarse, se aplicará el procedimiento descrito en el apartado 2 del artículo 35 de la Directiva 2001/83/CE.

Artículo 8

Situación de pandemia de enfermedades humanas

En caso de una situación de pandemia del virus de la gripe humana debidamente reconocida por la Organización Mundial de la Salud o por la Comunidad en el marco de la Decisión nº 2119/98/CE del Parlamento Europeo y del Consejo ⁽¹⁾, las autoridades competentes, de manera excepcional y temporal, podrán considerar aceptada la modificación de los términos de la autorización de comercialización de las vacunas de la gripe humana tras haber recibido una solicitud y antes de que finalice el procedimiento establecido en el artículo 7. En el curso de este procedimiento es posible presentar información clínica completa sobre seguridad y eficacia.

En caso de situación de pandemia de una enfermedad humana distinta del virus de la gripe humana, podrán aplicarse *mutatis mutandis* el primer párrafo y el artículo 7.

Artículo 9

Restricciones de seguridad urgentes

1. Si el titular, en caso de riesgo para la salud humana o animal, adopta restricciones de seguridad urgentes, informará sin demora a las autoridades competentes. Si las autoridades competentes no formulan objeción alguna en las 24 horas siguientes a la recepción de dicha información, las restricciones de seguridad urgentes se considerarán aceptadas.

Las restricciones de seguridad urgentes se aplicarán dentro de un plazo acordado con las autoridades competentes.

⁽¹⁾ DO L 268 de 3.10.1998, p. 1.

La correspondiente solicitud de modificación, en la que se reflejará la restricción de seguridad urgente, se presentará de inmediato (y, en todo caso, no más tarde de 15 días a partir de la fecha de inicio de tal restricción) a las autoridades competentes para la aplicación de los procedimientos establecidos en el artículo 6.

2. Si las autoridades competentes imponen restricciones de seguridad urgentes al titular, éste estará obligado a presentar una solicitud de modificación que tenga en cuenta las restricciones de seguridad impuestas por las autoridades competentes.

Las restricciones de seguridad urgentes se aplicarán dentro de un plazo acordado con las autoridades competentes.

La correspondiente solicitud de modificación, en la que se reflejará la restricción de seguridad urgente e incluirá la documentación apropiada que justifique el cambio, se presentará de inmediato (y, en todo caso, no más tarde de 15 días a partir de la fecha de inicio de tal restricción) a las autoridades competentes para la aplicación de los procedimientos establecidos en el artículo 6.

Este apartado se entiende sin perjuicio de los artículos 36 de la Directiva 2001/83/CE y 40 de la Directiva 2001/82/CE.

Artículo 10

Derogación

El Reglamento (CE) n° 541/95 queda derogado.

Las referencias al Reglamento derogado se considerarán referencias al presente Reglamento.

Artículo 11

El presente Reglamento entrará en vigor el vigésimo día siguiente al de su publicación en el *Diario Oficial de la Unión Europea*.

Será aplicable a partir del 1 de octubre de 2003.

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

Hecho en Bruselas, el 3 de junio de 2003.

Por la Comisión

Erkki LIIKANEN

Miembro de la Comisión

ANEXO I

RELACIÓN Y CONDICIONES DE LAS MODIFICACIONES DE IMPORTANCIA MENOR (TIPO IA y IB) DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN CON ARREGLO A LOS ARTÍCULOS 3 A 5**Introducción**

Las denominaciones de las modificaciones están numeradas y las subcategorías están representadas por letras y números con caracteres más pequeños. Las condiciones necesarias para que una determinada modificación siga el procedimiento de tipo IA o tipo IB se indican para cada subcategoría y se describen para cada modificación.

Para cualquier otro cambio, deberán presentarse solicitudes de modificación paralelas o consecutivas, que pueden guardar relación con el cambio que se solicita al mismo tiempo y describir claramente la relación entre dichas modificaciones.

Para las notificaciones que incluyan un certificado de conformidad con la farmacopea europea, y en caso de que la modificación afecte al expediente presentado para el certificado, la documentación necesaria para dicha modificación se enviará a la Dirección Europea de Calidad del Medicamento (EDQM). Si el certificado se revisa después de la evaluación de dicha modificación, deberán actualizarse las autorizaciones de comercialización afectadas. En muchos casos, podrá efectuarse mediante una notificación de tipo IA.

Son medicamentos biológicos los productos cuyo principio activo es una sustancia biológica. Una sustancia biológica es una sustancia producida por una fuente biológica o extraída de una fuente biológica y que necesita, para su caracterización y para la determinación de su calidad, una combinación de pruebas físico-químico-biológicas así como el proceso de producción y su control.

En consecuencia, se considerarán medicamentos biológicos los productos siguientes: los medicamentos inmunológicos y los medicamentos derivados de la sangre y el plasma humanos, tal como se definen respectivamente en los apartados 4 y 10 del artículo 1 de la Directiva 2001/83/CE; los medicamentos veterinarios inmunológicos, tal como se definen en el apartado 7 del artículo 1 de la Directiva 2001/82/CE; los medicamentos pertenecientes al ámbito de aplicación de la parte A del anexo del Reglamento (CEE) n° 2309/93 del Consejo ⁽¹⁾ y los medicamentos de terapia avanzada definidos en la cuarta parte del anexo I de la Directiva 2001/83/CE.

Puede efectuarse un cambio en el proceso de producción de un componente no proteínico a consecuencia de la posterior introducción de una fase biotecnológica con arreglo a lo dispuesto para las modificaciones de tipo I n° 15 o n° 21, según el caso. Esta modificación específica se entiende sin perjuicio de las restantes modificaciones enumeradas en el presente anexo, que pueden aplicarse en este contexto concreto. La introducción en un medicamento de un componente proteínico obtenido mediante un proceso biotecnológico contemplado en la parte A del anexo del Reglamento (CEE) n° 2309/93 pertenece al ámbito de aplicación de dicho Reglamento. Es necesaria la conformidad con la legislación comunitaria aplicable a grupos de producto específicos ⁽²⁾.

No es necesario notificar a las autoridades competentes la actualización de la monografía de la farmacopea europea o de la farmacopea nacional de un Estado miembro si dicha conformidad con la monografía actualizada se aplica en los seis meses siguientes a su publicación y se hace referencia a la «edición vigente» en el expediente de un medicamento autorizado.

A efectos del presente documento, «procedimiento de pruebas» tiene el mismo significado que «procedimiento analítico», y «límites» tiene el mismo significado que «criterios de aprobación».

La Comisión, previa consulta a los Estados miembros, la Agencia y las partes interesadas, elaborará y publicará directrices detalladas sobre la documentación que deberá presentarse.

⁽¹⁾ DO L 214 de 24.8.1993, p. 1.

⁽²⁾ Alimentos e ingredientes alimentarios que sean conformes al Reglamento (CE) n° 258/97 del Parlamento Europeo y del Consejo (DO L 43 de 14.2.1997, p. 1), colorantes utilizados en los productos alimenticios pertenecientes al ámbito de aplicación de la Directiva 94/36/CE del Parlamento Europeo y del Consejo (DO L 237 de 10.9.1994, p. 13), aditivos alimentarios pertenecientes al ámbito de aplicación de la Directiva 88/388/CEE del Consejo (DO L 184 de 15.7.1988, p. 61), disolventes de extracción que sean conformes a la Directiva 88/344/CEE del Consejo (DO L 157 de 24.6.1988, p. 28) cuya última modificación la constituye la Directiva 92/115/CEE (DO L 409 de 31.12.1992, p. 31) y alimentos e ingredientes alimentarios derivados de una fase biotecnológica introducida en la fabricación y que no sea necesario notificar como modificación de los términos de la autorización de comercialización.

Denominación de la modificación/condiciones que es preciso cumplir		Tipo
1.	Modificación del nombre y/o dirección del titular de la autorización de comercialización	IA
	Condiciones: El titular de la autorización de comercialización debe continuar siendo la misma persona jurídica.	
2.	Modificación del nombre del medicamento	IB
	Condiciones: Debe evitarse la confusión con nombres de medicamentos existentes o de la Denominación Común Internacional (DCI).	
3.	Modificación del nombre del principio activo	IA
	Condiciones: El principio activo debe seguir siendo el mismo.	
4.	Modificación del nombre y/o dirección del fabricante del principio activo cuando no se dispone del certificado de conformidad con la farmacopea europea	IA
	Condiciones: Las instalaciones de producción deben seguir siendo las mismas.	
5.	Modificación del nombre y/o dirección del fabricante del producto acabado	IA
	Condiciones: Las instalaciones de producción deben seguir siendo las mismas.	
6.	Modificación del código ATC	
a)	Medicamentos de uso humano	IA
	Condiciones: La modificación debe ser posterior a la autorización o a la modificación del código ATC por la OMS.	
b)	Medicamentos veterinarios	IA
	Condiciones: La modificación debe ser posterior a la autorización o a la modificación del código ATC Vet.	
7.	Modificación o adición de una instalación de fabricación de parte o de todo el proceso de fabricación del producto acabado	
a)	Embalaje secundario de todos los tipos de formas farmacéuticas	Condiciones: 1, 2 (véase más adelante)
b)	Instalaciones de embalaje primario	
	1. Formas farmacéuticas sólidas, por ejemplo comprimidos o cápsulas	Condiciones: 1, 2, 3, 5
	2. Formas farmacéuticas semisólidas o líquidas	Condiciones: 1, 2, 3, 5
	3. Formas farmacéuticas líquidas (suspensiones, emulsiones)	Condiciones: 1, 2, 3, 4, 5
c)	Todas las demás operaciones de fabricación, excepto la aprobación del lote	Condiciones: 1, 2, 4, 5

Denominación de la modificación/condiciones que es preciso cumplir		Tipo
Condiciones: - En los últimos tres años, debe haberse superado una inspección realizada por un servicio de inspección de uno de los Estados miembros del EEE o de un país con el cual la UE tenga un acuerdo de reconocimiento mutuo de prácticas correctas de fabricación. - Las instalaciones deben estar debidamente autorizadas (para fabricar la forma farmacéutica o el producto en cuestión). - El producto en cuestión no debe ser un producto estéril. - Debe existir un programa de validación o haberse validado satisfactoriamente la fabricación en las nuevas instalaciones conforme al protocolo actual con al menos tres lotes de producción. - El producto en cuestión no debe ser un medicamento biológico.		
8. Modificación del procedimiento de aprobación de los lotes y del control de calidad del producto acabado		
a) Sustitución o adición de una instalación en la cual se realiza el control de los lotes	Condiciones: 2, 3, 4 (véase más adelante)	IA
b) Sustitución o adición de un fabricante responsable de la aprobación de los lotes		
1. Excluido el control de los lotes	Condiciones: 1, 2	IA
2. Incluido el control de los lotes	Condiciones: 1, 2, 3, 4	IA
Condiciones: - El fabricante responsable de la aprobación de los lotes debe estar ubicado en el territorio del EEE. - Las instalaciones deben estar debidamente autorizadas. - El producto no debe ser un medicamento biológico. - Debe haber finalizado satisfactoriamente el traslado de las instalaciones precedentes a las nuevas o al laboratorio de pruebas.		
9. Supresión de cualquier instalación de fabricación (incluidas —para los principios activos y los productos intermedios o acabados— las instalaciones de embalaje, el fabricante responsable de la aprobación de los lotes y las instalaciones donde tiene lugar el control de los lotes)		IA
Condiciones: Ninguna		
10. Modificación de importancia menor del proceso de fabricación del principio activo		IB
Condiciones: - No deben haber cambiado la cantidad o calidad de las impurezas ni las propiedades fisicoquímicas. - El principio activo no debe ser un principio biológico. - La vía de síntesis debe seguir siendo la misma, es decir, las etapas intermedias no deben variar. En el caso de los medicamentos a base de plantas, no deben variar el origen geográfico, la producción de la sustancia vegetal ni el proceso de producción.		

Denominación de la modificación/condiciones que es preciso cumplir		Tipo
11. Modificación del tamaño del lote del principio activo o intermedio		
a) Hasta diez veces la dimensión original del lote aprobado cuando se concedió la autorización de comercialización	Condiciones: 1, 2, 3, 4 (véase más adelante)	IA
b) Reducción	Condiciones: 1, 2, 3, 4, 5	IA
c) Más de diez veces la dimensión original del lote aprobado cuando se concedió la autorización de comercialización	Condiciones: 1, 2, 3, 4	IB
Condiciones:		
- Los únicos cambios realizados en los métodos de producción deben ser los necesarios como consecuencia del cambio de dimensión, por ejemplo el uso de equipos de tamaño diferente. - Deben estar disponibles los resultados de las pruebas de al menos dos lotes con arreglo a las especificaciones, para el tamaño de lote propuesto. - El principio activo no debe ser un principio biológico. - La modificación no debe influir en la reproducibilidad del proceso. - La modificación no debe ser resultado de acontecimientos no previstos acaecidos durante la fabricación o de problemas de estabilidad.		
12. Modificación de la especificación de un principio activo o de material inicial, intermedio o reactivo utilizado en el proceso de producción del principio activo		
a) Límites más estrictos de la especificación	Condiciones: 1, 2, 3 (véase más adelante)	IA
	Condiciones: 2, 3	IB
b) Adición de un nuevo parámetro de pruebas a la especificación de		
1. un principio activo	Condiciones: 2, 4, 5	IB
2. un material inicial, intermedio o reactivo utilizado en el proceso de fabricación del principio activo	Condiciones: 2, 4	IB
Condiciones:		
- La modificación no debe ser consecuencia de la obligación, resultante de evaluaciones previas, de revisar los límites de la especificación (por ejemplo un compromiso asumido durante el procedimiento de solicitud de la autorización de comercialización o en el procedimiento de una modificación de tipo II). - La modificación no debe ser resultado de acontecimientos no previstos acaecidos durante la fabricación. - Cualquier modificación debe realizarse dentro de los límites aprobados en vigor. - Cualquier nuevo método de pruebas no debe tratarse de una técnica novedosa no normalizada o de una técnica normalizada utilizada de una forma novedosa. - El principio activo no debe ser un principio biológico.		
13. Modificación del procedimiento de pruebas de un principio activo o de material inicial, intermedio o reactivo utilizado en el proceso de producción del principio activo		
a) Modificación de importancia menor de un procedimiento de pruebas aprobado	Condiciones: 1, 2, 3, 5 (véase más adelante)	IA
b) Otras modificaciones de un procedimiento de pruebas, incluidas la sustitución o la adición de un procedimiento de pruebas	Condiciones: 2, 3, 4, 5	IB

Denominación de la modificación/condiciones que es preciso cumplir		Tipo
Condiciones: 1. No debe variar el método de análisis (por ejemplo se admite la modificación de la longitud de la columna o de la temperatura, pero no del tipo de columna o del método). No deben detectarse nuevas impurezas. 2. Deben haberse realizado estudios de (re)validación apropiados con arreglo a las directrices pertinentes. 3. Los resultados de la validación del método deben demostrar que el nuevo procedimiento de pruebas es, como mínimo, equivalente al procedimiento anterior. 4. Cualquier nuevo método de pruebas no debe tratarse de una técnica novedosa no normalizada o de una técnica normalizada utilizada de una forma novedosa. 5. Ni el principio activo ni el material inicial, intermedio o reactivo deben ser sustancias biológicas.		
14. Modificación del fabricante de un principio activo o de material inicial, reactivo o intermedio utilizado en el proceso de producción del principio activo, cuando no se dispone de un certificado de conformidad con la farmacopea europea		
a) Modificación en las instalaciones de un fabricante ya aprobado (sustitución o adición)	Condiciones: 1, 2, 4 (véase más adelante)	IB
b) Nuevo fabricante (sustitución o adición)	Condiciones: 1, 2, 3, 4	IB
Condiciones: 1. Las especificaciones (incluidos los controles durante el proceso y los métodos de análisis de todos los materiales), el método de preparación (incluido el tamaño del lote) y la vía de síntesis detallada deben ser idénticos a los ya aprobados. 2. Si se utilizan en el proceso materiales de origen humano o animal, el fabricante no debe recurrir a ningún proveedor nuevo que requiera una evaluación de seguridad vírica o de conformidad con la «nota explicativa actualizada sobre cómo minimizar los riesgos de transmisión de los agentes de encefalopatía espongiforme animal a través de los medicamentos veterinarios» actualizada. 3. Ni el actual ni el nuevo fabricante del principio activo deben utilizar un archivo principal de fármacos («Drug Master File») 4. No debe tratarse de la modificación de un medicamento que contenga un principio biológico activo.		
15. Presentación de un certificado de conformidad con la farmacopea europea, nuevo o actualizado, de un principio activo o de material inicial, reactivo o intermedio utilizado en el proceso de producción del principio activo		
a) De un fabricante actualmente aprobado	Condiciones: 1, 2, 4 (véase más adelante)	IA
b) De un fabricante nuevo (sustitución o adición)		
1. Sustancia estéril	Condiciones: 1, 2, 3, 4	IB
2. Otras sustancias	Condiciones: 1, 2, 3, 4	IA
c) Sustancia de un medicamento veterinario usado en especies animales sensibles a la EET	Condiciones: 1, 2, 3, 4	IB
Condiciones: 1. No deben variar la aprobación del producto acabado ni las especificaciones de caducidad. 2. No deben variar las especificaciones complementarias (a la farmacopea europea) sobre impurezas y requisitos específicos del producto (por ejemplo tamaño de las partículas, forma polimórfica). 3. El principio activo debe someterse a pruebas inmediatamente antes de su utilización si el certificado de conformidad con la farmacopea europea no incluye una repetición del periodo de pruebas o si no se facilita información que respalde la repetición del periodo de pruebas. 4. El proceso de producción del principio activo o del material inicial, reactivo o intermedio no debe incluir la utilización de materiales de origen humano o animal que requieran una evaluación de seguridad vírica.		

Denominación de la modificación/condiciones que es preciso cumplir		Tipo
16. Presentación de un certificado de conformidad de un principio activo o de material inicial, reactivo o intermedio utilizado en el proceso de producción del principio activo con la farmacopea europea, nuevo o actualizado, relativo al riesgo de EET, para un fabricante y un proceso de producción actualmente aprobados		
a) Sustancia de un medicamento veterinario usado en especies animales sensibles a la EET	Condiciones: Ninguna	IB
b) Otras sustancias	Condiciones: Ninguna	IA
17. Modificación de:		
a) El periodo de repetición de las pruebas del principio activo	Condiciones: 1, 2, 3 (véase más adelante)	IB
b) Las condiciones de almacenamiento del principio activo	Condiciones: 1, 2	IB
Condiciones: 1. Los estudios de estabilidad deben haberse realizado conforme al protocolo aprobado en vigor. Los estudios deben demostrar que siguen cumpliéndose las especificaciones acordadas para el término del periodo de validez. 2. La modificación no debe ser resultado de acontecimientos no previstos acaecidos durante la fabricación o de problemas de estabilidad. 3. El principio activo no debe ser un principio biológico.		
18. Sustitución de un excipiente por un excipiente comparable		IB
Condiciones: 1. Debe poseer las mismas características funcionales que el excipiente. 2. Las características de disolución del nuevo producto, determinadas en un mínimo de dos lotes piloto, deben ser comparables a las del anterior, es decir, no deben observarse diferencias significativas de comparabilidad con el anexo II de la nota explicativa sobre biodisponibilidad y bioequivalencia (los principios recogidos en dicha nota explicativa sobre medicamentos para uso humano también deben tenerse en cuenta, si procede, para los medicamentos veterinarios). Cuando no sea posible realizar pruebas de disolución de un medicamento a base de plantas, el tiempo de desintegración del nuevo producto debe ser comparable al del anterior. 3. Los excipientes nuevos no deben incluir la utilización de materiales de origen humano o animal que requieran una evaluación de seguridad vírica. En el caso de excipientes de medicamentos veterinarios usados para especies animales sensibles a la EET, la autoridad competente debe haber realizado una evaluación de riesgos. 4. No debe tratarse de un medicamento que contenga un principio biológico activo. 5. Deben haber empezado a realizarse estudios de estabilidad con arreglo a las directrices pertinentes utilizando, como mínimo, dos lotes piloto o industriales, y el solicitante debe disponer, como mínimo, de tres meses de información satisfactoria sobre estabilidad y garantizar la finalización de tales estudios. Se facilitará de inmediato a las autoridades competentes información sobre las especificaciones que no cumplan las especificaciones o que puedan no cumplirlas tras la caducidad del producto (con una propuesta de medida).		
19. Modificación de la especificación de un excipiente		
a) Límites más estrictos de la especificación	Condiciones: 1, 2, 3 (véase más adelante)	IA
	Condiciones: 2, 3	IB
b) Adición de un nuevo parámetro de pruebas a la especificación	Condiciones: 2, 4, 5	IB

Denominación de la modificación/condiciones que es preciso cumplir		Tipo
Condiciones: 1. La modificación no debe ser consecuencia de obligaciones resultantes de evaluaciones previas (por ejemplo un compromiso asumido durante el procedimiento de solicitud de la autorización de comercialización o del procedimiento de una modificación de tipo II). 2. La modificación no debe ser resultado de acontecimientos no previstos acaecidos durante la fabricación. 3. Cualquier modificación debe realizarse dentro de los límites aprobados en vigor. 4. Cualquier nuevo método de pruebas no debe tratarse de una técnica novedosa no normalizada o de una técnica normalizada utilizada de una forma novedosa. 5. No debe tratarse de una modificación de coadyuvantes para vacunas o excipientes biológicos.		
20. Modificación del procedimiento de pruebas de un excipiente		
a) Modificación de importancia menor de un procedimiento de pruebas aprobado	Condiciones: 1, 2, 3, 5 (véase más adelante)	IA
b) Modificación de importancia menor de un procedimiento de pruebas aprobado de un excipiente biológico	Condiciones: 1, 2, 3	IB
c) Otras modificaciones de un procedimiento de pruebas, incluida la sustitución de un procedimiento de pruebas aprobado por un nuevo procedimiento de pruebas	Condiciones: 2, 3, 4, 5	IB
Condiciones: 1. No debe variar el método de análisis (por ejemplo se admite la modificación de la longitud de la columna o de la temperatura, pero no del tipo de columna o del método). No deben detectarse nuevas impurezas. 2. Se deben haber realizado estudios de (re)validación apropiados con arreglo a las directrices pertinentes. 3. Los resultados de la validación del método deben demostrar que el nuevo procedimiento de pruebas es, como mínimo, equivalente al procedimiento anterior. 4. Cualquier nuevo método de pruebas no debe tratarse de una técnica novedosa no normalizada o de una técnica normalizada utilizada de una forma novedosa. 5. No debe tratarse de un excipiente biológico.		
21. Presentación de un certificado de conformidad de un excipiente con la farmacopea europea, nuevo o actualizado		
a) De un fabricante actualmente aprobado	Condiciones: 1, 2, 3 (véase más adelante)	IA
b) De un fabricante nuevo (sustitución o adición)		
1. Sustancia estéril	Condiciones: 1, 2, 3	IB
2. Otras sustancias	Condiciones: 1, 2, 3	IA
c) Sustancia de un medicamento veterinario usado en especies animales sensibles a la EET	Condiciones: 1, 2, 3	IB
Condiciones: 1. No deben variar la aprobación del producto acabado ni las especificaciones de caducidad. 2. No deben variar las eventuales especificaciones complementarias (a la farmacopea europea) sobre requisitos específicos del producto (por ejemplo tamaño de las partículas, forma polimórfica). 3. El proceso de producción del excipiente no debe incluir la utilización de materiales de origen humano o animal que requieran una evaluación de seguridad vírica.		

Denominación de la modificación/condiciones que es preciso cumplir		Tipo
22. Presentación de un certificado de conformidad de un excipiente con la farmacopea europea, nuevo o actualizado, relativo al riesgo de EET		
a) De un fabricante actualmente aprobado o de un nuevo fabricante (sustitución o adición)	Condiciones: Ninguna	IA
b) Excipiente de un medicamento veterinario usado en especies animales sensibles a la EET	Condiciones: Ninguna	IB
23. Modificación de la fuente de un excipiente o reactivo, a causa del riesgo de EET, a un material vegetal o sintético		
a) Excipiente o reactivo utilizado en la producción de un principio activo biológico o en la producción de un producto acabado que contenga un principio activo biológico	Condiciones: (véase más adelante)	IB
b) Otros casos	Condiciones: (véase más adelante)	IA
Condiciones: No deben variar la aprobación del excipiente y del producto acabado ni las especificaciones de caducidad.		
24. Modificación en la síntesis o recuperación de un excipiente no registrado en una farmacopea pero descrito en el expediente		IB
Condiciones:		
1. Las especificaciones no deben resultar afectadas negativamente ni haber cambiado la cantidad o calidad de las impurezas ni las propiedades fisicoquímicas.		
2. El excipiente no debe ser una sustancia biológica.		
25. Modificación para adaptarse a la farmacopea europea o a la farmacopea nacional de un Estado miembro		
a) Modificación de las especificaciones de una sustancia anteriormente no inscrita en la farmacopea europea para adaptarse a la farmacopea europea o a la farmacopea nacional de un Estado miembro		
1. Principio activo	Condiciones: 1, 2 (véase más adelante)	IB
2. Excipiente	Condiciones: 1, 2	IB
b) Modificación para adaptarse a una actualización de la monografía pertinente de la farmacopea europea o de la farmacopea nacional de un Estado miembro		
1. Principio activo	Condiciones: 1, 2	IA
2. Excipiente	Condiciones: 1, 2	IA
Condiciones:		
1. La modificación debe realizarse exclusivamente para ajustarse a la farmacopea.		
2. No deben variar las eventuales especificaciones complementarias (a las de la farmacopea) sobre requisitos específicos del producto (por ejemplo tamaño de las partículas, forma polimórfica).		

Denominación de la modificación/condiciones que es preciso cumplir		Tipo
26. Modificación de las especificaciones del acondicionamiento primario del producto acabado		
a) Límites más estrictos de la especificación	Condiciones: 1, 2, 3 (véase más adelante)	IA
	Condiciones: 2, 3	IB
b) Adición de un nuevo parámetro de pruebas	Condiciones: 2, 4	IB
Condiciones:		
1. La modificación no debe ser consecuencia de la obligación, resultante de evaluaciones previas, de revisar los límites de la especificación (por ejemplo un compromiso asumido durante el procedimiento de solicitud de la autorización de comercialización o en el procedimiento de una modificación de tipo II). 2. La modificación no debe ser resultado de acontecimientos no previstos acaecidos durante la fabricación. 3. Cualquier modificación debe realizarse dentro de los límites aprobados en vigor. 4. Cualquier nuevo método de pruebas no debe tratarse de una técnica novedosa no normalizada o de una técnica normalizada utilizada de una forma novedosa.		
27. Modificación de un procedimiento de pruebas del acondicionamiento primario del producto acabado		
a) Modificación de importancia menor de un procedimiento de pruebas aprobado	Condiciones: 1, 2, 3 (véase más adelante)	IA
b) Otras modificaciones de un procedimiento de pruebas, incluidas la sustitución o la adición de un procedimiento de pruebas	Condiciones: 2, 3, 4	IB
Condiciones:		
1. No debe variar el método de análisis (por ejemplo se admite la modificación de la longitud de la columna o de la temperatura, pero no del tipo de columna o del método). 2. Deben haberse realizado estudios de (re)validación apropiados con arreglo a las directrices pertinentes. 3. Los resultados de la validación del método deben demostrar que el nuevo procedimiento de pruebas es, como mínimo, equivalente al procedimiento anterior. 4. Cualquier nuevo método de pruebas no debe tratarse de una técnica novedosa no normalizada o de una técnica normalizada utilizada de una forma novedosa.		
28. Modificación de cualquier parte del material de embalaje (primario) que no esté en contacto con el producto acabado (por ejemplo cambio del color del tapón a presión, del código de colores de las anillas de las ampollas o utilización de un plástico diferente en la protección de las agujas)		IA
Condiciones:		
No debe tratarse de la modificación de un componente fundamental del material de embalaje que afecte a la administración, utilización, seguridad o estabilidad del producto acabado.		
29. Modificación de la composición cualitativa o cuantitativa del material de acondicionamiento primario		
a) Formas farmacéuticas semi-sólidas o líquidas	Condiciones: 1, 2, 3, 4 (véase más adelante)	IB
b) Todas las demás formas farmacéuticas	Condiciones: 1, 2, 3, 4	IA
	Condiciones: 1, 3, 4	IB

Denominación de la modificación/condiciones que es preciso cumplir		Tipo
Condiciones: 1. No debe ser un producto biológico o estéril. 2. La modificación debe afectar únicamente al mismo tipo de embalaje y material (por ejemplo de ampolla a ampolla). 3. Las propiedades pertinentes del material de embalaje propuesto deben ser al menos equivalentes a las del material aprobado. 4. Deben haber empezado a realizarse estudios de estabilidad pertinentes con arreglo a las directrices pertinentes utilizando, como mínimo, dos lotes piloto o industriales, y el solicitante debe disponer, como mínimo, de tres meses de información sobre estabilidad. Debe garantizarse la finalización de tales estudios y que se facilitará de inmediato a las autoridades competentes información si no se cumplen las especificaciones o pueden no cumplirse tras la caducidad del producto (con una propuesta de medida).		
30. Modificación (sustitución, adición o supresión) de un proveedor de componentes o de dispositivos del embalaje (si se mencionan en el expediente), excluidos los espaciadores para inhaladores dosificadores		
a) Supresión de un proveedor	Condiciones: 1 (véase más adelante)	IA
b) Sustitución o adición de un proveedor	Condiciones: 1, 2, 3, 4	IB
Condiciones: 1. No debe suprimirse el componente o dispositivo del embalaje. 2. No debe variar la composición cualitativa y cuantitativa de los componentes/dispositivo del embalaje. 3. Las especificaciones y el método de control de calidad deben ser, como mínimo, equivalentes. 4. No deben variar el método ni las condiciones de esterilización (si procede).		
31. Modificación de los controles o límites del proceso aplicados durante la fabricación del producto		
a) Límites en el curso del proceso más estrictos	Condiciones: 1, 2, 3 (véase más adelante)	IA
	Condiciones: 2, 3	IB
b) Adición de nuevas pruebas y límites	Condiciones: 2, 4	IB
Condiciones: 1. La modificación no debe ser consecuencia de obligaciones resultantes de evaluaciones previas (por ejemplo un compromiso asumido durante el procedimiento de solicitud de la autorización de comercialización o en el procedimiento de una modificación de tipo II). 2. La modificación no debe ser resultado de acontecimientos no previstos acaecidos durante la fabricación o de problemas de estabilidad. 3. Cualquier modificación debe realizarse dentro de los límites aprobados en vigor. 4. Cualquier nuevo método de pruebas no debe tratarse de una técnica novedosa no normalizada o de una técnica normalizada utilizada de una forma novedosa.		
32. Modificación del tamaño de lote del producto acabado		
a) Hasta diez veces la dimensión original del lote aprobado cuando se concedió la autorización de comercialización	Condiciones: 1, 2, 3, 4, 5 (véase más adelante)	IA
b) Reducción de diez veces	Condiciones: 1, 2, 3, 4, 5, 6	IA
c) Otras situaciones	Condiciones: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IB

Denominación de la modificación/condiciones que es preciso cumplir		Tipo
Condiciones: 1. La modificación no debe influir en la reproducibilidad y/o consistencia del producto. 2. La modificación debe afectar únicamente a formas farmacéuticas orales de liberación inmediata normalizada, y no a formas líquidas no estériles. 3. Sólo deben cambiar el método de producción y/o los controles durante el proceso que sean necesarios por el cambio de dimensión del lote, por ejemplo el uso de equipos de tamaño diferente. 4. Debe existir un programa de validación o debe haberse validado satisfactoriamente la fabricación con arreglo al protocolo actual con al menos tres lotes de producción de la nueva dimensión conforme a las directrices pertinentes. 5. No debe tratarse de un medicamento que contenga un principio biológico activo. 6. La modificación no debe ser resultado de acontecimientos no previstos acaecidos durante la fabricación o de problemas de estabilidad. 7. Deben haber empezado a realizarse estudios de estabilidad pertinentes con arreglo a las directrices pertinentes utilizando, como mínimo, un lote piloto o industrial, y el solicitante debe disponer, como mínimo, de tres meses de información sobre estabilidad. Debe garantizarse la finalización de tales estudios y que se facilitará de inmediato a las autoridades competentes información si no se cumplen las especificaciones o pueden no cumplirse tras la caducidad del producto (con una propuesta de medida).		
33. Modificación de importancia menor en la fabricación del producto acabado		IB
Condiciones: 1. El principio global de fabricación debe seguir siendo el mismo. 2. El nuevo proceso debe dar lugar a un producto idéntico desde el punto de vista de la calidad, la seguridad y la eficacia. 3. El medicamento no debe contener un principio biológico activo. 4. Si se trata de una modificación del proceso de esterilización, la modificación debe ser únicamente de un ciclo estándar de farmacopea. 5. Deben haber empezado a realizarse estudios de estabilidad pertinentes con arreglo a las directrices pertinentes utilizando, como mínimo, un lote piloto o industrial, y el solicitante debe disponer, como mínimo, de tres meses de información sobre estabilidad. Debe garantizarse la finalización de tales estudios y que se facilitará de inmediato a las autoridades competentes información si no se cumplen las especificaciones o pueden no cumplirse tras la caducidad del producto (con una propuesta de medida).		
34. Modificación del sistema de coloración o de aromatización utilizado actualmente en el producto acabado		
a) Reducción o supresión de uno o más componentes del		
1. Sistema de coloración	Condiciones: 1, 2, 3, 4, 7 (véase más adelante)	IA
2. Sistema de aromatización	Condiciones: 1, 2, 3, 4, 7	IA
b) Aumento, adición o sustitución de uno o más componentes del		
1. Sistema de coloración	Condiciones: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IB
2. Sistema de aromatización	Condiciones: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IB
Condiciones: 1. No deben variar las características funcionales de la forma farmacéutica, por ejemplo el tiempo de desintegración o las características de disolución. 2. Cualquier pequeña modificación de la formulación para mantener el peso total deberá hacerse mediante un excipiente que ya constituya actualmente una parte importante de la formulación del producto acabado. 3. La especificación del producto acabado sólo debe haberse actualizado en lo relativo a la presentación/ aroma/sabor y, si procede, la supresión o adición de una prueba de identificación.		

Denominación de la modificación/condiciones que es preciso cumplir		Tipo
4. Deben haber empezado a realizarse estudios de estabilidad (a largo plazo y acelerados) con arreglo a las directrices pertinentes utilizando, como mínimo, dos lotes piloto o industriales, y el solicitante debe disponer, como mínimo, de tres meses de información satisfactoria sobre estabilidad y garantizar la finalización de tales estudios. Se facilitará de inmediato a las autoridades competentes información si no se cumplen las especificaciones o pueden no cumplirse tras la caducidad del producto (con una propuesta de medida). Si procede, deben realizarse pruebas de fotoestabilidad. 5. Todos los componentes nuevos deben ser conformes con las Directivas pertinentes (por ejemplo la Directiva 78/25/CEE del Consejo (DO L 229 de 15.8.1978, p. 63) modificada para los colorantes y la Directiva 88/388/CEE para los aromas). 6. Los componentes nuevos no deben incluir la utilización de materiales de origen humano o animal que requieran una evaluación de seguridad vírica o de conformidad con la «nota explicativa actualizada sobre cómo minimizar los riesgos de transmisión de los agentes de encefalopatía espongiforme animal a través de los medicamentos veterinarios» actualizada. 7. Se excluyen los medicamentos veterinarios biológicos de uso oral en los cuales el agente colorante o aromatizante es importante para su suministro a la especie diana animal.		
35. Modificación del peso del recubrimiento de las grageas o de la cubierta de las cápsulas		
a) Formas farmacéuticas orales de liberación inmediata	Condiciones: 1, 3, 4 (véase más adelante)	IA
b) Formas farmacéuticas gastro-resistentes o de liberación prolongada	Condiciones: 1, 2, 3, 4	IB
Condiciones: 1. Las características de disolución del nuevo producto, determinadas en un mínimo de dos lotes piloto, deben ser comparables a las del anterior. Cuando no sea posible realizar pruebas de disolución de un medicamento a base de plantas, el tiempo de desintegración del nuevo producto debe ser comparable al del anterior. 2. El recubrimiento no debe ser un factor crítico para el mecanismo de liberación. 3. Las especificaciones del producto acabado sólo deben haberse actualizado, si procede, en lo relativo al peso y las dimensiones. 4. Deben haber empezado a realizarse estudios de estabilidad con arreglo a las directrices pertinentes utilizando, como mínimo, dos lotes piloto o industriales, y el solicitante debe disponer, como mínimo, de tres meses de información satisfactoria sobre estabilidad y garantizar la finalización de tales estudios. Se facilitará de inmediato a las autoridades competentes información si no se cumplen las especificaciones o pueden no cumplirse tras la caducidad del producto (con una propuesta de medida).		
36. Modificación de la forma o las dimensiones del acondicionamiento o del cierre		
a) Formas farmacéuticas estériles y medicamentos biológicos	Condiciones: 1, 2, 3 (véase más adelante)	IB
b) Otras formas farmacéuticas	Condiciones: 1, 2, 3	IA
Condiciones: 1. No debe variar la composición cualitativa o cuantitativa del acondicionamiento. 2. No debe tratarse de la modificación de un componente fundamental del material de embalaje que afecte a la administración, utilización, seguridad o estabilidad del producto acabado. 3. En caso de variar el espacio libre («head space») o la proporción superficie/volumen, deben haber empezado a realizarse estudios de estabilidad pertinentes con arreglo a las directrices pertinentes utilizando, como mínimo, dos lotes piloto (tres, en el caso de los medicamentos biológicos) o industriales, y el solicitante debe disponer, como mínimo, de tres meses de información sobre estabilidad (seis meses, en el caso de los medicamentos biológicos). Debe garantizarse la finalización de tales estudios y que se facilitará de inmediato a las autoridades competentes información si no se cumplen las especificaciones o pueden no cumplirse tras la caducidad del producto (con una propuesta de medida).		

Denominación de la modificación/condiciones que es preciso cumplir		Tipo
37. Modificación de la especificación del producto acabado		
a) Límites más estrictos de la especificación	Condiciones: 1, 2, 3 (véase más adelante)	IA
	Condiciones: 2, 3	IB
b) Adición de un nuevo parámetro de pruebas	Condiciones: 2, 4, 5	IB
Condiciones: 1. La modificación no debe ser consecuencia de la obligación, resultante de evaluaciones previas, de revisar los límites de la especificación (por ejemplo un compromiso asumido durante el procedimiento de solicitud de la autorización de comercialización o el procedimiento de una modificación de tipo II). 2. La modificación no debe ser resultado de acontecimientos no previstos acaecidos durante la fabricación. 3. Cualquier modificación debe realizarse dentro de los límites aprobados en vigor. 4. Cualquier nuevo método de pruebas no debe tratarse de una técnica novedosa no normalizada o de una técnica normalizada utilizada de una forma novedosa. 5. El procedimiento de pruebas no debe aplicarse a un principio biológico activo o a un excipiente biológico del medicamento.		
38. Modificación del procedimiento de pruebas del producto acabado		
a) Modificación de importancia menor de un procedimiento de pruebas aprobado	Condiciones: 1, 2, 3, 4, 5 (véase más adelante)	IA
b) Modificación de importancia menor de un procedimiento de pruebas aprobado de un principio activo biológico o un excipiente biológico	Condiciones: 1, 2, 3, 4	IB
c) Otras modificaciones de un procedimiento de pruebas, incluidas la sustitución o la adición de un procedimiento de pruebas	Condiciones: 2, 3, 4, 5	IB
Condiciones: 1. No debe variar el método de análisis (por ejemplo se admite la modificación de la longitud de la columna o de la temperatura, pero no del tipo de columna o del método). 2. Deben haberse realizado estudios de (re)validación apropiados con arreglo a las directrices pertinentes. 3. Los resultados de la validación del método deben demostrar que el nuevo procedimiento de pruebas es, como mínimo, equivalente al procedimiento anterior. 4. Cualquier nuevo método de pruebas no debe tratarse de una técnica novedosa no normalizada o de una técnica normalizada utilizada de una forma novedosa. 5. El procedimiento de pruebas no debe aplicarse a un principio biológico activo o a un excipiente biológico del medicamento.		
39. Modificación o adición de marcas de impresión, relieve u otras (salvo incisiones/marcas de ruptura) de los comprimidos o de las marcas gráficas de las cápsulas, incluyendo la sustitución o adición de las tintas utilizadas para marcar el producto		IA
Condiciones: 1. No deben variar la aprobación del producto acabado ni las especificaciones de caducidad (excepto la presentación). 2. Todas las tintas nuevas deben ser conformes a la legislación farmacéutica pertinente.		

Denominación de la modificación/condiciones que es preciso cumplir		Tipo
40. Modificación de las dimensiones de los comprimidos, cápsulas, supositorios u óvulos vaginales sin cambiar su composición cualitativa o cuantitativa ni su masa media		
a) Formas farmacéuticas gastro-resistentes, modificadas o de liberación prolongada y comprimidos con incisiones	Condiciones: 1, 2 (véase más adelante)	IB
b) Otros comprimidos, cápsulas, supositorios y óvulos vaginales	Condiciones: 1, 2	IA
Condiciones:		
1. Las características de disolución del producto reformulado deben ser comparables a las del anterior. Cuando no sea posible realizar pruebas de disolución de un medicamento a base de plantas, el tiempo de desintegración del nuevo producto debe ser comparable al del anterior.		
2. No deben variar la aprobación ni las especificaciones de caducidad del producto (excepto las dimensiones).		
41. Modificación del tamaño del envase del producto acabado		
a) Modificación del número de unidades (por ejemplo comprimidos, ampollas, etc.) del envase		
1. Modificación dentro de los tamaños de envase aprobados actualmente.	Condiciones: 1, 2 (véase más adelante)	IA
2. Modificación dentro de los tamaños de envase aprobados actualmente.	Condiciones: 1, 2	IB
b) Modificación del peso/volumen de rellenado de los productos no parenterales de dosis múltiple	Condiciones: 1, 2	IB
Condiciones:		
1. El nuevo tamaño del envase debe ser conforme a la posología y a la duración del tratamiento aprobadas en el resumen de las características del producto.		
2. El material del embalaje primario debe seguir siendo el mismo.		
42. Modificación de:		
a) El periodo de validez del producto acabado		
1. Tal como está envasado para su venta	Condiciones: 1, 2, 3 (véase más adelante)	IB
2. Después de la primera apertura	Condiciones: 1, 2	IB
3. Después de la dilución o reconstitución	Condiciones: 1, 2	IB
b) Las condiciones de almacenamiento del producto acabado o del producto disuelto/reconstituido	Condiciones: 1, 2, 4	IB
Condiciones:		
1. Los estudios de estabilidad deben haberse realizado conforme al protocolo aprobado en vigor. Los estudios deben demostrar que siguen cumpliéndose las especificaciones acordadas para el término del periodo de validez.		
2. La modificación no debe ser resultado de acontecimientos no previstos acaecidos durante la fabricación o de problemas de estabilidad.		
3. El periodo de validez no debe superar los cinco años.		
4. El producto no debe ser un medicamento biológico.		

Denominación de la modificación/condiciones que es preciso cumplir		Tipo
43. Adición, sustitución o supresión de un dispositivo de medición o administración que no sea parte integrante del embalaje primario (excluidos los espaciadores para inhaladores dosificadores)		
a) Medicamentos de uso humano		
1. Adición o sustitución	Condiciones: 1, 2 (véase más adelante)	IA
2. Supresión	Condiciones: 3	IB
b) Medicamentos veterinarios	Condiciones: 1, 2	IB
Condiciones:		
1. El mecanismo de medición propuesto debe suministrar exactamente la dosis necesaria del producto en cuestión conforme a la posología aprobada y deben estar disponibles los resultados de los estudios realizados.		
2. El nuevo dispositivo debe ser compatible con el medicamento.		
3. Debe ser posible suministrar el medicamento con precisión.		
44. Modificación de la especificación de un mecanismo de medición o administración de medicamentos veterinarios		
a) Límites más estrictos de la especificación	Condiciones: 1, 2, 3 (véase más adelante)	IA
	Condiciones: 2, 3	IB
b) Adición de un nuevo parámetro de pruebas	Condiciones: 2, 4	IB
Condiciones:		
1. La modificación no debe ser consecuencia de la obligación, resultante de evaluaciones previas, de revisar los límites de la especificación (por ejemplo un compromiso asumido durante el procedimiento de solicitud de la autorización de comercialización o el procedimiento de una modificación de tipo II).		
2. La modificación no debe ser resultado de acontecimientos no previstos acaecidos durante la fabricación.		
3. Cualquier modificación debe realizarse dentro de los límites aprobados en vigor.		
4. Cualquier nuevo método de pruebas no debe tratarse de una técnica novedosa no normalizada o de una técnica normalizada utilizada de una forma novedosa.		
45. Modificación del procedimiento de pruebas de un mecanismo de medición o administración de medicamentos veterinarios		
a) Modificación de importancia menor de un procedimiento de pruebas aprobado	Condiciones: 1, 2, 3 (véase más adelante)	IA
b) Otras modificaciones de un procedimiento de pruebas, incluida la sustitución de un procedimiento de pruebas aprobado por un nuevo procedimiento de pruebas	Condiciones: 2, 3, 4	IB
Condiciones:		
1. Debe haberse demostrado que el procedimiento nuevo o actualizado es, como mínimo, equivalente al procedimiento de pruebas anterior.		
2. Deben haberse realizado estudios de (re)validación apropiados con arreglo a las directrices pertinentes.		
3. Los resultados de la validación del método deben demostrar que el nuevo procedimiento de pruebas es, como mínimo, equivalente al procedimiento anterior.		
4. Cualquier nuevo método de pruebas no debe tratarse de una técnica novedosa no normalizada o de una técnica normalizada utilizada de una forma novedosa.		

Denominación de la modificación/condiciones que es preciso cumplir	Tipo
46. Modificación del resumen de características del producto de un producto esencialmente similar, a raíz de una Decisión de la Comisión sobre un recurso de un medicamento original con arreglo a los artículos 30 de la Directiva 2001/83/CE o 34 de la Directiva 2001/82/CE	IB
Condiciones: 1. Las secciones pertinentes del resumen de características del producto propuesto deben ser idénticas a las del anexo de la Decisión de la Comisión relativa al procedimiento de recurso para el producto original. 2. La solicitud debe presentarse dentro de los 90 días siguientes a la publicación de la Decisión de la Comisión.	

ANEXO II

MODIFICACIONES DE UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN QUE COMPORTEN UNA SOLICITUD DE EXTENSIÓN CON ARREGLO AL ARTÍCULO 2

Las modificaciones enumeradas a continuación se considerarán como una solicitud de «extensión» con arreglo al artículo 2.

Las extensiones o modificaciones de una autorización de comercialización en vigor deberán ser concedidas por las autoridades competentes.

El nombre del medicamento será la misma en la «extensión» que en la autorización de comercialización vigente del medicamento.

La Comisión, en consulta con los Estados miembros, la Agencia y las partes interesadas, elaborará y publicará orientaciones detalladas sobre los documentos que deberán presentarse.

Modificaciones que requieren una solicitud de extensión**1. Cambios introducidos en el principio o principios activos:**

- i) sustitución del principio o principios activos por una sal, un éster, un complejo o un derivado diferentes (con la misma fracción terapéutica), si las características de eficacia y seguridad no difieren significativamente,
- ii) sustitución por un isómero diferente, una mezcla diferente de isómeros, de una mezcla por un isómero aislado (por ejemplo, un racémico por un enantiómero aislado), si las características de eficacia y seguridad no difieren significativamente,
- iii) sustitución de una sustancia biológica o un producto de la biotecnología por otro de estructura molecular ligeramente distinta. Modificación del vector empleado para producir el material fuente/antígeno, incluido un nuevo banco de células maestras de una fuente diferente, si las características de eficacia y seguridad no difieren significativamente,
- iv) un nuevo ligando o mecanismo de acoplamiento para radiofármacos,
- v) cambio de un disolvente de extracción o de la proporción de sustancia vegetal de un preparado medicinal a base de plantas, si las características de eficacia y seguridad no difieren significativamente.

2. Cambios introducidos en la dosis, la forma farmacéutica y la vía de administración:

- i) cambio de la biodisponibilidad,
- ii) cambio de la farmacocinética, por ejemplo en la tasa de liberación,
- iii) cambio o adición de una nueva dosis/potencia,
- iv) cambio o adición de una nueva forma farmacéutica,
- v) cambio o adición de una nueva vía de administración⁽¹⁾.

3. Otros cambios específicos para medicamentos veterinarios administrados a los animales destinados a la producción de alimentos:

Cambio o adición de especies diana.

⁽¹⁾ En caso de administración por vía parenteral, es necesario distinguir entre intraarterial, intravenosa, intramuscular, subcutánea y otras vías. En caso de administración a las aves de corral, las vías respiratoria, oral y ocular (nebulización) utilizadas para la vacunación se consideran vías equivalentes de administración.