



C/2025/5045

22.9.2025

COMUNICACIÓN DE LA COMISIÓN

Directrices sobre los detalles de las diversas categorías de modificaciones, sobre el funcionamiento de los procedimientos establecidos en los capítulos II, II bis, III y IV del Reglamento (CE) n.º 1234/2008 de la Comisión, relativo al examen de las modificaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización de medicamentos para uso humano, y sobre la documentación que debe presentarse de conformidad con estos procedimientos

(C/2025/5045)

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN	2
2.	ORIENTACIONES EN MATERIA DE PROCEDIMIENTO PARA EL TRATAMIENTO DE LAS MODIFICACIONES	3
	Presentación de una solicitud de modificación	4
2.1.	Modificaciones de importancia menor de tipo IA	5
2.2.	Modificaciones de importancia menor de tipo IB	7
2.3.	Modificaciones de importancia mayor de tipo II	9
2.4.	Extensiones	12
2.5.	Actualización anual de las vacunas contra la gripe humana y el coronavirus humano	13
2.6.	Vacunas humanas para hacer frente a una emergencia de salud pública potencial o reconocida en la Unión	14
2.7.	Restricciones urgentes de seguridad	15
2.8.	Declaración de conformidad con arreglo al Reglamento pediátrico	16
3.	ORIENTACIONES RELATIVAS AL PROCEDIMIENTO DE DIVISIÓN DEL TRABAJO	16
3.1.	Presentación de una solicitud de modificación en el marco de la división del trabajo	17
3.2.	Evaluación de la división del trabajo que afecta a medicamentos distintos de los autorizados por el procedimiento centralizado	17
3.3.	Resultado de la evaluación de la división del trabajo que afecta a medicamentos distintos de los autorizados por el procedimiento centralizado	17
3.4.	Evaluación de la división del trabajo que afecta a medicamentos autorizados por el procedimiento centralizado	18
3.5.	Resultado de la evaluación de la división del trabajo que afecta a medicamentos autorizados por el procedimiento centralizado	18
4.	ANEXO	19
	ANEXO	22

1. INTRODUCCIÓN

El Reglamento (CE) n.º 1234/2008 de la Comisión, de 24 de noviembre de 2008, relativo al examen de las modificaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización de medicamentos de uso humano, en su versión modificada ⁽¹⁾ («el Reglamento sobre modificaciones»), establece el procedimiento para la modificación de las autorizaciones de comercialización.

De conformidad con el artículo 4 del Reglamento sobre modificaciones, la Comisión debe elaborar directrices sobre (i) los detalles de las distintas categorías de modificaciones, (ii) la aplicación de los procedimientos establecidos en los capítulos II, II bis, III y IV del Reglamento sobre modificaciones y (iii) la documentación que debe presentarse de conformidad con estos procedimientos.

Las presentes directrices son aplicables a las modificaciones de las autorizaciones de comercialización de medicamentos concedidas de conformidad con el Reglamento (CE) n.º 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo ⁽²⁾ y la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo ⁽³⁾. Su objetivo es facilitar la interpretación y la aplicación del Reglamento sobre modificaciones. Ofrecen detalles sobre la aplicación de los procedimientos pertinentes, incluidas medidas que deben adoptarse, desde la presentación de una notificación o una solicitud de modificación hasta el resultado final del procedimiento.

El anexo de las presentes directrices facilita detalles de la clasificación de las modificaciones en las categorías definidas en el artículo 2 del Reglamento sobre modificaciones: modificaciones de importancia menor de tipo IA, modificaciones de importancia menor de tipo IB y modificaciones de importancia mayor de tipo II. También proporciona más detalles, en su caso, sobre los datos científicos que deben presentarse para modificaciones específicas y cómo deben documentarse dichos datos.

El Reglamento sobre modificaciones se modificó en 2021 mediante el Reglamento Delegado (UE) 2021/756 de la Comisión ⁽⁴⁾ y nuevamente en 2024, mediante el Reglamento Delegado (UE) 2024/1701 de la Comisión ⁽⁵⁾, con el fin de lograr mejoras de la eficiencia y reducir la carga administrativa para la industria farmacéutica, así como para utilizar mejor los recursos de las autoridades competentes mediante procedimientos simplificados y optimizados que garanticen los mismos niveles de calidad, eficacia y seguridad de los medicamentos.

Las presentes directrices sustituyen a las Directrices de 2013 sobre los detalles de las diversas categorías de modificaciones, sobre el funcionamiento de los procedimientos establecidos en los capítulos II, II bis, III y IV del Reglamento (CE) n.º 1234/2008, de 24 de noviembre de 2008, relativo al examen de las modificaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización de medicamentos para uso humano y medicamentos veterinarios, y sobre la documentación que debe presentarse de conformidad con estos procedimientos ⁽⁶⁾ (las «Directrices de 2013»).

Las presentes directrices reflejan la modificación de 2024 del Reglamento sobre modificaciones y entrarán en vigor el 15 de enero de 2026. Las solicitudes presentadas antes de esa fecha deben ajustarse a las Directrices de 2013.

Las presentes directrices se actualizarán de conformidad con el artículo 4 del Reglamento sobre modificaciones, teniendo en cuenta las recomendaciones de la Agencia sobre modificaciones imprevistas a que se refiere el artículo 5 que den lugar a nuevas clasificaciones de modificaciones.

⁽¹⁾ Reglamento (CE) n.º 1234/2008 de la Comisión, de 24 de noviembre de 2008, relativo al examen de las modificaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización de medicamentos para uso humano y medicamentos veterinarios (DO L 334 de 12.12.2008, p. 7, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2008/1234/oj>).

⁽²⁾ Reglamento (CE) n.º 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, por el que se establecen procedimientos de la Unión para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos (DO L 136 de 30.4.2004, p. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2004/726/oj>).

⁽³⁾ 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 (DO L 311 de 28.11.2001, p. 67, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/83/oj>).

⁽⁴⁾ Reglamento Delegado (UE) 2021/756 de la Comisión, de 24 de marzo de 2021, que modifica el Reglamento (CE) n.º 1234/2008, relativo al examen de las modificaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización de medicamentos para uso humano y medicamentos veterinarios (DO L 162 de 10.5.2021, p. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_del/2021/756/oj).

⁽⁵⁾ Reglamento Delegado (UE) 2024/1701 de la Comisión, de 11 de marzo de 2024, por el que se modifica el Reglamento (CE) n.º 1234/2008, en lo que se refiere al examen de las modificaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización de medicamentos para uso humano (DO L 2024/1701, 17.6.2024, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_del/2024/1701/oj).

⁽⁶⁾ DO C 223 de 2.8.2013, p. 1.

La Comisión publicará en su sitio web la versión electrónica de las presentes directrices, que podrán incluir nuevas clasificaciones de modificaciones y que podrán ser objeto de actualizaciones.

Las definiciones de los términos utilizados en las presentes directrices se recogen en la Directiva 2001/83/CE, el Reglamento (CE) n.º 726/2004 y el Reglamento sobre modificaciones.

A efectos de las presentes directrices:

por «procedimiento centralizado» se entenderá el procedimiento de concesión de autorizaciones de comercialización que establece el Reglamento (CE) n.º 726/2004;

por «procedimiento de reconocimiento mutuo» y «procedimiento descentralizado» se entenderá el procedimiento para la concesión de autorizaciones de comercialización establecido en el capítulo 4 de la Directiva 2001/83/CE;

por «procedimiento puramente nacional» se entenderá el procedimiento de concesión de autorizaciones de comercialización por parte de un Estado miembro de conformidad con la Directiva 2001/83/CE que no corresponda al procedimiento de reconocimiento mutuo y descentralizado;

por «medicamentos autorizados por el procedimiento centralizado» se entenderán todas las autorizaciones de comercialización concedidas de conformidad con el procedimiento centralizado descrito anteriormente;

por «medicamentos autorizados por el procedimiento nacional» se entenderán todas las autorizaciones de comercialización concedidas de conformidad con los procedimientos de reconocimiento mutuo, descentralizados y puramente nacionales descritos anteriormente;

por «modificaciones en el marco del procedimiento de reconocimiento mutuo» se entenderán los procedimientos de modificación aplicados a las solicitudes relativas a autorizaciones de comercialización concedidas de conformidad con el capítulo 4 de la Directiva 2001/83/CE, según lo descrito anteriormente (tanto a través del «procedimiento de reconocimiento mutuo» como del «procedimiento descentralizado»);

por «Estados miembros interesados» se entenderán, de conformidad con el artículo 2, apartado 6, del Reglamento sobre modificaciones, los Estados miembros cuyas autoridades competentes hayan concedido una autorización de comercialización del medicamento en cuestión;

por «Estados miembros afectados» se entenderán todos los Estados miembros interesados excepto el Estado miembro de referencia;

por «autoridad nacional competente» se entenderá la autoridad competente del Estado miembro, de conformidad con el artículo 2, apartado 9, del Reglamento sobre modificaciones, que haya concedido una autorización de comercialización con arreglo a un procedimiento puramente nacional;

por «la Agencia» se entenderá la Agencia Europea de Medicamentos;

por «autoridad pertinente» se entenderá la autoridad competente de cada Estado miembro interesado, o la Agencia, en el caso de los medicamentos autorizados por el procedimiento centralizado; y

por «autoridad de referencia» se entenderá, en el contexto de los procedimientos de superagrupación de modificaciones y de división del trabajo, la Agencia, cuando al menos una de las autorizaciones de comercialización en cuestión sea una autorización de comercialización por el procedimiento centralizado, o la autoridad competente del Estado miembro elegida por el titular y aceptada por dicha autoridad competente, o elegida por la coordinación si ninguna de las autoridades competentes de los Estados miembros acepta actuar como autoridad de referencia, en los demás casos.

2. ORIENTACIONES EN MATERIA DE PROCEDIMIENTO PARA EL TRATAMIENTO DE LAS MODIFICACIONES

En las autorizaciones de comercialización se establecen los términos en los que se autoriza la comercialización de un medicamento dentro de la UE. Estas comprenden:

- la decisión por la que se concede la autorización de comercialización, incluido el resumen de las características del producto, y cualesquiera condiciones, obligaciones o restricciones que afecten a la autorización de comercialización, o cambios en el etiquetado o el prospecto relacionados con cambios en el resumen de las características del producto, emitida por la autoridad de comercialización; y

- un expediente técnico con los datos presentados por el titular de conformidad con los artículos 8, apartado 3, a 11 de la Directiva 2001/83/CE y su anexo I, el artículo 6 del Reglamento (CE) n.º 726/2004 y el artículo 7 del Reglamento (CE) n.º 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo ⁽⁷⁾.

El Reglamento sobre modificaciones establece los procedimientos para la modificación de una decisión por la que se concede la autorización de comercialización y el expediente técnico.

Sin embargo, los cambios en el etiquetado o el prospecto que no estén relacionados con el resumen de las características del producto no se rigen por los procedimientos del Reglamento sobre modificaciones, sino por el procedimiento establecido en el artículo 61, apartado 3, de la Directiva 2001/83/CE.

Las presentes directrices comprenden las siguientes categorías de modificaciones, definidas en el artículo 2 del Reglamento sobre modificaciones:

- Modificaciones de importancia menor de tipo IA,
- Modificaciones de importancia menor de tipo IB,
- Modificaciones de importancia mayor de tipo II,
- Extensiones,
- Restricciones urgentes de seguridad.

Presentación de una solicitud de modificación

Las solicitudes de modificación se presentarán por vía electrónica en formato de documento técnico común electrónico ⁽⁸⁾, de conformidad con las instrucciones establecidas por la autoridad pertinente, y contendrán los elementos enumerados en el anexo IV del Reglamento sobre modificaciones, presentados del modo siguiente con arreglo a las rúbricas y la numeración adecuadas del formato de las «Normas sobre medicamentos de la Unión Europea», volumen 2B, Nota explicativa para los solicitantes («UE-CTE») ⁽⁹⁾:

- Una carta de presentación.
- El formulario UE de solicitud de modificación electrónica (disponible en <https://esubmission.ema.europa.eu>) cumplimentado, que incluya (i) los datos de las autorizaciones de comercialización correspondientes, (ii) una indicación de las modificaciones individuales presentadas, (iii) el código de modificación con arreglo a lo establecido en el anexo de las presentes directrices, su versión electrónica o una recomendación expedida de conformidad con el artículo 5 del Reglamento sobre modificaciones y iv) cuando proceda, la confirmación de que se han cumplido todos los requisitos documentales.
- También deberá facilitarse un cuadro detallado en el que se indique la condición de presente/propuesto de todos los cambios incluidos en la presentación. Cuando una modificación sea consecuencia de otra o esté vinculada a otra, se facilitará una descripción de la relación entre dichas modificaciones en la sección pertinente del formulario de solicitud de modificación electrónica. Cuando una modificación se considere no clasificada, se incluirá una justificación detallada de su presentación como modificación de importancia menor de tipo IB (o como modificación de importancia mayor de tipo II, cuando lo solicite el titular al presentar la modificación). Cuando se presente una modificación de importancia menor de tipo IA, deberá indicarse la fecha de aplicación y confirmación de que se han cumplido todas las condiciones.

⁽⁷⁾ Reglamento (CE) n.º 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007, sobre medicamentos de terapia avanzada y por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) n.º 726/2004 (DO L 324 de 10.12.2007, p. 121, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2007/1394/oj>).

⁽⁸⁾ <https://esubmission.ema.europa.eu/ectd/index.html>.

⁽⁹⁾ EudraLex – volumen 2 – Legislación farmacéutica sobre notificación a los solicitantes y directrices reglamentarias para medicamentos de uso humano (https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-2_en) [sitio web en inglés].

- Se facilitarán la documentación o los datos pertinentes que justifiquen la modificación propuesta, incluida, cuando proceda, la documentación especificada en el anexo de las presentes directrices. Cuando la modificación afecte al resumen de las características del producto, al etiquetado, al prospecto o a las obligaciones y condiciones de un medicamento autorizado por un procedimiento centralizado, deberá incluirse el resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto revisados («la información sobre el producto»), presentado en el formato oportuno. En el caso de las modificaciones de importancia menor de tipo IA o IB, también deberán facilitarse traducciones de la información sobre el producto en el momento de la presentación. En todos los demás casos, deberán facilitarse inmediatamente después de un dictamen favorable sobre el procedimiento aplicable a los medicamentos autorizados por el procedimiento centralizado, o en un plazo de siete (7) días a partir del final del procedimiento de reconocimiento mutuo o del procedimiento descentralizado. Cuando una modificación afecte al diseño general y a la legibilidad del embalaje exterior y del acondicionamiento primario o del prospecto, deberán proporcionarse maquetas o muestras a las autoridades pertinentes;
- En caso de una (super)agrupación de modificaciones relativas a varias autorizaciones de comercialización, o de un procedimiento de división del trabajo, deberán presentarse una carta de presentación común y el formulario de solicitud de modificación electrónica junto con la documentación justificativa de cada modificación solicitada y, en su caso, la información sobre el producto revisada de cada uno de los medicamentos de que se trate. De este modo, las autoridades pertinentes podrán actualizar el expediente de cada una de las autorizaciones de comercialización incluidas en la (super)agrupación o el procedimiento de división del trabajo con la información modificada o nueva oportuna.
- Cuando se trate de modificaciones solicitadas por la autoridad competente derivadas de nuevos datos presentados, por ejemplo, en virtud de condiciones posteriores a la autorización u obligaciones de farmacovigilancia, se adjuntará a la carta de presentación una copia de la solicitud.
- En el caso de una modificación de importancia mayor de tipo II o de extensión de una autorización de comercialización, deberá facilitarse, en su caso, una actualización o adición a los resúmenes de calidad, así como síntesis no clínicas y clínicas, según proceda. Cuando se presenten informes de estudios no clínicos o clínicos, incluso si solo se presenta uno, se incluirá un resumen en el módulo 2.
- En caso de extensión de la autorización de comercialización, deberán facilitarse los datos justificativos relativos a la extensión propuesta. En el anexo II del capítulo 1 del volumen 2A de la Nota explicativa para los solicitantes se facilita orientación sobre los estudios complementarios adecuados que se requieren para dichas extensiones ⁽¹⁰⁾. Además, se facilitará un módulo 1 completo, con justificación de las ausencias de datos o documentos comprendidos en la sección pertinente del módulo 1.

En los sitios web de la Agencia y del grupo de coordinación (CMDh) se ofrecen más detalles sobre los requisitos técnicos relativos a la presentación de solicitudes de modificación ⁽¹¹⁾.

Los titulares deberán facilitar inmediatamente a la autoridad pertinente cualquier información que esta solicite sobre la aplicación de una modificación determinada.

Cuando las modificaciones de un grupo sean de diferentes tipos, el grupo se presentará y se tramitará con arreglo al tipo de modificación «más alto» de los incluidos en el grupo.

Cuando esté justificado, la Agencia y el CMDh, según proceda, podrán publicar determinados casos en los que los cambios relacionados serían aceptables dentro de una única solicitud de modificación sin agrupación.

2.1. **Modificaciones de importancia menor de tipo IA**

En esta sección se ofrece orientación sobre la aplicación de los artículos 7, 7 bis, 8, 11, 13 bis, 13 quinquies, 13 sexies, 14, 17, 23 y 24 del Reglamento sobre modificaciones a las modificaciones de importancia menor de tipo IA.

El Reglamento sobre modificaciones y el anexo de las presentes directrices recogen una lista de cambios que se consideran modificaciones de importancia menor de tipo IA.

⁽¹⁰⁾ https://health.ec.europa.eu/system/files/2019-07/vol2a_chap1_en_0.pdf.

⁽¹¹⁾ El grupo de coordinación a que se refiere el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE también se denomina Grupo de Coordinación para Procedimientos de Reconocimiento Mutuo y Descentralizado-Medicamentos Humanos (CMDh).

El anexo de las presentes directrices aclara las condiciones que deben cumplirse para que un cambio siga un procedimiento de notificación de tipo IA y especifica qué modificaciones de importancia menor de tipo IA deben notificarse inmediatamente después de su aplicación.

2.1.1. **Presentación de modificaciones de importancia menor de tipo IA**

Las modificaciones de importancia menor de tipo IA no requieren el examen previo de las autoridades competentes para poder ser aplicadas por el titular. No obstante, debe presentarse simultáneamente a todas las autoridades pertinentes una notificación de la modificación de importancia menor de tipo IA en un plazo de doce meses a partir de su aplicación.

A diferencia de lo anterior, las modificaciones de importancia menor de tipo IA que requieran notificación inmediata de conformidad con el anexo de las presentes directrices deberán presentarse inmediatamente después de su aplicación para garantizar la supervisión continua del medicamento.

2.1.1.1. *Agrupación*

En virtud de los artículos 7, apartado 2, y 13 *quinquies*, apartado 2, del Reglamento sobre modificaciones («Agrupación»), el titular podrá presentar varias modificaciones de importancia menor de tipo IA para la misma autorización de comercialización en una misma notificación. En el caso de los procedimientos puramente nacionales, dicha notificación también podrá abarcar una o varias modificaciones de importancia menor de tipo IA idénticas para varias autorizaciones de comercialización concedidas en el mismo Estado miembro.

Sin la aceptación de las autoridades pertinentes, podrá utilizarse una agrupación de modificaciones de importancia menor de tipo IA que no requieran notificación inmediata (para una única autorización de comercialización), independientemente de la vía del procedimiento de autorización de comercialización, únicamente en el contexto de una actualización anual, como se describe a continuación (véase la sección 2.1.1.3).

2.1.1.2. *Superagrupación*

Además de lo anterior, de conformidad con el artículo 7 *bis* del Reglamento sobre modificaciones, podrá presentarse un grupo de modificaciones de importancia menor de tipo IA en una única notificación para varias autorizaciones de comercialización pertenecientes al mismo titular siempre que las modificaciones notificadas sean idénticas para todas las autorizaciones de comercialización correspondientes («superagrupación»). La superagrupación es posible en los siguientes casos:

- Una o varias modificaciones de importancia menor de tipo IA enumeradas en los capítulos E y Q del anexo de las presentes directrices notificadas al mismo tiempo para varias autorizaciones de comercialización concedidas de conformidad con el procedimiento de reconocimiento mutuo, descentralizado o puramente nacional en varios Estados miembros.
- Una o varias modificaciones de importancia menor de tipo IA notificadas al mismo tiempo para varias autorizaciones de comercialización concedidas de conformidad con el procedimiento de reconocimiento mutuo o descentralizado, cuando el Estado miembro de referencia sea el mismo para dichos procedimientos.
- Una o varias modificaciones de importancia menor de tipo IA notificadas al mismo tiempo para varias autorizaciones de comercialización concedidas con arreglo al procedimiento centralizado.
- Una o varias modificaciones de tipo IA notificadas al mismo tiempo para varias autorizaciones de comercialización concedidas de conformidad con el procedimiento de reconocimiento mutuo, descentralizado o puramente nacional en varios Estados miembros, siempre que la autoridad de referencia, en consulta con las autoridades afectadas, acepte la superagrupación propuesta.

Dado que la experiencia se adquiere a lo largo del tiempo, en el futuro pueden determinarse otros supuestos, en cuyo caso se proporcionarán las orientaciones operativas oportunas en los sitios web de la Agencia y del CMDh.

2.1.1.3. *Actualización anual de las modificaciones de importancia menor de tipo IA que no requieran notificación inmediata*

Las modificaciones de importancia menor de tipo IA que no requieran notificación inmediata se recogerán y presentarán como i) una actualización anual, ii) parte de una agrupación, junto con modificaciones de otros tipos (como se describe en las secciones 2.2.1 y 2.3.1 de las directrices), o iii) parte de una superagrupación (tal como se describe en la sección 2.1.1.2). En el caso de más de una modificación de importancia menor de tipo IA, la actualización anual deberá cumplir las condiciones de agrupación o superagrupación, según lo especificado anteriormente.

Excepcionalmente, la autoridad pertinente podrá aceptar las solicitudes individuales de una o varias modificaciones de importancia menor de tipo IA, teniendo en cuenta los casos enumerados en los sitios web de la Agencia y del CMDh.

2.1.2. **Examen de las modificaciones de importancia menor de tipo IA en el marco de procedimientos de reconocimiento mutuo y puramente nacionales**

El Estado miembro de referencia o la autoridad competente de un Estado miembro examinará las modificaciones de importancia menor de tipo IA en un plazo de treinta días a partir de su recepción.

A los treinta días a más tardar, el Estado miembro de referencia o la autoridad competente de un Estado miembro informará de los resultados de su examen al titular y, cuando proceda, a los Estados miembros afectados. Si la autorización de comercialización requiere alguna modificación de la decisión por la que fue concedida, todos los Estados miembros interesados actualizarán dicha decisión en consonancia con la modificación aceptada en un plazo de seis (6) meses a partir de la fecha de recepción de los resultados del examen, siempre que se hayan presentado a los Estados miembros interesados los documentos necesarios para la modificación de la autorización de comercialización.

Cuando se presenten una o varias modificaciones de importancia menor de tipo IA en el marco de una misma notificación, se informará al titular de las modificaciones que hayan sido aceptadas o rechazadas a raíz del examen. El titular de la autorización de comercialización deberá dejar de aplicar cualquier modificación rechazada.

2.1.3. **Examen de las modificaciones de importancia menor de tipo IA en el marco del procedimiento centralizado**

La Agencia examinará la modificación de importancia menor de tipo IA en un plazo de treinta días a partir de su recepción, y facilitará al ponente una copia de la modificación de importancia menor de tipo IA únicamente a título informativo.

A los treinta días a más tardar, la Agencia informará al titular de los resultados de su examen. Cuando el resultado de la evaluación sea favorable y la decisión de la Comisión por la que se concedió la autorización de comercialización requiera alguna modificación, la Agencia informará a la Comisión y le remitirá la documentación revisada. En tales casos, la Comisión modificará la decisión por la que concedió la autorización de comercialización en un plazo de doce meses.

Cuando se presenten una o varias modificaciones de importancia menor de tipo IA como parte de una notificación, la Agencia informará claramente al titular de las modificaciones que hayan sido aceptadas o rechazadas a raíz del examen. El titular de la autorización de comercialización deberá dejar de aplicar cualquier modificación rechazada.

2.2. **Modificaciones de importancia menor de tipo IB**

Esta sección ofrece orientación sobre la aplicación de los artículos 7, 9, 11, 13 *ter*, 13 *quinqüies*, 13 *sexies*, 15, 17, 23 y 24 del Reglamento sobre modificaciones a las modificaciones de importancia menor de tipo IB.

El Reglamento sobre modificaciones y el anexo de las presentes directrices recogen una lista de cambios que se consideran modificaciones de importancia menor de tipo IB. Estas modificaciones de importancia menor deben notificarse antes de ser aplicadas. Tras la confirmación de una notificación válida y la notificación del inicio del procedimiento, el titular deberá esperar treinta días antes de aplicar el cambio para asegurarse de que las autoridades pertinentes consideran aceptable la notificación.

2.2.1. **Presentación de modificaciones de importancia menor de tipo IB**

Las notificaciones de modificaciones de importancia menor de tipo IB deben ser presentadas por el titular simultáneamente a todas las autoridades pertinentes.

2.2.1.1. *Agrupación*

Los titulares podrán agrupar en una sola notificación la presentación de varias modificaciones de importancia menor de tipo IB o, alternativamente, agrupar la presentación de una o varias modificaciones de importancia menor de tipo IB con modificaciones de importancia menor relativas a la misma autorización de comercialización, siempre que se trate de una de las posibilidades enumeradas en el anexo III del Reglamento sobre modificaciones o cuando así se haya acordado previamente con el Estado miembro de referencia, la autoridad nacional competente o la Agencia, según corresponda.

En el caso de medicamentos autorizados con arreglo a procedimientos puramente nacionales, el titular podrá también agrupar varias modificaciones de importancia menor de tipo IB que afecten a varias autorizaciones de comercialización en un mismo Estado miembro o agrupar una o varias modificaciones de importancia menor de tipo IB y otras modificaciones de importancia menor que afecten a varias autorizaciones de comercialización en un mismo Estado miembro siempre que (i) las modificaciones sean las mismas para todas las autorizaciones de comercialización correspondientes, (ii) las modificaciones se presenten al mismo tiempo a la autoridad nacional competente, y (iii) la autoridad nacional competente haya accedido previamente a la agrupación.

2.2.1.2. *División del trabajo*

Cuando la misma modificación de importancia menor de tipo IB o el mismo grupo de modificaciones de importancia menor, tal y como se ha descrito, afecten a varias autorizaciones de comercialización del mismo titular, este deberá presentar estas modificaciones como una única solicitud de división del trabajo (véase la sección 3 sobre división del trabajo). Si se ha presentado una solicitud con una o varias modificaciones, pero no se han incluido todas las autorizaciones de comercialización afectadas del mismo titular en una única solicitud como «división del trabajo», el titular deberá modificar su solicitud.

2.2.2. **Examen de las modificaciones de importancia menor de tipo IB en el marco de procedimientos de reconocimiento mutuo y procedimientos puramente nacionales**

Las notificaciones de modificaciones de importancia menor de tipo IB se tramitarán como sigue:

En un plazo de siete (7) días, el Estado miembro de referencia o la autoridad nacional competente, según proceda, comprobará si el cambio propuesto puede considerarse una modificación de importancia menor de tipo IB y si la notificación es válida («validación») antes del inicio del procedimiento.

Cuando la modificación propuesta no se considere ni se clasifique como modificación de importancia menor de tipo IB de conformidad con el anexo de las presentes directrices (incluida cualquier versión electrónica actualizada de estas), o en una recomendación con arreglo al artículo 5 del Reglamento sobre modificaciones, y el Estado miembro de referencia o la autoridad nacional competente, según proceda, opine que podría tener repercusiones significativas en la calidad, la seguridad o la eficacia del medicamento, se informará inmediatamente al titular y a los Estados miembros afectados, cuando proceda. En tales casos, se solicitará al titular que modifique y complete su solicitud de manera que se cumplan los requisitos aplicables a una modificación de importancia mayor de tipo II. Una vez recibida la solicitud de modificación válida revisada, se inicia un proceso de evaluación de modificación de importancia mayor de tipo II (véase la sección 2.3.2).

Si el Estado miembro de referencia o la autoridad nacional competente, según proceda, opina que la modificación propuesta puede considerarse una modificación de importancia menor de tipo IB, se informará al titular del resultado de la validación y se le notificará la fecha de inicio del procedimiento.

En un plazo de treinta días a partir del acuse de recibo de una notificación válida y de la notificación de inicio del procedimiento, la autoridad competente notificará al titular el resultado del procedimiento. Si la autoridad competente no ha notificado al titular el resultado del procedimiento en un plazo de treinta días a partir del inicio del procedimiento, la notificación se considerará aceptada.

Si el resultado es desfavorable, podrá solicitarse al titular que modifique la notificación en un plazo de treinta días para tomar en consideración las razones de dicho resultado. Si el titular no lo hace, la modificación se considerará rechazada.

En un plazo de treinta días a partir de la recepción de la notificación modificada, el Estado miembro de referencia o la autoridad nacional competente, según proceda, informará al titular de la aceptación o el rechazo de la modificación, exponiendo las razones del resultado si este es desfavorable. Cuando proceda, se informará de ello a los Estados miembros afectados.

Cuando se haya presentado un grupo de modificaciones de importancia menor como parte de una misma notificación, el Estado miembro de referencia o la autoridad competente, según proceda, informará al titular y a los Estados miembros afectados de qué modificaciones han sido aceptadas o rechazadas. El titular podrá retirar modificaciones individuales de ese grupo de modificaciones durante el procedimiento antes de que el Estado miembro de referencia o la autoridad nacional competente haya concluido el examen.

En caso necesario, las autoridades pertinentes modificarán la autorización de comercialización en un plazo de seis (6) meses a partir de la fecha de finalización del procedimiento. No obstante, las modificaciones de importancia menor de tipo IB aceptadas podrán aplicarse sin esperar a la modificación de la autorización de comercialización.

2.2.3. **Examen de las modificaciones de importancia menor de tipo IB en el marco del procedimiento centralizado**

La Agencia gestionará las notificaciones de una modificación de importancia menor de tipo IB como sigue:

En un plazo de siete (7) días, la Agencia comprobará si el cambio propuesto puede considerarse una modificación de importancia menor de tipo IB y si la notificación es válida («validación») antes del inicio del procedimiento.

Cuando la modificación propuesta no se considere ni clasifique como modificación de importancia menor de tipo IB de conformidad con el anexo de las presentes directrices (incluida cualquier versión electrónica actualizada de estas), o en una recomendación con arreglo al artículo 5 del Reglamento sobre modificaciones, y la Agencia opine que podría tener repercusiones significativas en la calidad, la seguridad o la eficacia del medicamento, se informará inmediatamente al titular del resultado desfavorable. En tales casos, se solicitará al titular que modifique y complete su solicitud de manera que se cumplan los requisitos aplicables a una modificación de importancia mayor de tipo II. Una vez recibida la solicitud de modificación válida revisada, se inicia un proceso de evaluación de modificación de importancia mayor de tipo II (véase la sección 2.3.5).

Si la Agencia opina que la modificación propuesta puede considerarse una modificación de importancia menor de tipo IB, se comunicará al titular el resultado de la validación y se le notificará la fecha de inicio del procedimiento.

El ponente participa en la evaluación de la notificación de la modificación de importancia menor de tipo IB.

En un plazo de treinta días a partir del acuse de recibo de una notificación válida y de la notificación de inicio del procedimiento, la Agencia notificará al titular el resultado. Si la Agencia no ha notificado al titular el resultado del procedimiento en un plazo de treinta días a partir del inicio del procedimiento, la notificación se considerará aceptada.

Si el resultado es desfavorable, podrá solicitarse al titular que modifique la notificación en un plazo de treinta días y tome debidamente en consideración las razones de dicho resultado. Si el titular no modifica la notificación en el plazo de treinta días con arreglo a lo solicitado, la notificación será rechazada.

En un plazo de treinta días a partir del acuse de recibo de la notificación modificada, la Agencia informará al titular de la aceptación o el rechazo de la modificación, exponiendo las razones del resultado si este es desfavorable.

Cuando se presente un grupo de modificaciones de importancia menor como parte de una misma notificación, la Agencia informará al titular de las modificaciones que hayan sido aceptadas o rechazadas. El titular podrá retirar modificaciones individuales de ese grupo de modificaciones durante el procedimiento antes de que la Agencia haya finalizado su evaluación.

Si el dictamen de la Agencia es favorable y la modificación afecta a los términos de la decisión de la Comisión por la que se concede la autorización de comercialización, la Agencia se lo notificará a la Comisión y le transmitirá la documentación pertinente. En caso necesario, la Comisión modificará la autorización de comercialización en un plazo de doce meses. No obstante, la modificación de importancia menor de tipo IB aceptada podrá aplicarse sin esperar a la modificación de la decisión de la Comisión por la que se concede la autorización de comercialización. Las modificaciones aceptadas se incluirán en los anexos de cualquier procedimiento reglamentario en curso o posterior que dé lugar a la necesidad de emitir una decisión de la Comisión.

2.3. **Modificaciones de importancia mayor de tipo II**

Esta sección ofrece orientación sobre la aplicación de los artículos 7, 10, 11, 13, 13 *quater*, 13 *quinqüies*, 13 *sexies*, 16, 17, 23 y 24 del Reglamento sobre modificaciones a las modificaciones de importancia mayor de tipo II.

El Reglamento sobre modificaciones y el anexo de las presentes directrices recogen una lista de cambios que se consideran modificaciones de importancia mayor de tipo II. Dichas modificaciones de importancia mayor requieren la aprobación de las autoridades pertinentes para poder aplicarse.

2.3.1. **Presentación de modificaciones de importancia mayor de tipo II**

Las solicitudes de modificaciones de importancia mayor de tipo II deberán ser presentadas por el titular simultáneamente a todas las autoridades pertinentes.

2.3.1.1. *Agrupación*

Los titulares podrán agrupar en una sola solicitud la presentación de varias modificaciones de importancia mayor de tipo II relativas a la misma autorización de comercialización o, alternativamente, agrupar la presentación de una o varias modificaciones de importancia mayor de tipo II con modificaciones de importancia menor relativas a la misma autorización de comercialización, siempre que se trate de una de las posibilidades enumeradas en el anexo III del Reglamento sobre modificaciones o cuando así se haya acordado previamente con el Estado miembro de referencia, la autoridad nacional competente o la Agencia, según corresponda.

En el caso de medicamentos autorizados con arreglo a procedimientos puramente nacionales, el titular podrá también agrupar varias modificaciones de importancia mayor de tipo II que afecten a varias autorizaciones de comercialización en un mismo Estado miembro o agrupar una o varias modificaciones de importancia mayor de tipo II y otras modificaciones de importancia menor que afecten a varias autorizaciones de comercialización en un mismo Estado miembro siempre que i) las modificaciones sean las mismas para todas las autorizaciones de comercialización correspondientes, ii) las modificaciones se presenten al mismo tiempo a la autoridad nacional competente, y iii) dicha autoridad competente haya accedido previamente a la agrupación.

2.3.1.2. *División del trabajo*

Cuando la misma modificación de importancia mayor de tipo II o el mismo grupo de modificaciones, tal y como se ha descrito, afecten a varias autorizaciones de comercialización del mismo titular, este deberá presentar estas modificaciones como una única solicitud de división del trabajo (véase la sección 3 sobre «división del trabajo»). Si se ha presentado una solicitud con una o varias modificaciones, pero no se han incluido todas las autorizaciones de comercialización afectadas del mismo titular en una única solicitud como división del trabajo, el titular deberá modificar su solicitud.

2.3.2. **Evaluación de las modificaciones de importancia mayor de tipo II en el marco de los procedimientos de reconocimiento mutuo y puramente nacionales**

Una vez recibida una solicitud de modificación de tipo II, esta se tramitará como sigue:

Antes del inicio del procedimiento, el Estado miembro de referencia o la autoridad nacional competente, según proceda, acusará recibo de una solicitud válida de modificación de importancia mayor de tipo II. Asimismo, antes del inicio del procedimiento se informará del calendario al titular y a los Estados miembros afectados, cuando proceda.

En el caso del procedimiento de reconocimiento mutuo, el Estado miembro de referencia elaborará un proyecto de informe de evaluación y una decisión sobre la solicitud de conformidad con el calendario previsto. A continuación, estos se distribuirán al titular, a título informativo, y a los Estados miembros afectados, que enviarán sus observaciones al Estado miembro de referencia en los plazos establecidos en el calendario.

Durante el procedimiento, el Estado miembro de referencia o la autoridad nacional competente, según proceda, podrá solicitar al titular que facilite información adicional, en cuyo caso el procedimiento se suspenderá hasta que se haya recibido la información.

2.3.3. **Resultado de la evaluación de modificaciones de tipo II en el marco del procedimiento de reconocimiento mutuo**

Tras recibir la respuesta del titular, el Estado miembro de referencia completará el proyecto de informe de evaluación y la decisión sobre la solicitud y los transmitirá a los Estados miembros afectados para que formulen sus comentarios, así como al titular, a efectos informativos.

En un plazo de treinta días a partir de la recepción del informe de evaluación y de la decisión, los Estados miembros afectados procederán a reconocer la decisión e informar al Estado miembro de referencia en consecuencia, a menos que se detecte un posible riesgo grave para la salud pública que impida a un Estado miembro afectado hacerlo. El Estado miembro de que se trate deberá informar al Estado miembro de referencia en un plazo de treinta días y exponer pormenorizadamente su posición.

El Estado miembro de referencia remitirá la solicitud al grupo de coordinación para la aplicación del artículo 29, apartados 3, 4 y 5, de la Directiva 2001/83/CE en relación con los puntos objeto de desacuerdo e informará de ello al titular y a los Estados miembros afectados. El titular no está facultado para iniciar un procedimiento de consulta.

Cuando una solicitud en relación con una agrupación de modificaciones que incluya al menos una modificación de importancia mayor de tipo II se remita al grupo de coordinación, la decisión sobre las modificaciones no sujetas a la consulta se suspenderá hasta que el procedimiento de consulta haya concluido. Esto también es aplicable a las consultas al Comité de medicamentos de uso humano («el Comité») con arreglo a los artículos 32 a 34 de la Directiva 2001/83/CE. Sin embargo, el grupo de coordinación y, en su caso, el Comité solo analizarán las modificaciones en las que se haya detectado un posible riesgo grave para la salud humana, no todo el grupo de modificaciones.

El Estado miembro de referencia informará al titular y a los Estados miembros afectados de la aprobación de la modificación o de su rechazo, y expondrá las razones cuando el resultado sea desfavorable.

Si se presentan en una sola solicitud varias modificaciones de importancia mayor de tipo II o un grupo de modificaciones de importancia mayor de tipo II y otras modificaciones de importancia menor, el Estado miembro de referencia informará al titular y a los Estados miembros afectados de las modificaciones que han sido aceptadas o rechazadas. El titular podrá retirar modificaciones individuales de ese grupo de modificaciones durante el procedimiento antes de que el Estado miembro de referencia haya finalizado el procedimiento.

La modificación de importancia mayor de tipo II aceptada podrá aplicarse treinta días después de que el titular haya sido informado de su aceptación por el Estado miembro de referencia, siempre que se hayan transmitido al Estado miembro interesado los documentos necesarios para modificar la autorización de comercialización. En los casos en que la solicitud haya sido sometida a una consulta, no se aplicará la modificación hasta que dicho proceso no determine su aceptación. No obstante, las modificaciones del grupo no sujetas al procedimiento de consulta podrán aplicarse si lo acepta el Estado miembro de referencia.

Después de la aprobación de las modificaciones, si es necesario, las autoridades competentes de los Estados miembros interesados modificarán la autorización de comercialización para reflejar las modificaciones, siempre que se hayan transmitido a los Estados miembros interesados los documentos necesarios para la modificación de la autorización de comercialización.

Las modificaciones relacionadas con cuestiones de seguridad deben aplicarse inmediatamente.

2.3.4. **Resultado de la evaluación de modificaciones de importancia mayor de tipo II en el marco del procedimiento puramente nacional**

Tras recibir la respuesta del titular, la autoridad nacional competente finalizará su decisión sobre la solicitud e informará al titular de si la modificación ha sido aceptada o rechazada, exponiendo los motivos cuando se trate de un resultado desfavorable.

Si se presentan en una misma solicitud varias modificaciones de importancia mayor de tipo II o un grupo de modificaciones de importancia mayor de tipo II y otras modificaciones de importancia menor, la autoridad nacional competente informará al titular de las modificaciones que han sido aceptadas o rechazadas. El titular podrá retirar modificaciones individuales de ese grupo de modificaciones durante el procedimiento antes de que la autoridad nacional competente haya finalizado su evaluación.

Una vez aceptada la modificación, en un plazo de dos meses, la autoridad competente del Estado miembro, en caso necesario, modificará la autorización de comercialización para reflejar la modificación, siempre que haya recibido los documentos necesarios para modificar dicha autorización.

La modificación de importancia mayor de tipo II aceptada podrá aplicarse después de que el titular haya sido informado de su aceptación por la autoridad nacional competente, siempre que se hayan presentado los documentos necesarios para modificar la autorización de comercialización.

Las modificaciones relacionadas con cuestiones de seguridad deben aplicarse inmediatamente.

2.3.5. **Evaluación de modificaciones de importancia mayor de tipo II en el marco del procedimiento centralizado**

Una vez recibida una solicitud de modificación de tipo II, la Agencia la tramitará como sigue:

La Agencia procederá a acusar recibo de una solicitud válida de modificación de importancia mayor de tipo II antes del inicio del procedimiento. Se informará del calendario al titular al inicio del procedimiento.

La Agencia elaborará un informe de evaluación y un dictamen sobre la solicitud. Durante el procedimiento, la Agencia podrá solicitar al titular que facilite información adicional, en cuyo caso el procedimiento se suspenderá hasta que se haya recibido la información.

Los plazos para que el Comité evalúe las respuestas dependerán de la complejidad y la cantidad de datos que deban facilitarse al titular. El calendario de la evaluación podrá consultarse en el sitio web de la Agencia.

Podrá darse una explicación oral a petición del Comité o del titular, cuando proceda.

2.3.6. **Resultado de la evaluación de modificaciones de importancia mayor de tipo II en el marco del procedimiento centralizado**

Una vez adoptado un dictamen, la Agencia informará al titular, en un plazo de quince días, de si este es favorable o desfavorable, exponiendo los motivos en caso de que sea desfavorable.

Si se presentan en una misma solicitud varias modificaciones de importancia mayor de tipo II o un grupo de modificaciones de importancia mayor de tipo II y otras modificaciones de importancia menor, la Agencia emitirá un dictamen sobre el resultado del procedimiento. Dicho dictamen incluirá una lista de las modificaciones que no se consideran aceptables. El titular podrá retirar modificaciones individuales de ese grupo de modificaciones durante el procedimiento antes de que la Agencia haya adoptado el dictamen.

El procedimiento de reexamen contemplado en el artículo 9, apartado 2, del Reglamento (CE) n.º 726/2004 también se aplicará a los dictámenes adoptados sobre modificaciones de importancia mayor de tipo II.

Cuando el dictamen de la Agencia sea favorable y la modificación afecte a los términos de la decisión de la Comisión por la que se concedió la autorización de comercialización, la Agencia notificará a la Comisión su dictamen y los motivos de este y enviará los documentos necesarios para modificar la autorización de comercialización.

Tras recibir el dictamen y la información pertinente, en relación con los casos establecidos en el artículo 23, apartado 1 *bis*, del Reglamento sobre modificaciones, la Comisión modificará la autorización de comercialización en un plazo de dos meses.

En caso de otras modificaciones, la Comisión modificará la decisión por la que concedió la autorización de comercialización en un plazo de doce meses.

Las modificaciones de importancia mayor de tipo II aceptadas que requieran la modificación de la decisión de la Comisión por la que se concedió la autorización de comercialización solo se podrán aplicar una vez que el titular haya sido informado de la decisión de la Comisión. Cuando la modificación de la decisión por la que se concedió la autorización de comercialización no sea necesaria en un plazo de dos meses, o cuando la modificación aprobada no afecte a los términos de dicha decisión, la modificación podrá aplicarse una vez que el titular haya sido informado por la Agencia de que su dictamen es favorable.

Las modificaciones relativas a cuestiones de seguridad deben aplicarse inmediatamente.

2.4. **Extensiones**

El anexo I del Reglamento sobre modificaciones contiene una lista de los cambios que deben considerarse extensiones. En virtud del artículo 19 del Reglamento sobre modificaciones, estas solicitudes se evaluarán con arreglo al mismo procedimiento que la autorización original de comercialización a la que se refieren. La extensión puede concederse como una nueva autorización de comercialización o incluirse en la autorización de comercialización original a la que hace referencia.

El titular deberá presentar las solicitudes de extensión simultáneamente a todas las autoridades pertinentes.

Los titulares podrán agrupar en una sola solicitud la presentación de varias extensiones o, alternatively, podrán agrupar una o varias extensiones y una o más modificaciones relativas a la misma autorización de comercialización, siempre que se trate de una de las posibilidades enumeradas en el anexo III del Reglamento sobre modificaciones o cuando así se haya acordado previamente con el Estado miembro de referencia, la autoridad nacional competente o la Agencia, según corresponda. El Reglamento sobre modificaciones no prevé que se aplique la división del trabajo a las solicitudes de extensión.

2.5. **Actualización anual de las vacunas contra la gripe humana y el coronavirus humano**

En esta sección se ofrece orientación sobre la aplicación de los artículos 12, 13 septies y 18 del Reglamento sobre modificaciones a la actualización anual de las vacunas contra la gripe humana.

Existe un procedimiento «rápido» especial de modificación para el cambio anual de principios activos para la actualización anual de la vacuna contra la gripe humana con el fin de cumplir la recomendación de la UE sobre la composición de la vacuna contra las cepas del virus de la gripe humana de la siguiente temporada.

Para todas las demás modificaciones relativas a las vacunas contra la gripe humana se seguirán los procedimientos de modificación recogidos en otras secciones de las presentes directrices.

El procedimiento «rápido» se desarrolla en dos etapas: la primera consiste en evaluar los documentos administrativos y cualitativos, tales como el resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto, así como la documentación química, farmacéutica y biológica; la segunda consiste en evaluar cualquier dato adicional.

Se recomienda a los titulares que analicen por adelantado las solicitudes de actualización anual con el Estado miembro de referencia, la autoridad nacional competente o la Agencia, según corresponda.

Cuando proceda, la Agencia establecerá un procedimiento de actualización anual de las vacunas contra el coronavirus humano. Este procedimiento será de aplicación tras un anuncio publicado en el sitio web de la Agencia. El anuncio también mencionará los detalles del procedimiento, como el plazo de aplicación.

Las vacunas contra la gripe humana y el coronavirus humano pueden actualizarse fuera del procedimiento anual. En tales casos, se contactará previamente con la autoridad pertinente para analizar esta medida, el paquete de datos (incluidos la estructura y el contenido del módulo 3) y el calendario.

Además, el artículo 21 del Reglamento sobre modificaciones establece un procedimiento especial de urgencia para pandemias de gripe humana o coronavirus humano, reconocidas por la Comisión, de conformidad con el Reglamento (UE) 2022/2371 del Parlamento Europeo y del Consejo ⁽¹²⁾ (véase la sección 2.6).

2.5.1. **Presentación de solicitudes de modificación para la actualización anual de las vacunas contra la gripe humana**

Las modificaciones relativas a cambios del principio activo para la actualización anual de las vacunas contra la gripe humana deberán presentarse al Estado miembro de referencia y a todos los Estados miembros afectados, a la autoridad nacional competente o a la Agencia, según corresponda.

2.5.2. **Evaluación de las modificaciones para la actualización anual de las vacunas contra la gripe humana en el marco del procedimiento de reconocimiento mutuo**

El Estado miembro de referencia tramitará las solicitudes de actualización anual del siguiente modo:

El Estado miembro de referencia acusará recibo de una solicitud válida en un plazo de siete (7) días e informará al titular y a los Estados miembros interesados del inicio del procedimiento.

⁽¹²⁾ Reglamento (UE) 2022/2371 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 23 de noviembre de 2022, sobre las amenazas transfronterizas graves para la salud y por el que se deroga la Decisión n.º 1082/2013/UE (DO L 314 de 6.12.2022, p. 26, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2022/2371/oj>).

El Estado miembro de referencia preparará un informe de evaluación y una decisión sobre la solicitud, y considerará en primer lugar los datos administrativos y cualitativos. El Estado miembro de referencia deberá enviar la evaluación y el borrador de la decisión en un plazo de cuarenta y cinco días, tal como se establece en el Reglamento sobre modificaciones. Por consiguiente, a fin de disponer de tiempo suficiente para la evaluación de datos adicionales (como los datos clínicos y sobre la estabilidad), se espera que el Estado miembro de referencia concluya su evaluación de los datos administrativos y cualitativos en un plazo de treinta días desde la recepción de una solicitud válida.

El Estado miembro de referencia podrá solicitar al titular que presente información adicional, como datos clínicos o sobre la estabilidad, en cuyo caso informará a los Estados miembros afectados. Cuando se envíe una solicitud de información adicional al titular, el procedimiento se suspenderá hasta que se reciba la información solicitada.

El Estado miembro de referencia remitirá su informe de evaluación y el borrador de la decisión a los Estados miembros afectados. En un plazo de doce días desde la fecha de la recepción, los Estados miembros afectados adoptarán una decisión e informarán de ella al titular y al Estado miembro de referencia.

2.5.3. **Evaluación de las modificaciones para la actualización anual de las vacunas contra la gripe humana en el marco del procedimiento puramente nacional**

La autoridad nacional competente tramitará las solicitudes de modificación anual de las vacunas contra la gripe humana de la siguiente manera:

La autoridad nacional competente acusará recibo de una solicitud válida de una modificación anual de las vacunas contra la gripe humana e informará al titular.

Durante el período de evaluación, la autoridad nacional competente podrá pedir al titular que aporte información adicional, como datos clínicos o sobre la estabilidad, en cuyo caso el procedimiento se suspenderá hasta que se haya recibido la información solicitada.

Dentro de los cuarenta y cinco días posteriores a la recepción de una solicitud válida, la autoridad nacional competente concluirá la evaluación, también su decisión sobre la solicitud, e informará al titular de si la modificación ha sido aceptada o rechazada, exponiendo los motivos cuando se trate de un resultado desfavorable.

2.5.4. **Evaluación de las modificaciones para la actualización anual de las vacunas contra la gripe humana y el coronavirus humano en el marco del procedimiento centralizado**

La Agencia tramitará las solicitudes para la actualización anual de las vacunas contra la gripe humana del modo siguiente:

La Agencia acusará recibo de una solicitud válida de modificación anual de las vacunas contra la gripe humana en un plazo de siete días e informará al titular del inicio del procedimiento.

La Agencia dispondrá de hasta cincuenta y cinco días, desde el inicio del procedimiento, para evaluar la solicitud. Elaborará un informe de evaluación y un dictamen sobre la solicitud. La Agencia podrá pedir al titular que aporte información adicional, como datos clínicos o sobre la estabilidad, en cuyo caso el procedimiento se suspenderá hasta que se haya recibido la información solicitada.

En caso necesario y basándose en el dictamen de la Agencia, la Comisión podrá modificar la decisión por la que se concedió la autorización de comercialización.

Este procedimiento podrá aplicarse en el caso de una vacuna contra el coronavirus humano una vez que se haya publicado un anuncio en el sitio web de la Agencia. El anuncio recogerá los detalles del procedimiento, también el calendario de aplicación. A falta de tal procedimiento específico, toda actualización de una vacuna contra el coronavirus humano deberá tramitarse de conformidad con la sección 2.6 que figura a continuación.

2.6. **Vacunas humanas para hacer frente a una emergencia de salud pública potencial o reconocida en la Unión**

A tenor de lo dispuesto en los anexos I y II del Reglamento sobre modificaciones, podrá actualizarse el principio activo de las vacunas autorizadas contra la gripe humana, las vacunas contra el coronavirus o cualquier otra vacuna humana que pueda hacer frente a una emergencia de salud pública en la Unión Europea.

Tal como se refleja en el anexo II, estos cambios se clasifican como modificaciones de importancia mayor de tipo II.

Se aconseja a los titulares que analicen previamente la presentación de dichas modificaciones con la Agencia o, en su caso, con el Estado miembro de referencia o la autoridad nacional competente, a fin de examinar la idoneidad del cambio del principio activo, teniendo en cuenta (i) la situación epidemiológica, (ii) el nivel de urgencia, (iii) el paquete de datos, incluida la estructura del módulo 3, y (iv) los plazos.

Cualquier otra modificación en vacunas autorizadas contra la gripe humana, vacunas contra el coronavirus o cualquier otra vacuna humana con potencial para hacer frente a una emergencia de salud pública en la Unión que no esté directamente relacionada con los cambios del principio activo seguirá los procedimientos de modificación pertinentes establecidos en otras secciones de las presentes directrices. En el caso de las vacunas contra el coronavirus o de cualquier otra vacuna humana con potencial para hacer frente a una emergencia de salud pública en la Unión, podrá permitirse añadir el principio activo a la misma autorización de comercialización, previo acuerdo de las autoridades competentes. Esto puede dar lugar a la coexistencia de diferentes versiones de la vacuna (diferentes serotipos, cepas, antígenos o secuencias de codificación o combinación de serotipos, cepas, antígenos o secuencias de codificación).

A fin de garantizar la diferenciación adecuada de las diferentes versiones de la vacuna y facilitar la trazabilidad y el seguimiento de farmacovigilancia, los titulares incluirán calificadores o abreviaturas en la denominación arbitraria. Además, de producirse tal coexistencia, la diferenciación en el envase de las distintas versiones de la vacuna será de vital importancia.

De conformidad con el artículo 21 del Reglamento sobre modificaciones, durante una emergencia de salud pública reconocida por la Comisión de conformidad con el Reglamento (UE) 2022/2371, cuando falten determinados datos farmacéuticos, no clínicos o clínicos, la autoridad pertinente podrá, excepcionalmente y durante un tiempo limitado, aceptar una modificación de los términos de una autorización de comercialización de una vacuna humana relativa al patógeno causante de la emergencia de salud pública.

2.7. **Restricciones urgentes de seguridad**

Con arreglo al artículo 22 del Reglamento sobre modificaciones, cuando exista riesgo para la salud pública en el caso de los medicamentos, el titular podrá adoptar «restricciones urgentes de seguridad» provisionales.

Se trata de cambios provisionales de los términos de la autorización de comercialización motivados por la existencia de información nueva relacionada con la seguridad de la utilización del medicamento. Estos cambios urgentes se introducirán posteriormente en la autorización de comercialización mediante la modificación correspondiente.

El titular deberá notificar inmediatamente a todas las autoridades pertinentes las restricciones que vayan a introducirse.

Si la autoridad pertinente no formula objeciones en las veinticuatro horas siguientes a la recepción de dicha información, las restricciones urgentes de seguridad se considerarán aceptadas. Se aplicarán en un plazo acordado entre el Estado miembro de referencia, la autoridad nacional competente o la Agencia y el titular.

La Comisión o las autoridades pertinentes de los Estados miembros también podrá imponer restricciones urgentes de seguridad en relación con medicamentos autorizados por el procedimiento centralizado en caso de riesgo para la salud pública relacionado con los medicamentos.

La solicitud de modificación correspondiente relativa a las restricciones urgentes de seguridad solicitadas por el titular o impuestas por la Comisión o las autoridades pertinentes de los Estados miembros deberá ser presentada por el titular a todas las autoridades pertinentes lo antes posible en un plazo de quince días.

2.8. *Declaración de conformidad con arreglo al Reglamento pediátrico*

El Reglamento (CE) n.º 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de diciembre de 2006, sobre medicamentos para uso pediátrico ⁽¹³⁾ («el Reglamento pediátrico») prevé recompensas tras la recepción de la declaración de conformidad en caso de finalización de un plan de investigación pediátrica y de inclusión de los resultados de los estudios en la información sobre el producto:

- Con arreglo al artículo 36, apartado 1, del Reglamento pediátrico, el titular de un certificado complementario de protección tiene derecho a una prórroga de seis meses del período contemplado en el Reglamento (CE) n.º 469/2009 del Parlamento Europeo y del Consejo ⁽¹⁴⁾ en determinadas circunstancias, como la incorporación a la autorización de comercialización de la declaración a que hace referencia el artículo 28, apartado 3, del Reglamento pediátrico («declaración de conformidad»).
- Con arreglo al artículo 37 del Reglamento pediátrico, el titular de una autorización de comercialización de un medicamento huérfano tiene derecho a una ampliación del período de diez años contemplado en el artículo 8, apartado 1, del Reglamento (CE) n.º 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo ⁽¹⁵⁾ a doce años en determinadas circunstancias, como la incorporación de la declaración de conformidad a la autorización de comercialización.

Cuando un medicamento ha sido autorizado, el artículo 23 bis del Reglamento sobre modificaciones prevé un procedimiento para añadir una declaración de conformidad a la autorización de comercialización una vez que se hayan cumplido los requisitos establecidos en el Reglamento pediátrico. La declaración de conformidad debe incluirse en una modificación pertinente, como la presentación de los resultados de los estudios de planes de investigación pediátrica, una vez finalizado el plan de investigación pediátrica, a la autoridad pertinente. Después de verificar que se cumplen todas las condiciones oportunas, la autoridad pertinente incluirá la declaración de conformidad en el expediente técnico de la autorización de comercialización.

Con el fin de garantizar la seguridad jurídica, la autoridad pertinente remitirá al titular la confirmación de que la declaración de conformidad ha sido incluida en el expediente técnico en un plazo de treinta días tras la conclusión de la evaluación correspondiente.

3. ORIENTACIONES RELATIVAS AL PROCEDIMIENTO DE DIVISIÓN DEL TRABAJO

De conformidad con el artículo 20 del Reglamento sobre modificaciones, los titulares deberán presentar en una única solicitud la misma modificación de importancia menor de tipo IB, la misma modificación de importancia mayor de tipo II o el mismo grupo de modificaciones correspondientes a una de las posibilidades enumeradas en el anexo III del Reglamento sobre modificaciones o con arreglo a lo acordado con el Estado miembro de referencia, la autoridad nacional competente o la Agencia (según proceda) que no contenga ninguna extensión que afecte a varias autorizaciones de comercialización en más de un Estado miembro y que sean propiedad del mismo titular, concedidas a través del procedimiento nacional, de reconocimiento mutuo, descentralizado o centralizado, en cualquier combinación.

Para evitar la duplicación del trabajo al evaluar estas modificaciones, se ha establecido un procedimiento de división del trabajo por el cual una autoridad («la autoridad de referencia») examinará en nombre de las demás autoridades afectadas las modificaciones de que se trate. Cuando se trate de al menos una autorización de comercialización por el procedimiento centralizado, la autoridad de referencia será la Agencia. Si la división del trabajo no contempla ninguna autorización de comercialización por el procedimiento centralizado, el titular elegirá la autoridad de referencia. Si ninguna de las autoridades competentes propuestas por el titular acepta actuar como autoridad de referencia, el grupo de coordinación elegirá a la autoridad de referencia.

⁽¹³⁾ Reglamento (CE) n.º 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de diciembre de 2006, sobre medicamentos para uso pediátrico y por el que se modifican el Reglamento (CEE) n.º 1768/92, la Directiva 2001/20/CE, la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) n.º 726/2004 (DO L 378 de 27.12.2006, p. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2006/1901/oj>).

⁽¹⁴⁾ Reglamento (CE) n.º 469/2009 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de mayo de 2009, relativo al certificado complementario de protección para los medicamentos (DO L 152 de 16.6.2009, p. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2009/469/oj>).

⁽¹⁵⁾ Reglamento (CE) n.º 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 1999, sobre medicamentos huérfanos (DO L 18 de 22.1.2000, p. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2000/141/oj>).

Para utilizar el procedimiento de división del trabajo, tendrá que aplicarse el mismo cambio a los diferentes medicamentos de que se trate, sin necesidad, o con una necesidad limitada, de evaluación del impacto potencial para cada producto. Por lo tanto, si el «mismo» cambio en diferentes autorizaciones de comercialización requiere la presentación de documentación de apoyo referente a medicamentos específicos o la realización de evaluaciones específicas para cada medicamento, estos cambios no podrán acogerse a la división del trabajo.

En casos justificados y con el acuerdo entre las autoridades competentes de los Estados miembros y la Agencia, cuando proceda, los titulares podrán optar por el procedimiento de división del trabajo establecido en esta sección si una modificación de importancia menor de tipo IB, una modificación de importancia mayor de tipo II, o un grupo de modificaciones que incluya al menos una modificación de importancia menor de tipo IB o una modificación de importancia mayor de tipo II que no contenga ninguna extensión está relacionada con varias autorizaciones de comercialización de varios titulares en más de un Estado miembro.

3.1. ***Presentación de una solicitud de modificación en el marco de la división del trabajo***

Una modificación o un grupo de modificaciones destinadas a división del trabajo deberán presentarse como se indica en la sección 2 y en un expediente conjunto que cubra todas las modificaciones de todos los medicamentos.

Las solicitudes de división del trabajo deberán presentarse a todas las autoridades pertinentes.

Los procedimientos de división del trabajo se ajustarán al período de evaluación correspondiente al tipo de modificación más elevado contemplado.

3.2. ***Evaluación de la división del trabajo que afecta a medicamentos distintos de los autorizados por el procedimiento centralizado***

Cuando un próximo procedimiento de división del trabajo no afecte a ninguna autorización de comercialización por el procedimiento centralizado, el titular informará a la autoridad competente del Estado miembro que prefiera como autoridad de referencia antes de presentar la solicitud de división del trabajo. La autoridad elegida deberá confirmar que accede a actuar como autoridad de referencia para el titular. De conformidad con el artículo 20, apartado 3, párrafo tercero, del Reglamento sobre modificaciones, el grupo de coordinación podrá designar a otra autoridad pertinente para que asista a la autoridad de referencia, si así se le solicita. Si ninguna de las autoridades competentes propuestas por el titular acepta actuar como autoridad de referencia, el grupo de coordinación será quien elija a la autoridad de referencia.

Tras recibir una solicitud de división del trabajo, la autoridad de referencia la tramitará del modo siguiente:

La autoridad de referencia acusará recibo de una solicitud válida de división del trabajo. Se informará del calendario al titular y a los Estados miembros interesados al inicio del procedimiento.

La autoridad de referencia elaborará un borrador de dictamen con arreglo a dicho calendario y lo remitirá a los Estados miembros afectados y al titular, a efectos informativos. Los Estados miembros afectados enviarán a continuación sus comentarios en los plazos establecidos en el calendario.

Durante el procedimiento, la autoridad de referencia podrá solicitar al titular de la autorización de comercialización que facilite información adicional, en cuyo caso el procedimiento se suspenderá hasta que se haya recibido la información.

3.3. ***Resultado de la evaluación de la división del trabajo que afecta a medicamentos distintos de los autorizados por el procedimiento centralizado***

Una vez recibidas las respuestas del titular a la solicitud de información adicional, la autoridad de referencia finalizará su dictamen sobre la solicitud e informará a los Estados miembros afectados y al titular.

Si el dictamen es favorable, deberá adjuntarse la lista de modificaciones que no se consideren admisibles. Si el resultado es desfavorable, deberán explicarse los motivos de dicho resultado.

Cuando proceda, los Estados miembros afectados deberán reconocer el dictamen en un plazo de treinta días a partir de su recepción e informar a la autoridad de referencia, a menos que se detecte un posible riesgo grave para la salud pública que impida a un Estado miembro reconocer el dictamen de la autoridad de referencia. En tales casos, el Estado miembro de que se trate informará a la autoridad de referencia y expondrá detalladamente los motivos de su posición en un plazo de treinta días a partir de la recepción del dictamen.

La autoridad de referencia remitirá la solicitud al grupo de coordinación para la aplicación del artículo 29, apartados 3, 4 y 5, de la Directiva 2001/83/CE en relación con los asuntos objeto de desacuerdo e informará de ello al titular y a los Estados miembros interesados. El titular no está facultado para iniciar dicho procedimiento de consulta.

Cuando se remita al CMDh, el procedimiento relativo a la decisión sobre la solicitud de división del trabajo se suspenderá hasta que se haya adoptado una decisión con respecto al procedimiento de consulta. Esto también es aplicable a las consultas al Comité con arreglo a los artículos 32 a 34 de la Directiva 2001/83/CE.

En un plazo de 30 días desde la aprobación del dictamen, o cuando se haya iniciado un procedimiento de consulta, desde la notificación del acuerdo del grupo de coordinación o la decisión de la Comisión, si procede, los Estados miembros interesados modificarán debidamente la autorización de comercialización, siempre y cuando se les hayan remitido los documentos necesarios para la modificación de la autorización de comercialización hayan sido presentados a los Estados miembros interesados.

Una modificación de importancia menor de tipo IB aceptada en el marco de un procedimiento de división del trabajo podrá aplicarse una vez que la autoridad de referencia haya emitido un dictamen favorable.

Las modificaciones de importancia mayor de tipo II, también las que contengan modificaciones de importancia menor de tipo IB agrupadas, aprobadas mediante un procedimiento de división del trabajo podrán aplicarse treinta días después de la recepción del dictamen favorable de la autoridad de referencia, siempre y cuando la documentación necesaria para la modificación de la autorización de comercialización haya sido presentada a los Estados miembros interesados. En los casos en que la solicitud haya sido sometida a una consulta, no se aplicará la modificación hasta que dicho proceso no determine su aceptación.

3.4. ***Evaluación de la división del trabajo que afecta a medicamentos autorizados por el procedimiento centralizado***

Cuando un próximo procedimiento de división del trabajo afecte a una autorización de comercialización por el procedimiento centralizado, el titular informará a la Agencia antes de presentar la solicitud de división del trabajo.

Tras recibir una solicitud de división del trabajo que afecte por lo menos a una autorización de comercialización por el procedimiento centralizado, la Agencia tramitará la solicitud como se indica a continuación:

La Agencia acusará recibo de la solicitud de división del trabajo válida e iniciará el procedimiento inmediatamente. Se informará del calendario adoptado al titular al inicio del procedimiento.

La Agencia designará un ponente y, en determinados casos, también un coponente para que dirija el procedimiento.

Durante el procedimiento, la Agencia podrá solicitar información adicional, en cuyo caso el procedimiento se suspenderá hasta que se haya recibido la información. Podrá darse una explicación oral a petición del Comité pertinente o del titular de la autorización de comercialización, cuando proceda.

3.5. ***Resultado de la evaluación de la división del trabajo que afecta a medicamentos autorizados por el procedimiento centralizado***

Al final del procedimiento, la Agencia adoptará un dictamen sobre la solicitud, también el informe de evaluación. La Agencia informará al titular y a los Estados miembros interesados. En caso de desacuerdo con el dictamen, los titulares podrán solicitar un reexamen de este de conformidad con el procedimiento establecido en el artículo 9, apartado 2, del Reglamento (CE) n.º 726/2004.

Cuando el dictamen de la Agencia sea favorable y la modificación afecte a los términos de la decisión de la Comisión por la que se concedió la autorización de comercialización, la Agencia enviará a la Comisión su dictamen y los motivos de este, así como los documentos necesarios para modificar la autorización de comercialización.

Si la Agencia considera que algunas modificaciones no son aceptables, se adjuntará al dictamen la lista de modificaciones que no se consideran aceptables. Las modificaciones pueden considerarse aceptables solo para algunos de los productos de que se trate.

Tras recibir un dictamen favorable de los Estados miembros interesados o la Comisión, se seguirán los siguientes pasos:

- Para medicamentos autorizados con arreglo al procedimiento de reconocimiento mutuo o descentralizado o a los puramente nacionales, los Estados miembros interesados deberán aprobar el dictamen y, en caso necesario, modificar las autorizaciones de comercialización nacionales en un plazo de sesenta días, siempre y cuando se hayan presentado los documentos necesarios para modificar la autorización o las autorizaciones de comercialización.

Las modificaciones de importancia menor de tipo IB, con la excepción de las agrupadas con modificaciones de importancia mayor de tipo II, podrán aplicarse una vez recibido el dictamen favorable de la Agencia.

Las modificaciones de importancia mayor de tipo II y las modificaciones de importancia menor de tipo IB agrupadas con una modificación de importancia mayor de tipo II podrán aplicarse en un plazo de treinta días tras la recepción del dictamen favorable de la Agencia, siempre y cuando se hayan presentado los documentos necesarios para la modificación de la autorización de comercialización a los Estados miembros interesados y la solicitud no haya sido objeto de una consulta.

- En el caso de los medicamentos autorizados por el procedimiento centralizado, tras recibir el dictamen y la información pertinente, la Comisión modificará la autorización de comercialización en un plazo de dos meses en los casos previstos en el artículo 23, apartado 1 bis, del Reglamento sobre modificaciones. En caso de otras modificaciones, la Comisión modificará la decisión por la que concedió la autorización de comercialización en un plazo de doce meses.

Las modificaciones de importancia menor de tipo IB, con la excepción de las agrupadas con modificaciones de importancia mayor de tipo II, podrán aplicarse una vez recibido el dictamen favorable de la Agencia.

Las modificaciones de importancia mayor de tipo II y las modificaciones de importancia menor de tipo IB agrupadas con una modificación de importancia mayor de tipo II, con la excepción de las modificaciones que requieren la adopción de una decisión por parte de la Comisión en un plazo de dos meses, podrán aplicarse en un plazo de treinta días desde la recepción del dictamen favorable de la Agencia, siempre y cuando hayan sido presentados los documentos necesarios para modificar la autorización o las autorizaciones de comercialización.

4. ANEXO

El presente anexo consta de cuatro capítulos en los que se clasifican las modificaciones relativas a: E) Cambios administrativos; Q) Cambios cualitativos; C) Cambios de seguridad, eficacia y farmacovigilancia y M) Cambios específicos de los archivos principales sobre plasma y de los archivos principales sobre antígenos de la vacuna.

Cuando deba hacerse referencia a modificaciones concretas en el presente anexo, la modificación de que se trate deberá citarse con la siguiente estructura: X.N.x.n («código de modificación»)

- X se refiere a la letra mayúscula del capítulo del presente anexo en el que se incluye la modificación (E, Q, C o M),
- N se refiere al número romano de la sección de un capítulo en la que se incluye la modificación (I, II, III, etc.),
- x se refiere a la letra de la subsección del capítulo en la que se incluye la modificación (a, b, c, etc.),
- n se refiere al número que se da en el anexo a una modificación concreta (1, 2, 3, etc.).

Cada capítulo del presente anexo contiene:

- Una lista de las modificaciones que deben clasificarse como modificaciones de importancia menor de tipo IA o como modificaciones de importancia mayor de tipo II de conformidad con las definiciones del artículo 2 y el anexo II del Reglamento sobre modificaciones. Asimismo indica qué modificaciones de importancia menor de tipo IA requieren la notificación inmediata contemplada en los artículos 8, apartado 1, 13 bis, apartado 1, y 14, apartado 1, del Reglamento sobre modificaciones.
- Una lista de modificaciones que deben considerarse modificaciones de importancia menor de tipo IB. De conformidad con el artículo 3 del Reglamento sobre modificaciones, esta categoría se aplica por defecto. Por consiguiente, el presente anexo no pretende establecer una lista exhaustiva para esta categoría de modificaciones.

Este anexo no aborda la clasificación de las extensiones, las cuales se enumeran de forma exhaustiva en el anexo I del Reglamento sobre modificaciones. Todos los cambios establecidos en el anexo I del Reglamento sobre modificaciones deben considerarse extensiones de las autorizaciones de comercialización; el resto de cambios no se clasificarán como tal.

Cuando no se cumplan una o varias de las condiciones contempladas en el presente anexo para una modificación de importancia menor de tipo IA, el cambio de que se trate podrá presentarse como una modificación de importancia menor de tipo IB («tipo IB por defecto») con el mismo código, a menos que dicho cambio se clasifique específicamente como una modificación de importancia mayor de tipo II en el presente anexo o en una recomendación de conformidad con el artículo 5 del Reglamento sobre modificaciones, o que el titular considere que los cambios pueden tener repercusiones significativas en la calidad, la seguridad o la eficacia del medicamento.

Si la autoridad competente considera que una modificación presentada como de tipo IB por defecto puede tener repercusiones significativas en la calidad, la seguridad o la eficacia del medicamento, podrá pedir que se eleve la categoría de la solicitud y se tramite como una modificación de importancia mayor de tipo II.

A efectos del presente anexo, «método de ensayo» tiene el mismo significado que «procedimiento analítico»; «límites» tiene el mismo significado que «criterios de aceptación»; por «atributo de especificación» se entenderá el atributo cualitativo para el que se establecen un método de ensayo y límites, por ejemplo, dosificación, identidad, contenido de agua. Por consiguiente, la adición o supresión de un atributo de especificación incluye el método de ensayo y los límites correspondientes.

Cuando tengan lugar varios cambios de importancia menor al mismo tiempo, por ejemplo, en el mismo método o proceso o material, o en caso de actualización importante de la información sobre la calidad del principio activo o el producto acabado, el titular deberá tener en cuenta el impacto global de estos cambios en la calidad, la seguridad o la eficacia del medicamento cuando elija la clasificación adecuada y presentar dichos cambios como corresponda.

Por lo que se refiere al paquete de datos, los datos justificativos pertinentes para las modificaciones de importancia menor de tipo IB y las modificaciones de importancia mayor de tipo II dependerán de la naturaleza específica del cambio.

En caso de que se produzca un cambio en la indicación terapéutica, la posología o la dosis máxima diaria, deberá revisarse la documentación relativa a la calidad. Cualquier cambio resultante en la documentación relativa a la calidad, como la necesidad de modificar los límites de impurezas, requerirá la presentación de la modificación de calidad oportuna con arreglo al capítulo Q del presente anexo.

Asimismo, si una modificación conduce a una revisión de la información sobre el producto, este cambio se considerará parte de dicha modificación. En tales casos, deberá presentarse la información sobre el producto actualizada como parte de la solicitud, junto con las correspondientes traducciones. Deberán proporcionarse maquetas o muestras a los Estados miembros interesados, la autoridad nacional competente o la Agencia, según proceda.

Cuando se haga referencia a la «edición vigente» en el expediente de un medicamento autorizado, no será necesario notificar a las autoridades competentes una monografía actualizada de la Farmacopea Europea o de una farmacopea nacional de un Estado miembro. Cabe recordar a los titulares que deberán aplicar la monografía actualizada en un plazo de seis (6) meses.

Las referencias en el anexo a monografías de la Farmacopea Europea solo son aplicables a las monografías de principios activos o excipientes o a las monografías generales; están exentas, por tanto, las monografías de productos acabados.

Cualquier cambio en el contenido del expediente en que se base un certificado de conformidad con la Farmacopea Europea deberá presentarse a la Dirección Europea de Calidad del Medicamento (EDQM). Sin embargo, si el certificado se revisa a raíz de la evaluación de este cambio por parte de la EDQM, también deberá actualizarse la autorización de comercialización correspondiente.

Con arreglo al anexo I, parte III, punto 1, de la Directiva 2001/83/CE, los cambios de los archivos principales sobre plasma («APP») y los archivos principales sobre antígenos de la vacuna («APAV») seguirán los procedimientos de evaluación de modificaciones establecidos en el Reglamento sobre modificaciones. En el capítulo M del presente anexo se presenta una lista de modificaciones que son específicas de dichos APP y APAV. Tras la revisión de estas modificaciones, las autorizaciones de comercialización correspondientes deberán actualizarse de conformidad con el capítulo Q.V del presente anexo. En aquellos casos en que la documentación del plasma humano utilizado como material de partida de un medicamento derivado de plasma no se presente en forma de APP, las modificaciones del material de partida descrito en el expediente de la autorización de comercialización deberán tratarse de conformidad con este anexo.

Las referencias que figuran en el presente anexo a cambios del expediente de la autorización de comercialización significan adición, sustitución o supresión, a menos que se indique otra cosa. Si las modificaciones del expediente solo se refieren a cambios de redacción, por lo general no deberán presentarse como modificaciones por separado. No obstante, podrán incluirse en una modificación relativa a esa parte del expediente. En tales casos, los cambios deberán identificarse claramente en el formulario de solicitud: los cambios de redacción se introducirán junto con una declaración que indique que el contenido de la parte del expediente de que se trate no ha sido objeto de cambios de redacción que trasciendan el fondo de la modificación presentada. Cabe indicar que los cambios de redacción incluyen la eliminación de texto obsoleto o redundante, pero no la eliminación de atributos de especificación o de descripciones de procesos de fabricación.

Información adicional:

- Reglamento (CE) n.º 1234/2008 de la Comisión
 - Orientaciones en materia de procedimiento para el tratamiento de las modificaciones de la EMA [información no disponible en español]
 - Orientaciones en materia de procedimiento para el tratamiento de las modificaciones del CMDh [información no disponible en español]
-

ANEXO

	Tema/ámbito de los cambios	Modifica- ción	Página
E.	CAMBIOS ADMINISTRATIVOS	1-5	28
Q.	CAMBIOS CUALITATIVOS		30
Q.I.	Principio activo		30
	(a) Fabricación	1-6	31
	(b) Control del principio activo	1-3	39
	(c) Sistema de cierre del recipiente	1-4	43
	(d) Estabilidad	1	46
	(e) Instrumentos reguladores adicionales	1-8	47
Q.II.	Producto acabado		51
	(a) Descripción y composición	1-6	51
	(b) Fabricación	1-5	57
	(c) Control de los excipientes	1-4	65
	(d) Control del producto acabado	1-3	69
	(e) Sistema de cierre del recipiente	1-8	72
	(f) Estabilidad	1	78
	(g) Instrumentos reguladores adicionales	1-8	80
	(h) Seguridad en relación con agentes adventicios	1	83
Q.III.	CFE/EET/monografías	1-2	84
Q.IV.	Productos sanitarios	1-3	88
Q.V.	Cambios en una autorización de comercialización resultante de otros procedimientos reglamentarios		91
	(a) APP/APAV	1-2	92
	(b) Consulta	1	94
C.	CAMBIOS DE SEGURIDAD, EFICACIA Y FARMACOVIGILANCIA	1-12	93
M.	APP/APAV	1-16	99

E. CAMBIOS ADMINISTRATIVOS

E.1

E.1	Cambio en la denominación (arbitraria) del producto acabado	Condicio- nes que deben cumplirse	Documen- tación que debe presentarse	Tipo de procedi- miento
	(a) para medicamentos autorizados por el procedimiento centralizado	1	1, 2	IA _{IN}
	(b) para medicamentos autorizados por el procedimiento nacional		2	IB
Condiciones				
1.	La EMA debe haber finalizado la verificación de la admisibilidad de la nueva denominación y esta debe ser positiva.			

E.1	Cambio en la denominación (arbitraria) del producto acabado	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
Documentación				
1. Copia de la carta de aceptación de la nueva denominación (arbitraria) de la EMA.				
2. Información revisada sobre el producto.				
E.2				
E.2	Cambio de denominación del principio activo, el excipiente, el producto sanitario (o parte) o un componente del acondicionamiento	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
		1	1, 2, 3	IA _{IN}
Condiciones				
1. El principio activo, el excipiente, el producto sanitario o el componente del acondicionamiento debe seguir siendo el mismo.				
Documentación				
1. En el caso del principio activo y los excipientes, prueba de aceptación por la OMS o copia de la lista de la DCI. En su caso, prueba de que el cambio se ajusta a la Farmacopea Europea. En el caso de los medicamentos a base de plantas, una declaración en la que se indique que la denominación es conforme a las Directrices sobre la declaración de productos y preparados vegetales en medicamentos (tradicionales) a base de plantas. En el caso de los productos sanitarios, el certificado CE actualizado o la declaración de conformidad, si están disponibles.				
2. Información revisada sobre el producto, según proceda.				
3. Modificación de las secciones pertinentes del expediente.				
E.3				
E.3	Cambio del Código ATC	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
		1	1, 2	IA
Condiciones				
1. El cambio debe ser posterior a la autorización o a la modificación del Código ATC por la OMS.				
Documentación				
1. Prueba de aceptación (por la OMS) o copia de la lista de Códigos ATC.				
2. Información revisada sobre el producto.				

E.4

E.4	Cambio del nombre o dirección del titular de la autorización de comercialización, del titular del archivo principal del principio activo, del centro de almacenamiento de bancos de células primarios o bancos de células de trabajo, del centro de fabricación de un principio activo, de un producto intermedio o acabado, del centro de acondicionamiento primario o secundario, del fabricante responsable de la liberación de lotes, del centro en el que se realiza el control de calidad o del proveedor de un componente de acondicionamiento, un producto sanitario (o parte), un material de partida, un reactivo o un excipiente (cuando se mencione en el expediente)	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
(a)	El cambio del nombre o dirección afecta al titular de la autorización de comercialización	2	1, 2	IA _{IN}
(b)	El cambio de nombre o dirección afecta a uno o varios fabricantes cuyas actividades incluyen la liberación de lotes del producto acabado	1	1, 2	IA _{IN}
(c)	El cambio de nombre o dirección no afecta al o los fabricantes cuyas actividades incluyen la liberación de lotes del producto acabado ni al titular de la autorización de comercialización	1	1, 2, 3	IA

Condiciones

1. La ubicación física del centro de fabricación y todas las operaciones de fabricación deberán seguir siendo las mismas.
2. El titular de la autorización de comercialización debe continuar siendo la misma persona jurídica.

Documentación

1. Un documento formal de un órgano oficial competente (por ejemplo, la Cámara de Comercio o en su caso, una autoridad competente) en el que se mencione el nuevo nombre o la nueva dirección, o una copia de la autorización de fabricación modificada, si se dispone de ella.
2. Modificación de las secciones pertinentes del expediente, incluida la información revisada sobre el producto, según proceda.
3. En caso de cambio del nombre del titular del archivo maestro del principio activo, «carta de acceso» actualizada.

E.5

E.5	Supresión de centros de fabricación de un principio activo, un producto intermedio o un producto acabado, almacenamiento de bancos de células primarios o bancos de células de trabajo, centro de acondicionamiento primario o secundario, fabricante responsable de la liberación de los lotes, centro en el que se realiza el control de calidad o proveedor de un componente del acondicionamiento, el producto sanitario (o parte), el material de partida, el reactivo o el excipiente (cuando se mencione en el expediente)	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
		1, 2	1	IA

Condiciones

1. Deberá seguir figurando al menos un centro o fabricante previamente autorizado que realice la misma función que la correspondiente a la supresión. En su caso, al menos un fabricante responsable de la liberación de los lotes que sea capaz de certificar el ensayo del producto a los efectos de la liberación de los lotes dentro de la UE o el EEE deberá permanecer en la UE o el EEE.
2. La supresión no deberá deberse a deficiencias críticas de fabricación.

Documentación

1. Modificación de las secciones pertinentes del expediente, incluida la información revisada sobre el producto, según proceda.

Q. CAMBIOS CUALITATIVOS

Q.I Principio activo

Q.I.a) *Fabricación*

Q.I.a.1

Q.I.a.1 Cambio de centro de fabricación de un material de partida, un reactivo o un producto intermedio utilizado en el proceso de fabricación del principio activo o cambio de centro de fabricación (incluyendo, en su caso, los centros de ensayo de control de la calidad) del principio activo	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
--	---------------------------------	------------------------------------	-----------------------

Centro de fabricación de un principio activo, un material de partida o un producto intermedio

(a)	Adición o sustitución de un centro de fabricación de un principio activo o un producto intermedio	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 5, 6	IA _{IN}
(b)	Adición o sustitución de un centro de fabricación de un principio activo o un producto intermedio que requiera una actualización considerable de la sección del expediente correspondiente al principio activo, por ejemplo, cuando se utilice una ruta de síntesis o condiciones de fabricación sustancialmente distintas, que puedan cambiar características cualitativas importantes del principio activo, como el perfil cualitativo o cuantitativo de impurezas que requieran cualificación, o propiedades fisicoquímicas que influyan en la biodisponibilidad			II
(c)	Adición o sustitución de un centro de fabricación de un material de partida utilizado en la fabricación del principio activo o el reactivo que deba mencionarse en el expediente	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA
(d)	Adición o sustitución de un centro de fabricación de — un principio activo biológico o — un material de partida, un reactivo, una materia prima o un producto intermedio biológicos utilizados en la fabricación de un principio activo biológico que pueda tener repercusiones significativas en la calidad, seguridad o eficacia del producto acabado, o — un material para el que se exige una evaluación de la seguridad viral o del riesgo de EET			II
(e)	Adición o sustitución de un nuevo proveedor de material de partida a base de plantas o de un nuevo centro de fabricación de un principio activo a base de plantas que utilice la misma producción vegetal o una diferente (es decir, recolección de plantas cultivadas o silvestres)		1, 4, 5, 6, 7, 8	IB
(f)	Adición de un centro de fabricación del principio activo respaldado por un archivo maestro del principio activo			II
(g)	Adición o sustitución de un centro de fabricación responsable de la esterilización del principio activo siguiendo un método conforme a la Farmacopea Europea		1, 2, 4, 9	IB
(h)	Adición o sustitución de un centro de fabricación responsable de la micronización del principio activo	2, 4	1, 4, 5	IA

Q.I.a.1 Cambio de centro de fabricación de un material de partida, un reactivo o un producto intermedio utilizado en el proceso de fabricación del principio activo o cambio de centro de fabricación (incluyendo, en su caso, los centros de ensayo de control de la calidad) del principio activo	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
<i>Disposiciones para los ensayos de control de calidad del principio activo, el material de partida o el producto intermedio</i>			
(i) Adición o sustitución de un centro donde se realizan ensayos o controles de los lotes del principio activo o del material de partida o el producto intermedio utilizado en la fabricación de un principio activo biológico, aplicando un procedimiento analítico biológico, inmunológico o inmunoquímico		1, 9, 10	IB
(j) Adición o sustitución de un centro donde se realizan ensayos o controles de los lotes — del principio activo o — producto intermedio de un principio activo o — material de partida de un principio activo biológico aplicando un procedimiento analítico fisicoquímico o microbiológico	5, 6	1	IA
<i>Otros</i>			
(k) Adición o sustitución de un lugar de almacenamiento del banco de células primario o de bancos de células de trabajo	7	1	IA
Condiciones			
1. En el caso de los materiales de partida, las especificaciones y los procedimientos analíticos deberán ser idénticos a los ya aprobados. En el caso de los productos intermedios y los principios activos, las especificaciones (incluidos los controles del proceso y los procedimientos analíticos), el método de preparación (incluido el tamaño del lote) y la ruta de síntesis detallada deberán ser idénticos a los ya aprobados. En el caso de los principios activos a base de plantas, el origen geográfico, la producción del material de partida a base de plantas o el producto vegetal y el proceso de fabricación del principio activo a base de plantas deberán ser idénticos a los ya aprobados.			
2. El principio activo no deberá ser una sustancia biológica o estéril.			
3. Si se utilizan materiales de origen humano o animal en el proceso, el fabricante no deberá utilizar un nuevo proveedor al que se exija una evaluación de seguridad viral y de cumplimiento de la versión vigente de la <i>Nota explicativa sobre minimización del riesgo de transmisión de los agentes de la encefalopatía espongiforme animal a través de medicamentos para uso humano y veterinarios</i> .			
4. La especificación del tamaño de las partículas del principio activo y el procedimiento analítico correspondiente deberán seguir siendo los mismos.			
5. La transferencia de métodos del centro anterior al nuevo deberá haberse realizado con éxito.			
6. El procedimiento analítico no deberá ser un procedimiento biológico, inmunológico o inmunoquímico.			
7. En el caso del banco de células primario o los bancos de células de trabajo, las condiciones de almacenamiento deberán ser idénticas a las ya aprobadas.			
Documentación			
1. Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE).			
2. Una declaración del titular de la autorización de comercialización (y del titular del archivo principal del principio activo, en su caso) en la que se indique que el material de partida (especificaciones y procedimientos analíticos) y la ruta de síntesis, los procedimientos de control de calidad y las especificaciones del principio activo y del producto intermedio utilizados en el proceso de fabricación del principio activo son idénticos a los ya aprobados. En el caso de los principios activos a base de plantas, una declaración de que el origen geográfico, la producción del material de partida o producto vegetal y el proceso de fabricación del principio activo a base de plantas siguen siendo los mismos que los ya aprobados.			

Q.I.a.1 Cambio de centro de fabricación de un material de partida, un reactivo o un producto intermedio utilizado en el proceso de fabricación del principio activo o cambio de centro de fabricación (incluyendo, en su caso, los centros de ensayo de control de la calidad) del principio activo	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
3. Un certificado de conformidad con la Farmacopea Europea de EET para cualquier nueva fuente de material o, en su caso, pruebas documentales que indiquen que la fuente concreta del material de riesgo de EET ya ha sido evaluada por la autoridad competente y se ha demostrado que cumple la versión vigente de la <i>Nota explicativa sobre minimización del riesgo de transmisión de los agentes de la encefalopatía espongiforme animal a través de medicamentos para uso humano y veterinarios</i> . La información incluirá lo siguiente: nombre del fabricante, las especies y tejidos de los que se deriva el material, el país de origen de los animales de origen, su uso y su aceptación anterior. En el caso del procedimiento centralizado, esta información deberá incluirse en el cuadro A actualizado (y B, en su caso) de EET.			
4. Datos del análisis (en formato tabular comparativo) de al menos dos lotes (como mínimo a escala piloto) (tres lotes en el caso de productos biológicos (a menos que se justifique lo contrario)) del principio activo o el material de partida procedente de los fabricantes o centros actuales y propuestos.			
5. Una declaración de la persona cualificada de cada uno de los titulares de autorizaciones de fabricación que figuran en la solicitud, cuando el principio activo se utilice como material de partida, y una declaración de la persona cualificada de cada uno de los titulares de autorizaciones de fabricación que figuran en la solicitud como responsables de la liberación de los lotes. Estas declaraciones deberán indicar que el fabricante o fabricantes del principio activo mencionados en la solicitud operan de conformidad con las directrices detalladas de buenas prácticas de fabricación para materiales de partida. En determinadas condiciones se podrá aceptar una única declaración (véase la nota de la modificación n.º Q.II.b.1).			
6. En su caso, un compromiso por parte del fabricante del principio activo de comunicar al titular de la autorización de comercialización los cambios introducidos en el proceso de fabricación, especificaciones y procedimientos analíticos del principio activo.			
7. En el caso de los materiales de partida a base de plantas, una comparación detallada de las especificaciones y los atributos críticos de la calidad de los materiales de partida a base de plantas. En el caso de los principios activos a base de plantas, una comparación detallada de las especificaciones y los atributos críticos de la calidad (por ejemplo, para los extractos: referencia al material de partida a base de plantas (incluidos el nombre científico de nomenclatura binominal y la parte de la planta), estado físico, disolvente de extracción (naturaleza y concentración), coeficiente de extracción de medicamento y proceso de fabricación (incluida una comparación por pasos de todas las fases de fabricación en formato tabular).			
8. En el caso de los proveedores de materiales de partida a base de plantas, una declaración GACP del nuevo proveedor (y una declaración de la persona cualificada actualizada si el nuevo proveedor también participa en la fabricación del principio activo a base de plantas).			
9. Prueba válida de que el centro cumple las buenas prácticas de fabricación para las operaciones de fabricación o ensayo de que se trate: — En el caso de los centros dentro de la UE o el EEE: una copia de la autorización de fabricación actual o, si esta no existe, un certificado de cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación expedido en los últimos tres años por la autoridad competente. Bastará con incluir una referencia a la base de datos de EudraGMP. En el caso de los centros en terceros países en los que exista un acuerdo de reconocimiento mutuo de buenas prácticas de fabricación u otro acuerdo pertinente en materia de buenas prácticas de fabricación entre el país de que se trate y la UE: una prueba de que se cumplen las buenas prácticas de fabricación expedida en los últimos tres años por la autoridad local competente. — En el caso de los centros en terceros países en los que no exista un acuerdo de reconocimiento mutuo o un acuerdo pertinente sobre buenas prácticas de fabricación: un certificado de buenas prácticas de fabricación expedido en los últimos tres años por un Estado miembro del EEE. Bastará con incluir una referencia a la base de datos de EudraGMP.			
10. Los protocolos de transferencia de procedimientos analíticos de conformidad con el volumen 4, capítulo 6, artículo 6.39 de Eudralex (que predefinen los criterios de aceptación), del antiguo centro al nuevo (o nuevo laboratorio de ensayo).			

Q.I.a.2

Q.I.a.2	Cambio en el proceso de fabricación del principio activo, un producto intermedio de un principio activo o materiales de partida de un principio activo biológico	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
(a)	Cambio de importancia menor en el proceso de fabricación	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA
(b)	Cambio de importancia mayor en el proceso de fabricación que pueda tener repercusiones significativas en la calidad, seguridad o eficacia del producto acabado			II
(c)	Cambio en el origen geográfico de un material de partida a base de plantas o la producción de un producto vegetal		1, 2, 3, 4, 5	IB
(d)	Cambio de importancia menor a la parte restringida de un archivo maestro del principio activo		1, 2, 3, 6	IB
(e)	Supresión de un proceso de fabricación	6, 7	1	IA

Condiciones

- No debe haberse producido un cambio adverso en el perfil cualitativo y cuantitativo de impurezas o en las propiedades fisicoquímicas.
- En el caso de los principios activos químicos: la ruta de síntesis deberá seguir siendo la misma, es decir, los productos intermedios deberán ser los mismos y no se utilizarán nuevos reactivos, catalizadores o disolventes en el proceso.

En el caso de los principios activos a base de plantas: el origen geográfico, la producción del material de partida a base de plantas o el producto vegetal y el proceso de fabricación del principio activo a base de plantas deberán seguir siendo los mismos.

En el caso de principios activos biológicos, materiales de partida o productos intermedios biológicos: las fases de fabricación deberán seguir siendo las mismas, sin cambios en los parámetros de fabricación (PP e IPC críticos y no críticos) ni en las especificaciones de los materiales de partida, los productos intermedios o el principio activo.

En todos los casos: no deberá haber cambios en el producto acabado.
- Las especificaciones del principio activo o los productos intermedios no deberán sufrir modificaciones.
- El cambio deberá describirse en su totalidad en la parte pública («del solicitante») de un archivo maestro del principio activo, en su caso.
- El cambio no deberá ser consecuencia de eventos imprevistos surgidos durante la fabricación o de problemas de estabilidad, ni de problemas de seguridad o calidad.
- La supresión no deberá deberse a deficiencias críticas de fabricación.
- Al menos un proceso de fabricación deberá mantenerse tal como se había autorizado previamente.

Documentación

- Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE).
- Datos del análisis (en formato tabular comparativo) de al menos dos lotes (como mínimo a escala piloto) del principio activo o del producto intermedio, según proceda, fabricados de acuerdo con el proceso actual aprobado y el proceso propuesto.
- Copia de las especificaciones aprobadas del principio activo (en anexo al formulario de solicitud).

Q.I.a.2 Cambio en el proceso de fabricación del principio activo, un producto intermedio de un principio activo o materiales de partida de un principio activo biológico	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
4. Una declaración del titular de la autorización de comercialización de que se ha realizado una evaluación y los cambios de importancia menor no repercuten en la calidad, la seguridad o la eficacia del principio activo o del producto acabado [por ejemplo, modificaciones de importancia menor en la descripción del proceso que no comportan cambios reales en el proceso, como información sobre los reactivos (por ejemplo, tampones, preparación de medios)]. En el caso de los materiales de partida o los principios activos a base de plantas, esta evaluación deberá incluir una comparación detallada de las características del proceso de determinación de la calidad (por ejemplo, en el caso de los extractos: tiempo, temperatura y presión de extracción).			
5. En el caso de los materiales de partida a base de plantas, una declaración GACP actualizada y una declaración del titular de la autorización de comercialización de que el proceso de fabricación del principio activo a base de plantas sigue siendo el mismo.			
6. Una declaración del titular de la autorización de comercialización (y del titular del archivo maestro del principio activo, según proceda) en la que se indique que no se ha cambiado el perfil cualitativo y cuantitativo de impurezas ni las propiedades fisicoquímicas, que la ruta de síntesis sigue siendo la misma y que las especificaciones del principio activo o los productos intermedios no han sufrido modificaciones.			
Nota para Q.I.a.2.b: En el caso de los principios activos químicos, esto se refiere a cambios sustanciales de la ruta de síntesis o de las condiciones de fabricación que puedan cambiar características cualitativas importantes del principio activo, como el perfil cualitativo o cuantitativo de impurezas que requieran cualificación, o propiedades fisicoquímicas que influyan en la biodisponibilidad.			

Q.I.a.3

Q.I.a.3 Cambio del tamaño del lote (incluyendo los intervalos de tamaños de lotes) del principio activo o el producto intermedio utilizado en el proceso de fabricación del principio activo	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
(a) Un aumento del tamaño de lote aprobado inicialmente	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3	IA
(b) Reducción del tamaño del lote aprobado	1, 2, 3, 4, 5, 6, 8	1, 2, 3	IA
(c) El cambio en el tamaño del lote de un principio activo biológico o un producto intermedio requiere una evaluación de la comparabilidad			II
(d) La escala de un principio activo biológico o un producto intermedio se aumenta o disminuye sin modificar el proceso (por ejemplo, duplicación de la línea de producción)		1, 2, 4	IB
Condiciones			
1. Todos los cambios de los métodos de fabricación serán únicamente los necesarios para aumentar o reducir el tamaño del lote, por ejemplo, el uso de equipos de dimensiones distintas.			
2. Deberán estar disponibles los resultados de los ensayos de al menos dos lotes con arreglo a las especificaciones, para el tamaño de lote propuesto.			
3. El principio activo no deberá ser una sustancia biológica.			
4. El cambio no deberá tener un efecto adverso sobre la reproducibilidad del proceso.			
5. El cambio deberá describirse en su totalidad en la parte pública («del solicitante») de un archivo maestro del principio activo, en su caso.			
6. Las especificaciones del principio activo o los productos intermedios deberán seguir siendo las mismas y la estrategia de control de las impurezas deberá revisarse y seguir siendo adecuada.			
7. El principio activo no deberá ser estéril.			

Q.I.a.3	Cambio del tamaño del lote (incluyendo los intervalos de tamaños de lotes) del principio activo o el producto intermedio utilizado en el proceso de fabricación del principio activo	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
8.	El cambio no deberá ser resultado de eventos imprevistos surgidos durante la fabricación o por problemas de estabilidad.			
Documentación				
1.	Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE).			
2.	Datos del análisis (en formato tabular comparativo) de al menos dos lotes de producción del principio activo o el producto intermedio, según proceda, fabricados con el tamaño de lote aprobado actual y el propuesto. Deberán estar disponibles los datos de análisis de tres lotes (salvo que se justifique lo contrario) para el principio activo biológico para el tamaño de lote propuesto.			
3.	Una declaración del titular de la autorización de comercialización (y del titular del archivo maestro del principio activo, según proceda) en la que se indique que los cambios de los métodos de fabricación son únicamente los necesarios para aumentar o reducir el lote, por ejemplo, el uso de equipos de distintas dimensiones, que el cambio no produce efectos adversos para la reproducibilidad del proceso, que no es resultado de eventos imprevistos surgidos durante la fabricación o por problemas de estabilidad, y que las especificaciones del principio activo o los productos intermedios siguen siendo las mismas.			
4.	En el caso de los principios activos biológicos, una justificación de que no es necesaria una evaluación de comparabilidad.			

Q.I.a.4

Q.I.a.4	Cambio en los controles durante el proceso aplicados durante la fabricación del principio activo, un producto intermedio de un principio activo o materiales de partida de un principio activo biológico	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
(a)	Cambio de importancia menor en los límites de control durante el proceso	1, 2, 3, 4, 5	1, 2	IA
(b)	Adición de nuevos controles y límites durante el proceso con su correspondiente procedimiento analítico	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 5	IA
(c)	Supresión de un control durante el proceso no significativo u obsoleto	1, 2, 5, 7, 8	1, 2, 6	IA
(d)	Ampliación de los límites de control durante el proceso aprobados que puedan tener un efecto importante sobre la calidad general del principio activo			II
(e)	Supresión de un ensayo durante el proceso que pueda tener un efecto importante sobre la calidad general del principio activo			II
(f)	Cambio de un procedimiento analítico para un control durante el proceso	2, 4, 5, 9, 10	1	IA
(g)	Sustitución de un control durante el proceso con su correspondiente procedimiento analítico		1, 2, 3, 4, 5	IB
Condiciones				
1.	El cambio no deberá ser consecuencia del compromiso asumido durante evaluaciones anteriores de revisar los límites de control durante el proceso (por ejemplo, durante el procedimiento de solicitud de autorización de comercialización o el procedimiento de modificación de tipo II).			
2.	El cambio no deberá ser resultado de eventos imprevistos surgidos durante la fabricación ni de un problema de seguridad o calidad (por ejemplo, la detección de nuevas impurezas no cualificadas o un cambio en el total de límites de impurezas).			
3.	Todos los cambios deberán situarse en el ámbito de los límites aprobados actualmente.			

Q.I.a.4 Cambio en los controles durante el proceso aplicados durante la fabricación del principio activo, un producto intermedio de un principio activo o materiales de partida de un principio activo biológico	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
4. El procedimiento analítico deberá seguir siendo el mismo, o los cambios en el procedimiento analítico deberán ser menores (por ejemplo, podría permitirse un cambio en la longitud o la temperatura de la columna, pero no un tipo diferente de columna o método).			
5. El cambio deberá describirse en su totalidad en la parte pública («del solicitante») de un archivo maestro del principio activo, en su caso.			
6. Los nuevos procedimientos analíticos no deberán referirse a una nueva técnica no estándar o a una técnica estándar utilizada de forma novedosa.			
7. El control durante el proceso no deberá afectar a un atributo crítico, por ejemplo: — dosificación, — pureza, — impurezas (a no ser que haya dejado de utilizarse un disolvente en la fabricación del principio activo), — una característica física crítica (por ejemplo: tamaño de las partículas, masa o densidad compactada), — análisis cualitativo, — o al contenido de agua.			
8. El cambio no deberá estar relacionado con una revisión de la estrategia de control con la intención de minimizar los ensayos de parámetros y atributos (críticos o no críticos).			
9. El nuevo procedimiento analítico no deberá ser un procedimiento biológico, inmunológico o inmunoquímico.			
10. Deberán haberse realizado estudios adecuados de conformidad con las directrices aplicables y demostrarse que el procedimiento analítico actualizado es como mínimo equivalente al anterior.			
Documentación			
1. Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE).			
2. Cuadro comparativo de los controles y límites durante el proceso actuales y propuestos.			
3. Información sobre cualquier método analítico no incluido en la farmacopea y datos de validación, en su caso.			
4. Datos del análisis de todos los atributos de especificación de dos lotes de producción del principio activo.			
5. Justificación del titular de la autorización de comercialización o del titular del archivo maestro del principio activo, según proceda, del nuevo control y los límites durante el proceso.			
6. Justificación o evaluación de riesgos del titular de la autorización de comercialización o del titular del archivo maestro del principio activo, según proceda, de que los controles durante el proceso no son significativos o de que son obsoletos.			

Q.I.a.5

Q.I.a.5 Cambios del principio activo de una vacuna estacional, prepandémica o pandémica contra la gripe humana	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Sustitución de la cepa o cepas de una vacuna estacional, prepandémica o pandémica contra la gripe humana			II

Q.I.a.6

Q.I.a.6	Cambios del principio activo de una vacuna contra el coronavirus humano u otra vacuna con potencial para hacer frente a una emergencia de salud pública en la Unión	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
(a)	Sustitución o, previo acuerdo de las autoridades pertinentes, adición de un serotipo, cepa, antígeno o secuencia de codificación o de una combinación de serotipos, cepas, antígenos o secuencias de codificación de una vacuna contra el coronavirus humano u otra vacuna con potencial para hacer frente a una emergencia de salud pública en la Unión			II
(b)	supresión de un serotipo, cepa, antígeno o secuencia de codificación o de una combinación de serotipos, cepas, antígenos o secuencias de codificación de una vacuna contra el coronavirus humano u otra vacuna con potencial para hacer frente a una emergencia de salud pública en la Unión		1, 2, 3, 4	IB

Documentación

1.	Una declaración que indique que las otras presentaciones del producto deberán ser adecuadas para las instrucciones de dosificación y la duración mencionados en el resumen de las características del producto y que la supresión ha sido acordada en principio con la Agencia.
2.	Modificación de las secciones pertinentes del expediente, según proceda.
3.	Declaración de que el serotipo, la cepa, el antígeno o la secuencia de codificación ya no son adecuados en relación con la evolución epidemiológica del virus humano de que se trate.
4.	Información revisada sobre el producto.

Q.I.b) **Control del principio activo**

Q.I.b.1

Q.I.b.1	Cambio en el atributo de especificación o los criterios de aceptación de un principio activo, un material de partida, un reactivo o un producto intermedio utilizados en el proceso de fabricación del principio activo	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
(a)	Cambio dentro de los criterios de aceptación de la especificación de productos acabados sujetos al procedimiento de liberación de lotes por las autoridades oficiales de control	1, 2, 3	1, 2	IA _{IN}
(b)	Cambio dentro de los criterios de aceptación de la especificación	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
(c)	Adición de un nuevo atributo de especificación con su correspondiente procedimiento analítico y criterios de aceptación	1, 2, 4, 5, 6	1, 2, 3, 4, 5	IA
(d)	Supresión de un atributo de especificación no significativo u obsoleto	1, 2, 4, 7, 8	1, 2, 6	IA
(e)	Supresión de un atributo de especificación que pueda tener un efecto importante en la calidad del principio activo o el producto acabado en general			II
(f)	Cambio fuera de los criterios de aceptación de la especificación del principio activo			II
(g)	Cambio fuera de los criterios de aceptación de la especificación para materiales de partida, reactivos o productos intermedios que pueda tener un efecto importante en la calidad del principio activo o el producto acabado en general			II

Q.I.b.1 Cambio en el atributo de especificación o los criterios de aceptación de un principio activo, un material de partida, un reactivo o un producto intermedio utilizados en el proceso de fabricación del principio activo	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
(h) Cambio fuera de los criterios de aceptación de la especificación para un material de partida, reactivo o producto intermedio		1, 2, 4, 5	IB
(i) Cambio en un atributo de especificación del principio activo de la farmacopea interna a una no oficial o una farmacopea de un tercer país cuando no haya monografía en la Farmacopea Europea o en la farmacopea nacional de un Estado miembro		1, 2, 3, 4, 5	IB
(j) Cambio del marcador analítico o ampliación de los criterios de aceptación del marcador analítico (otros extractos) de un principio activo a base de plantas		1, 2, 3, 4, 5	IB
(k) Cambio en los ensayos del atributo de especificación del principio activo, de las rutinarias a la omisión de ensayos o los ensayos periódicos y viceversa		1, 2, 7	IB
(l) Sustitución de un atributo de especificación con su correspondiente procedimiento analítico		1, 2, 3, 4	IB

Condiciones

- El cambio no deberá ser consecuencia del compromiso asumido durante evaluaciones anteriores de revisar los criterios de aceptación de la especificación (por ejemplo, durante el procedimiento de solicitud de la autorización de comercialización o el procedimiento de modificación de tipo II).
- El cambio no deberá ser el resultado de eventos imprevistos surgidos durante la fabricación ni de un problema de seguridad o de calidad (por ejemplo, una nueva impureza no cualificada, cambio del total de límites de impurezas).
- El procedimiento analítico deberá seguir siendo el mismo.
- El cambio deberá describirse en su totalidad en la parte pública («del solicitante») de un archivo maestro del principio activo, en su caso.
- Para cualquier material, el cambio no deberá referirse a una impureza genotóxica (incluidas las nitrosaminas). Si afecta al principio activo final, a diferencia de los disolventes residuales, que han de ajustarse a los límites ICH, cualquier nuevo control de impurezas deberá ser conforme a la Farmacopea Europea o la farmacopea nacional de un Estado miembro.
- Los nuevos procedimientos analíticos no deberán referirse a una nueva técnica no estándar o a una técnica estándar utilizada de forma novedosa.
- El cambio no deberá estar relacionado con una revisión de la estrategia de control con la intención de minimizar los ensayos de parámetros y atributos (críticos o no críticos).
- El atributo de especificación no deberá afectar a un atributo crítico, por ejemplo:
 - análisis cualitativo,
 - dosificación,
 - pureza,
 - impurezas (a no ser que haya dejado de utilizarse un disolvente en la fabricación del principio activo),
 - una característica física crítica (por ejemplo: polimorfismo, tamaño de las partículas, masa o densidad compactada),
 - o al contenido de agua.

Documentación

- Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formato UE-CTE).
- Cuadro comparativo de las especificaciones actuales y propuestas.
- Información sobre cualquier procedimiento analítico nuevo y datos de validación, en su caso.

Q.I.b.1 Cambio en el atributo de especificación o los criterios de aceptación de un principio activo, un material de partida, un reactivo o un producto intermedio utilizados en el proceso de fabricación del principio activo	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
4. Datos del análisis de todos los atributos de especificación de dos lotes de producción [tres lotes de producción en el caso de productos biológicos, (a menos que se justifique lo contrario)] de la sustancia de que se trate.			
5. Justificación del titular de la autorización de comercialización o del titular del archivo maestro del principio activo, según proceda, del nuevo atributo de especificación y los criterios de aceptación.			
6. Justificación o evaluación de riesgos del titular de la autorización de comercialización o del titular del archivo maestro del principio activo, según proceda, que confirme que el atributo de especificación no es significativo o es obsoleto.			
7. Justificación por parte del titular de la autorización de comercialización o del titular del archivo maestro del principio activo con respecto al cambio en los ensayos del atributo de especificación. El cambio de los ensayos rutinarios a la omisión de ensayos o los ensayos periódicos está justificado cuando el proceso de fabricación está bajo control y está respaldado por una cantidad suficiente de datos históricos conformes con la especificación o según lo previsto en las directrices pertinentes. El cambio de la omisión de ensayos o los ensayos periódicos a los ensayos rutinarios debe estar respaldado por datos analíticos que demuestren que no se cumplen los criterios de aceptación aprobados para la especificación sometida a omisión de ensayos.			

Q.I.b.2

Q.I.b.2 Cambio del procedimiento analítico del principio activo, el material de partida, el reactivo o el producto intermedio utilizado en el proceso de fabricación del principio activo	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
<i>Cambio del procedimiento analítico del principio activo</i>			
(a) Cambio de importancia menor de un procedimiento analítico para el principio activo	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
(b) Supresión de un procedimiento analítico para el principio activo si ya se ha autorizado un procedimiento alternativo	4, 5	1	IA
(c) Introducción, sustitución o cambio sustancial de un procedimiento analítico biológico, inmunológico o inmunoquímico para un principio activo			II
(d) Otros cambios en un procedimiento analítico (incluida la sustitución o adición) para el principio activo		1, 2	IB
<i>Cambio del procedimiento analítico para el material de partida, reactivo o producto intermedio utilizado en el proceso de fabricación del principio activo</i>			
(e) Cambio menor en un procedimiento analítico para el material de partida, reactivo o producto intermedio	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
(f) Supresión de un procedimiento analítico para un material de partida, reactivo o producto intermedio, si ya se ha autorizado un procedimiento analítico alternativo	4, 5	1	IA
(g) Introducción, sustitución o modificación de un procedimiento analítico biológico, inmunológico o inmunoquímico para el material de partida, reactivo o producto intermedio utilizado en el proceso de fabricación de un principio activo		1, 2	IB
(h) Otros cambios de un procedimiento analítico (incluidas la sustitución o la adición) para un material de partida, reactivo o producto intermedio	1, 2, 4, 6, 7	1, 2	IA

Q.I.b.2 Cambio del procedimiento analítico del principio activo, el material de partida, el reactivo o el producto intermedio utilizado en el proceso de fabricación del principio activo	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
Condiciones			
1. Deberán haberse realizado estudios de validación adecuados de conformidad con las directrices aplicables y demostrarse que el procedimiento analítico actualizado es como mínimo equivalente al anterior.			
2. No deberá haber cambios en el total de límites de impurezas, ni detectarse nuevas impurezas no cualificadas.			
3. El método de análisis deberá seguir siendo el mismo (por ejemplo, un cambio en la longitud de la columna o la temperatura, pero no un tipo de columna o método diferente).			
4. El cambio deberá describirse en su totalidad en la parte pública («del solicitante») de un archivo maestro del principio activo, en su caso.			
5. Deberá existir un procedimiento analítico alternativo ya autorizado para el atributo de especificación.			
6. Los nuevos procedimientos analíticos no deberán referirse a una nueva técnica no estándar o a una técnica estándar utilizada de forma novedosa.			
7. El procedimiento analítico no deberá ser un procedimiento biológico, inmunológico o inmunoquímico.			
Documentación			
1. Modificación de la sección o secciones pertinentes del expediente (presentadas en el formato UE-CTE), que incluya una descripción del método analítico, un resumen de los datos de validación y las especificaciones revisadas.			
2. Resultados comparativos de validación o, si está justificado, resultados comparativos de análisis que demuestren que el procedimiento analítico actual y el propuesto son equivalentes. Este requisito no es aplicable en caso de adición de un nuevo procedimiento analítico, a menos que el nuevo procedimiento analítico se añada como procedimiento alternativo al actual.			

Q.I.b.3

Q.I.b.3 Cambio a un estándar o preparado de referencia internos para un principio activo biológico	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
(a) Sustitución de un estándar o preparado de referencia internos no cubiertos por un protocolo de cualificación aprobado ⁽¹⁾			II
(b) Sustitución de un estándar o preparado de referencia interno no cubierto por un protocolo de cualificación aprobado, cuando se disponga de resultados de ensayos de comparabilidad en los que se hayan utilizado el estándar o preparado de referencia actual y propuesto		1, 2	IB
(c) Introducción de un protocolo de cualificación para el preparado o sustitución de un estándar o preparado de referencia internos ⁽²⁾			II
(d) Cambio sustancial en el protocolo de cualificación para el preparado o sustitución de un estándar o preparado de referencia internos que podría tener repercusiones significativas en la calidad, la seguridad o la eficacia del principio activo			II

Q.I.b.3 Cambio a un estándar o preparado de referencia internos para un principio activo biológico	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
(e) Otro cambio en el protocolo de cualificación para el preparado o sustitución de un estándar o preparado de referencia internos		1	IB
Documentación			
1. Modificación de la sección o secciones pertinentes del expediente (presentadas en el formato UE-CTE), que incluya una descripción de la fabricación y cualificación del nuevo estándar de referencia interno.			
2. Resultados de ensayos comparativos que demuestren que el estándar de referencia interno actual y el propuesto son equivalentes.			
(1) <i>Nota:</i> Otros cambios en o con respecto a estándares o preparados de referencia internos que no estén cubiertos por un protocolo aprobado deberán clasificarse por analogía con los cambios respectivos que afecten al principio activo biológico o al producto acabado.			
(2) <i>Nota:</i> Tras la aprobación de la modificación del protocolo de cualificación, la introducción de un nuevo estándar de referencia para un principio activo biológico o un producto acabado o la extensión de su período de reanálisis o de almacenamiento, de acuerdo con el protocolo de cualificación aprobado, estarán cubiertas por el sistema de control de calidad existente y, por tanto, no será necesario presentar una modificación siempre que se cumplan todos los criterios de aceptación aprobados.			

Q.I.c) **Sistema de cierre del recipiente**

Q.I.c.1

Q.I.c.1 Cambio del acondicionamiento primario del principio activo	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
(a) Cambio del acondicionamiento primario del principio activo no líquido	1, 2, 3	1, 2, 3, 4	IA
(b) Cambio del acondicionamiento primario del principio activo líquido estéril			II
(c) Cambio del acondicionamiento primario del principio activo líquido no estéril		1, 2, 4, 5	IB
(d) Supresión de uno de los acondicionamientos primarios autorizados del principio activo	4	1	IA
Condiciones			
1. Las propiedades importantes del material de acondicionamiento propuesto deberán ser al menos equivalentes a las del material aprobado.			
2. Deberán haberse iniciado los correspondientes estudios de estabilidad en condiciones ICH y los parámetros de estabilidad correspondientes deberán haberse evaluado en al menos dos lotes a escala piloto o industrial, y el solicitante deberá contar con datos de estabilidad satisfactorios durante al menos tres meses en el momento de la ejecución. Sin embargo, si el acondicionamiento propuesto es más resistente que el actual, no será necesario disponer de los datos de estabilidad durante tres meses. Estos estudios deberán haber concluido y los datos deberán haberse comunicado de inmediato a las autoridades competentes si al final del período de validez o del período de reanálisis existen datos que no respetan o podrían no respetar las especificaciones (indicando las medidas propuestas).			
3. El principio activo no deberá ser un principio activo estéril o biológico.			
4. Deberá existir al menos otro acondicionamiento adecuado para el almacenamiento del principio activo en las condiciones autorizadas.			

Q.I.c.1 Cambio del acondicionamiento primario del principio activo	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
Documentación			
1.	Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formato UE-CTE).		
2.	Datos correspondientes al nuevo acondicionamiento (datos comparativos de permeabilidad, por ejemplo para O ₂ , CO ₂ , humedad). En su caso, deberá demostrarse que no se produce interacción alguna entre el contenido y el material de acondicionamiento que afecte a la calidad del principio activo (por ejemplo, que no existe migración de componentes del material propuesto al contenido ni pérdida de componentes del producto al acondicionamiento), incluyendo una confirmación de que el material cumple los requisitos pertinentes de la farmacopea o la legislación de la Unión en materia de materiales y objetos de plástico que tienen contacto con alimentos.		
3.	Una declaración del titular de la autorización de comercialización o del titular del archivo maestro del principio activo en la que se indique que se han iniciado los estudios de estabilidad exigidos en condiciones ICH (indicando los números de los lotes correspondientes) y que, en su caso, el solicitante contaba con los datos de estabilidad satisfactorios mínimos en el momento de la ejecución y los datos disponibles no indicaban la existencia de un problema. Asimismo deberán darse garantías de que los estudios se finalizarán y de que los datos se comunicarán de inmediato a las autoridades competentes si al final del período de validez aprobado existen datos que no respetan o podrían no respetar las especificaciones (indicando las medidas propuestas).		
4.	En su caso, una comparación entre las especificaciones del acondicionamiento primario actual y propuesto.		
5.	Los resultados de los estudios de estabilidad realizados en condiciones ICH sobre los parámetros de estabilidad correspondientes de al menos dos lotes a escala piloto o industrial que abarquen como mínimo un período de tres meses, y una garantía de que estos estudios se completarán, y de que los datos se comunicarán de inmediato a las autoridades competentes si al final del período de reanálisis aprobado existen datos que no respetan o podrían no respetar las especificaciones (indicando las medidas propuestas).		

Q.I.c.2

Q.I.c.2 Cambio del atributo de especificación o los criterios de aceptación del acondicionamiento primario del principio activo	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
(a) Cambio de los criterios de aceptación de la especificación	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
(b) Adición de un nuevo atributo de especificación con su correspondiente procedimiento analítico	1, 2, 5	1, 2, 3, 4	IA
(c) Supresión de un atributo de especificación no significativo u obsoleto	1, 2, 6	1, 2, 5	IA
(d) Sustitución de un atributo de especificación con su correspondiente procedimiento analítico		1, 2, 3	IB
Condiciones			
1.	El cambio no deberá ser consecuencia del compromiso asumido durante evaluaciones anteriores de revisar los criterios de aceptación de la especificación (por ejemplo, realizado durante el procedimiento de solicitud de autorización de comercialización o el procedimiento de modificación de tipo II), a menos que haya sido evaluado y aprobado previamente como parte de una medida de seguimiento.		
2.	El cambio no deberá ser consecuencia de eventos imprevistos surgidos durante la fabricación del material del acondicionamiento o de problemas de estabilidad durante el almacenamiento del principio activo, ni de problemas de seguridad o calidad.		
3.	Todos los cambios deberán situarse en el ámbito de los criterios de aceptación aprobados actualmente.		

Q.I.c.2 Cambio del atributo de especificación o los criterios de aceptación del acondicionamiento primario del principio activo	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
4. El procedimiento analítico deberá seguir siendo el mismo o bien los cambios en este deberán ser de importancia menor.			
5. Los nuevos procedimientos analíticos no deberán referirse a una nueva técnica no estándar o a una técnica estándar utilizada de forma novedosa.			
6. El cambio no deberá estar relacionado con una revisión de la estrategia de control con la intención de minimizar los ensayos de parámetros y atributos (críticos o no críticos).			
Documentación			
1. Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formato UE-CTE).			
2. Cuadro comparativo de las especificaciones actuales y propuestas.			
3. Información sobre cualquier procedimiento analítico nuevo y datos de validación, en su caso.			
4. Justificación del titular de la autorización de comercialización o del titular del archivo maestro del principio activo, según proceda, del nuevo atributo de especificación y los criterios de aceptación.			
5. Justificación o evaluación de riesgos del titular de la autorización de comercialización o del titular del archivo principal, según proceda, que confirme que el atributo de especificación no es significativo o es obsoleto.			

Q.I.c.3

Q.I.c.3 Cambio del procedimiento analítico para el acondicionamiento primario del principio activo	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
(a) Cambio de importancia menor de un procedimiento analítico aprobado	1, 2, 3	1, 2	IA
(b) Otros cambios de un procedimiento analítico (incluidas la sustitución o la adición)	1, 3	1, 2	IA
(c) Supresión de un procedimiento analítico si ya se ha autorizado un procedimiento alternativo	4	1	IA
Condiciones			
1. Deberán haberse realizado estudios de validación adecuados de conformidad con las directrices aplicables y demostrado que el procedimiento analítico actualizado es como mínimo equivalente al anterior.			
2. El procedimiento analítico deberá seguir siendo el mismo (por ejemplo, un cambio en la longitud de la columna o la temperatura, pero no un tipo de columna o método diferente).			
3. Los nuevos procedimientos analíticos no deberán referirse a una nueva técnica no estándar o a una técnica estándar utilizada de forma novedosa.			
4. Deberá seguir existiendo un procedimiento analítico registrado para el atributo de especificación.			
Documentación			
1. Modificación de la sección o secciones pertinentes del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE), que incluya una descripción del método analítico y un resumen de los datos de validación.			
2. Resultados comparativos de validación o, si está justificado, resultados comparativos de análisis que demuestren que el procedimiento analítico actual y el propuesto son equivalentes. Este requisito no será aplicable en caso de adición de un nuevo procedimiento analítico.			

Q.I.c.4

Q.I.c.4	Cambio de un componente secundario del acondicionamiento del principio activo (incluidas la sustitución, adición o supresión), cuando se mencione en el expediente	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
		1, 2, 3, 4	1	IA
Condiciones				
1.	El acondicionamiento secundario no tendrá un papel funcional en la estabilidad del principio activo, y si lo tiene, no será menos protector que el aprobado.			
2.	El componente del acondicionamiento modificado deberá ser adecuado para el almacenamiento del principio activo en las condiciones autorizadas.			
3.	El cambio no deberá deberse a deficiencias críticas del antiguo componente del acondicionamiento.			
4.	El cambio no deberá ser resultado de eventos imprevistos surgidos durante la fabricación o debidos a problemas durante el almacenamiento del principio activo.			
Documentación				
1.	Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE).			

Q.I.d) **Estabilidad**

Q.I.d.1

Q.I.d.1 Cambio en el período de reanálisis o de almacenamiento o en las condiciones de almacenamiento del principio activo o de los productos intermedios utilizados en el proceso de fabricación del principio activo biológico	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
(a) Período de reanálisis o almacenamiento			
1. Reducción del período de reanálisis o de almacenamiento	1	1, 2, 3, 4	IA
2. Introducción del período de reanálisis o de almacenamiento		1, 2, 3	IB
3. Extensión del período de reanálisis o de almacenamiento basada en la extrapolación o modelización de la estabilidad no conformes con las directrices de estabilidad correspondientes			II
4. Extensión del período de reanálisis o de almacenamiento basada en datos en tiempo real no conformes con un protocolo de estabilidad aprobado o extensión basada en la extrapolación de datos de estabilidad conformes con las directrices de estabilidad correspondientes		1, 3	IB
5. Extensión de un período de reanálisis o de almacenamiento basada en datos en tiempo real plenamente conformes con el protocolo de estabilidad	2	1, 2, 3	IA
(b) Condiciones de almacenamiento			
1. Adopción de condiciones de almacenamiento más estrictas	1, 3	1, 2, 3	IA
2. Cambio en las condiciones de almacenamiento		1, 2, 3	IB
(c) Cambio de un protocolo de estabilidad aprobado	1, 4	1, 4	IA

Q.I.d.1 Cambio en el período de reanálisis o de almacenamiento o en las condiciones de almacenamiento del principio activo o de los productos intermedios utilizados en el proceso de fabricación del principio activo biológico	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
Condiciones			
1. El cambio no deberá ser resultado de eventos imprevistos surgidos durante la fabricación o por problemas de estabilidad.			
2. Deberán haberse realizado estudios de estabilidad de acuerdo con un protocolo de estabilidad aprobado y vigente. Deberán presentarse datos en tiempo real. Todos los lotes deberán cumplir su especificación predefinida en todo momento. No deberán haberse observado tendencias imprevistas.			
3. El estado físico del principio activo no deberá haber cambiado.			
4. Los cambios no deberán implicar una ampliación de los criterios de aceptación de los parámetros analizados, una eliminación de los parámetros indicadores de la estabilidad o una reducción de la frecuencia de los ensayos.			
Documentación			
1. Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE). Deberá contener los resultados de estudios adecuados de estabilidad en tiempo real, realizados de acuerdo con las directrices de estabilidad pertinentes en tres lotes a escala piloto o industrial del principio activo o el producto intermedio en el material de acondicionamiento autorizado.			
2. Confirmación de que los estudios de estabilidad se han realizado de conformidad con el protocolo aprobado vigente. Los estudios deben demostrar que siguen cumpliéndose las especificaciones acordadas para el término del período de validez.			
3. Copia de las especificaciones aprobadas del principio activo (en anexo al formulario de solicitud).			
4. Justificación de los cambios propuestos.			

Q.I.e) Instrumentos reguladores adicionales

Q.I.e.1

Q.I.e.1 Introducción de un nuevo espacio de diseño (rango operable de diseño del método [MODR]) o extensión de un espacio de diseño aprobado para el principio activo	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
(a) Nuevo espacio de diseño para una o varias operaciones unitarias del proceso de fabricación del principio activo, incluidos los controles o procedimientos analíticos durante el proceso resultantes		1, 2, 3	II
(b) Nuevo espacio de diseño para un procedimiento analítico para un material de partida, un reactivo o un producto intermedio o para el principio activo		1, 2, 3	IB
(c) Cambios o extensión de un espacio de diseño aprobado para el principio activo o para un procedimiento analítico para un material de partida, un reactivo o un producto intermedio		1, 2, 3	IB
Documentación			
1. El espacio de diseño deberá haberse desarrollado de conformidad con las directrices científicas europeas e internacionales en la materia. Resultados de los estudios del producto, el proceso y el desarrollo analítico, incluidos una evaluación de riesgos y estudios multivariante o modelización de procesos, en su caso, que demuestren cuando proceda que se ha logrado una idea sistemática de la repercusión de los atributos materiales y parámetros del proceso en los atributos críticos de la calidad del principio activo.			

Q.I.e.1	Introducción de un nuevo espacio de diseño (rango operable de diseño del método [MODR]) o extensión de un espacio de diseño aprobado para el principio activo	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
2.	Descripción del espacio de diseño en formato tabular o como ecuación matemática, según proceda, que incluya las variables (atributos materiales y parámetros del proceso, en su caso) y sus intervalos y límites propuestos.			
3.	Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE).			

Q.I.e.2

Q.I.e.2	Introducción de un protocolo de gestión de cambios para el principio activo posterior a la autorización	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
			1, 2, 3	II
Documentación				
1.	Descripción detallada del cambio propuesto.			
2.	Protocolo de gestión de cambios para el principio activo posterior a la autorización.			
3.	Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE).			

Q.I.e.3

Q.I.e.3	Supresión de un protocolo de gestión de cambios para el principio activo posterior a la autorización	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
		1	1, 2	IA
Condiciones				
1.	La supresión del protocolo de gestión de cambios aprobado para el principio activo posterior a la autorización no será resultado de eventos imprevistos o de resultados que no cumplan las especificaciones durante la ejecución del cambio o cambios descritos en el protocolo y no tendrá efecto alguno en la información ya aprobada en el expediente.			
Documentación				
1.	Justificación de la supresión propuesta.			
2.	Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE).			

Q.I.e.4

Q.I.e.4	Cambios en un protocolo de gestión de cambios posterior a la autorización	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
(a)	Cambios de importancia mayor en un protocolo de gestión de cambios posterior a la autorización			II
(b)	Cambios de importancia menor en un protocolo de gestión de cambios posterior a la autorización que no modifican la estrategia definida en el protocolo		1	IB
Documentación				
1.	Declaración de que los cambios no alteran la estrategia global definida en el protocolo y no son más amplios que el protocolo aprobado vigente.			

Q.I.e.5

Q.I.e.5 Aplicación de los cambios previstos en un protocolo de gestión de cambios posterior a la autorización	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
(a) Aplicación de los cambios previstos en un protocolo de gestión de cambios posterior a la autorización a través de una notificación de tipo IA	1	1, 2, 3	IA
(b) Aplicación de los cambios previstos en un protocolo de gestión de cambios posterior a la autorización a través de una notificación de tipo IA _{IN}	2	1, 2, 3, 4	IA _{IN}
(c) Aplicación de los cambios previstos en un protocolo de gestión de cambios posterior a la autorización a través de una notificación de tipo IB		1, 2, 3, 4	IB

Condiciones

1. El cambio propuesto deberá efectuarse de plena conformidad con el protocolo de gestión de cambios posterior a la autorización, lo que requiere su notificación en un plazo de doce meses tras la ejecución.
2. El cambio propuesto deberá efectuarse de plena conformidad con el protocolo de gestión de cambios posterior a la autorización, lo que requiere su notificación inmediata tras la ejecución.

Documentación

1. Referencia al protocolo de gestión de cambios posterior a la autorización.
2. Declaración en la que se indique que el cambio es conforme con el protocolo de gestión de cambios posterior a la autorización y que los resultados del estudio cumplen los criterios de aceptación que se establecen en dicho protocolo (*).
3. Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE).
4. Resultados de los estudios realizados de conformidad con el protocolo de gestión de cambios posterior a la autorización.

(*) En caso de que no se cumplan los criterios de aceptación u otras condiciones del protocolo, el cambio no podrá aplicarse como una modificación de esta categoría y deberá presentarse como modificación de la categoría aplicable sin protocolo de gestión de cambios posterior a la autorización.

Q.I.e.6

Q.I.e.6 Introducción de un documento de gestión del ciclo de vida del producto relativo al principio activo	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
		1, 2, 3	II

Documentación

1. El contenido del documento de gestión del ciclo de vida del producto deberá haberse desarrollado de conformidad con las directrices científicas europeas e internacionales en la materia. Resultados de los estudios del producto, el proceso y el desarrollo analítico (por ejemplo, interacción de los diversos parámetros, incluidos una evaluación de riesgos y estudios multivariante, en su caso) que demuestren, según proceda, que se ha logrado una idea sistemática de la repercusión de los atributos materiales y parámetros del proceso en los atributos críticos de la calidad del principio activo.
2. El documento de gestión del ciclo de vida del producto deberá incluir una descripción de los atributos materiales, los atributos de calidad y los parámetros del proceso (o parámetros del procedimiento analítico), sus límites y rangos propuestos, y las futuras categorías de notificación de modificaciones, en un formato tabular.
3. Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE).

Q.I.e.7

Q.I.e.7 Cambios relacionados con el principio activo en consonancia con un documento aprobado de gestión del ciclo de vida del producto	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
(a) Cambio de importancia mayor del principio activo en consonancia con un documento de gestión del ciclo de vida del producto aprobado		1, 2, 3	II
(b) Cambio de importancia menor del principio activo en consonancia con un documento de gestión del ciclo de vida del producto aprobado	1	1, 2, 3	IA
(c) Cambio de importancia menor del principio activo en consonancia con un documento de gestión del ciclo de vida del producto aprobado	2	1, 2, 3	IA _{IN}
(d) Cambio de importancia menor del principio activo en consonancia con un documento de gestión del ciclo de vida del producto aprobado		1, 2, 3	IB

Condiciones

1. El cambio deberá preverse en el documento de gestión del ciclo de vida del producto como modificación de tipo IA que requiere notificación en un plazo de doce meses a partir de su aplicación.
2. El cambio deberá preverse en el documento de gestión del ciclo de vida del producto como una modificación de tipo IA que requiere notificación inmediata tras su aplicación.

Documentación

1. Un resumen y una justificación del o los cambios propuestos, en los que se describan claramente la situación actual y propuesta y la documentación justificativa.
2. Un documento actualizado de gestión del ciclo de vida del producto con las secciones pertinentes modificadas.
3. Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE).

Q.I.e.8

Q.I.e.8 Cambios en un documento aprobado de gestión del ciclo de vida del producto relativo a principio activo	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
(a) Cambios de importancia mayor en un documento de gestión del ciclo de vida del producto aprobado			II
(b) Cambios de importancia menor en un documento de gestión del ciclo de vida del producto aprobado		1, 2, 3	IB

Documentación

1. Un resumen y una justificación del o los cambios propuestos, en los que se describan claramente la situación actual y propuesta y la documentación justificativa.
2. Un documento actualizado de gestión del ciclo de vida del producto con las secciones pertinentes modificadas.
3. Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE).

Q.II. **Producto acabado**Q.II.a) **Descripción y composición**

Q.II.a.1

Q.II.a.1 Cambio o adición de las marcas de impresión, relieve o huecograbado u otras marcas, incluyendo la sustitución o adición de las tintas utilizadas para marcar el producto	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
(a) Cambios de las marcas de impresión, relieve o huecograbado y otras marcas	1, 2, 3, 4	1	IA _{IN}
(b) Cambios de las incisiones o líneas de puntos destinadas a dividir el producto en dosis iguales		1, 2	IB
Condiciones			
1. Las especificaciones de la liberación del producto acabado y del período de validez no deberán haber cambiado (excepto la apariencia).			
2. Todas las tintas deberán cumplir la legislación farmacéutica aplicable.			
3. Las incisiones o líneas de puntos no deberán estar destinadas a dividir el producto en dosis iguales.			
4. No se deberá eliminar completamente ninguna marca del producto utilizada para diferenciar dosificaciones.			
Documentación			
1. Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE), incluyendo un dibujo detallado o descripción escrita de la apariencia actual y la nueva, y, en su caso, la información revisada sobre el producto.			
2. Resultados de los ensayos adecuados de la Farmacopea Europea que demuestren la equivalencia de las características y la dosificación correcta.			

Q.II.a.2

Q.II.a.2 Cambio de la conformación o dimensiones de la forma farmacéutica	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
(a) Comprimidos, cápsulas, supositorios y óvulos vaginales de liberación inmediata	1, 2, 3, 4	1, 4	IA _{IN}
(b) Formas farmacéuticas gastroresistentes modificadas o de liberación prolongada y comprimidos con incisiones destinadas a dividirlos en dosis iguales		1, 2, 3, 4	IB
(c) Adición de un nuevo equipo reactivo para un preparado radiofarmacéutico con otro volumen de llenado			II
Condiciones			
1. En su caso, las características de disolución del producto reformulado deberán ser comparables a las anteriores. En el caso de los medicamentos a base de plantas en los que no sea posible analizar la disolución, el tiempo de desintegración del nuevo producto deberá ser comparable al anterior.			
2. Las especificaciones de la liberación del producto terminado y del período de validez no deberán haber cambiado (excepto la apariencia o las dimensiones).			
3. La composición cualitativa o cuantitativa y la masa media no deberán sufrir modificaciones.			
4. El cambio no deberá referirse a un comprimido con incisiones destinadas a dividirlo en dosis iguales.			

Q.II.a.2 Cambio de la conformación o dimensiones de la forma farmacéutica	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
Documentación			
1. Modificación de la sección o secciones correspondientes del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE), incluyendo un dibujo detallado de la situación actual y la propuesta, y, en su caso, la información revisada sobre el producto.			
2. Datos comparativos de disolución de al menos un lote piloto de las dimensiones actuales y propuestas (sin diferencias significativas respecto a la comparabilidad, véase la Nota explicativa sobre la investigación de la bioequivalencia). En el caso de los medicamentos a base de plantas, se podrán aceptar datos comparativos de desintegración.			
3. Justificación de la no presentación de un nuevo estudio de bioequivalencia según la correspondiente Nota explicativa sobre la investigación de la bioequivalencia.			
4. Resultados de los ensayos adecuados de la Farmacopea Europea que demuestren la equivalencia de las características y la dosificación correcta.			
<i>Nota:</i> En el caso de Q.II.a.2.c, se recuerda a los solicitantes que cualquier cambio en la «dosificación» del producto acabado requiere la presentación de una solicitud de extensión.			

Q.II.a.3

Q.II.a.3 Cambio en la composición (excipientes) del producto acabado	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
(a) Cambio de los componentes del sistema de aromatizantes y colorantes			
1. Adición, supresión o sustitución	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9	1, 2, 4, 5	IA _{IN}
2. Aumento o reducción	1, 2, 3, 4,	1, 2	IA
(b) Otros excipientes			
1. Cualquier ajuste de importancia menor de la composición cuantitativa de los excipientes del producto acabado	1, 2, 4, 8, 9, 10	1, 2, 6	IA
2. Cambios cualitativos o cuantitativos de uno o más excipientes que puedan tener efectos importantes para la seguridad, calidad o eficacia del producto acabado (por ejemplo, excipientes biológicos o un excipiente nuevo que incluya el uso de materiales de origen humano o animal para los que se requiera una evaluación de los datos de seguridad vírica o del riesgo de EET)			II
3. Cambios que se basen en un estudio de bioequivalencia			II
4. Sustitución del o los excipientes por uno o varios excipientes comparables con las mismas características funcionales		1, 3, 4, 5, 6, 7, 8	IB
Condiciones			
1. No deberán producirse cambios de las características funcionales de la forma farmacéutica (por ejemplo, tiempo de desintegración, características de disolución).			

Q.II.a.3 Cambio en la composición (excipientes) del producto acabado	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
2. Los ajustes de importancia menor a la fórmula para mantener el peso total deberán realizarse por medio de uno o varios excipientes que actualmente constituyan una parte importante de la fórmula del producto acabado.			
3. La especificación del producto acabado solo debe haberse actualizado en lo relativo a la apariencia, el olor o el sabor y, si procede, a la supresión de un análisis cualitativo.			
4. Deberán haberse iniciado los estudios de estabilidad en condiciones ICH (con indicación de los números de lotes), los parámetros de estabilidad correspondientes deberán haberse evaluado en al menos dos lotes a escala piloto o industrial, el solicitante deberá contar con datos de estabilidad satisfactorios durante al menos tres meses (en el momento de la ejecución para procedimientos de tipo IA y en el momento de la notificación en el caso de los procedimientos de tipo IB) y el perfil de estabilidad deberá ser similar al de la situación registrada actual. Deberán darse garantías de que los estudios se finalizarán y de que los datos se comunicarán de inmediato a las autoridades competentes si al final del período de validez aprobado existen o pueden existir especificaciones no incluidas (indicando las medidas propuestas). Además, deberán realizarse ensayos de fotoestabilidad, cuando proceda.			
5. Cualquier nuevo componente propuesto deberá cumplir la legislación pertinente de la Unión [por ejemplo, el Reglamento (CE) n.º 1333/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo ⁽¹⁾ , el Reglamento (UE) n.º 231/2012 de la Comisión ⁽²⁾ sobre aditivos alimentarios y el Reglamento (CE) n.º 1334/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo ⁽³⁾ sobre aromatizantes].			
6. Los nuevos componentes no deberán incluir el uso de materiales de origen humano y animal para los que deba realizarse una evaluación de los datos de seguridad viral o que deban cumplir lo establecido en la versión vigente de la <i>Nota explicativa sobre minimización del riesgo de transmisión de los agentes de la encefalopatía espongiforme animal a través de medicamentos para uso humano y veterinarios</i> .			
7. En su caso, el cambio no deberá afectar a la diferenciación entre dosificaciones ni tener un efecto negativo sobre el sabor en las fórmulas pediátricas.			
8. Las características de disolución del nuevo producto determinado mediante al menos dos lotes a escala piloto deberán ser comparables a las anteriores (sin diferencias significativas respecto a la comparabilidad, véase la Nota explicativa sobre la investigación de la bioequivalencia). En el caso de los medicamentos a base de plantas en los que no sea posible analizar la disolución, el tiempo de desintegración del nuevo producto deberá ser comparable al anterior.			
9. El cambio no deberá ser resultado de problemas de estabilidad ni dar lugar a posibles problemas de seguridad, es decir, de diferenciación entre dosificaciones.			
10. El producto de que se trate no deberá ser un producto acabado biológico.			
Documentación			
1. Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE) e información revisada sobre el producto, según proceda.			
2. Una declaración en la que se indique que se han iniciado los estudios de estabilidad exigidos en condiciones ICH (indicando los números de los lotes correspondientes) y que, en su caso, el solicitante contaba con los datos de estabilidad satisfactorios mínimos en el momento de la ejecución y los datos disponibles no indicaban la existencia de un problema. Asimismo deberán darse garantías de que los estudios se finalizarán y de que los datos se comunicarán de inmediato a las autoridades competentes si al final del período de validez aprobado existen datos que no respetan o podrían no respetar las especificaciones (indicando las medidas propuestas).			
3. Los resultados de los estudios de estabilidad realizados en condiciones ICH sobre los parámetros de estabilidad correspondientes de al menos dos lotes a escala piloto o industrial que abarquen como mínimo un período de tres meses, y una garantía de que estos estudios se completarán, y que los datos se comunicarán de inmediato a las autoridades competentes si al final del período de validez aprobado existen datos que no respetan o podrían no respetar las especificaciones (indicando las medidas propuestas).			

Q.II.a.3 Cambio en la composición (excipientes) del producto acabado	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
4. Un certificado de conformidad con la Farmacopea Europea para cualquier nuevo componente animal con riesgo de EET o, en su caso, pruebas documentales que indiquen que la fuente concreta del material de riesgo de EET ya ha sido evaluada por la autoridad competente y se ha demostrado que cumple la versión vigente de la <i>Nota explicativa sobre minimización del riesgo de transmisión de los agentes de la encefalopatía espongiforme animal a través de medicamentos para uso humano y veterinarios</i>. Deberá incluirse la siguiente información sobre cada uno de estos materiales: Nombre del fabricante, especies y tejidos de los que se deriva el material, país de origen de los animales fuente y su uso. En el caso del procedimiento centralizado, esta información deberá incluirse en el cuadro A actualizado (y B, en su caso) de EET.			
5. Datos que demuestren que el nuevo excipiente no interfiere con los procedimientos analíticos de especificación del producto acabado, en su caso.			
6. Justificación del cambio o elección de excipientes etc. por medio de elementos de desarrollo farmacéutico adecuados (incluyendo los aspectos de estabilidad y conservación antimicrobiana, en su caso).			
7. En el caso de presentaciones sólidas, datos comparativos de las características de disolución de al menos dos lotes a escala piloto del producto acabado en su composición anterior y su nueva composición. En el caso de los medicamentos a base de plantas, se podrán aceptar datos comparativos de desintegración.			
8. Justificación de la no presentación de un nuevo estudio de bioequivalencia con arreglo a la versión vigente de la Nota explicativa sobre la investigación de la bioequivalencia.			
(¹) Reglamento (CE) n.º 1333/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 2008, sobre aditivos alimentarios (DO L 354 de 31.12.2008, p. 16, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2008/1333/oj).			
(²) Reglamento (UE) n.º 231/2012 de la Comisión, de 9 de marzo de 2012, por el que se establecen especificaciones para los aditivos alimentarios que figuran en los anexos II y III del Reglamento (CE) n.º 1333/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo (DO L 83 de 22.3.2012, p. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2012/231/oj).			
(³) Reglamento (CE) n.º 1334/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 2008, sobre los aromas y determinados ingredientes alimentarios con propiedades aromatizantes utilizados en los alimentos y por el que se modifican el Reglamento (CEE) n.º 1601/91 del Consejo, los Reglamentos (CE) n.º 2232/96 y (CE) n.º 110/2008 y la Directiva 2000/13/CE (DO L 354 de 31.12.2008, p. 34, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2008/1334/oj).			

Q.II.a.4

Q.II.a.4 Cambio del peso del recubrimiento de las presentaciones orales o cambio del peso de la cubierta de las cápsulas	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
(a) Formas farmacéuticas sólidas de administración oral	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
(b) Formas farmacéuticas gastrorresistentes en las que el recubrimiento o la cubierta de las cápsulas es un factor crítico para el mecanismo de liberación		1, 3, 4, 5, 6	IB
(c) Formas farmacéuticas gastrorresistentes modificadas o de liberación prolongada cuyo recubrimiento o cubierta de las cápsulas es un factor crítico para el mecanismo de liberación			II
Condiciones			
1. Las características de disolución del nuevo producto, determinadas en un mínimo de dos lotes a escala piloto, deberán ser comparables a las del anterior. En el caso de los medicamentos a base de plantas en los que no sea posible analizar la disolución, el tiempo de desintegración del nuevo producto deberá ser comparable al anterior.			
2. El recubrimiento no es un factor crítico para el mecanismo de liberación o para el control de otro u otros atributos de calidad.			
3. Únicamente se habrán modificado las especificaciones de peso y dimensiones del producto acabado, en su caso.			

Q.II.a.4 Cambio del peso del recubrimiento de las presentaciones orales o cambio del peso de la cubierta de las cápsulas	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
4. Deberán haberse iniciado los correspondientes estudios de estabilidad de conformidad con las directrices aplicables en al menos dos lotes a escala piloto o industrial y el solicitante deberá contar con datos de estabilidad satisfactorios correspondientes a un mínimo de tres meses en el momento de la ejecución y deberán darse garantías de que se finalizarán dichos estudios. Los datos se facilitarán de inmediato a las autoridades competentes si al final del período de validez aprobado existen datos que no respetan o podrían no respetar las especificaciones (indicando las medidas propuestas).			
Documentación			
1. Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE).			
2. Una declaración en la que se indique que se han iniciado los estudios de estabilidad exigidos en condiciones ICH (indicando los números de los lotes correspondientes) y que, en su caso, el solicitante contaba con los datos de estabilidad satisfactorios mínimos en el momento de la ejecución y los datos disponibles no indicaban la existencia de un problema. Asimismo deberán darse garantías de que los estudios se finalizarán y de que los datos se comunicarán de inmediato a las autoridades competentes si al final del período de validez aprobado existen datos que no respetan o podrían no respetar las especificaciones (indicando las medidas propuestas). Además, deberán realizarse ensayos de fotoestabilidad, cuando proceda.			
3. Los resultados de los estudios de estabilidad realizados en condiciones ICH sobre los parámetros de estabilidad correspondientes de al menos dos lotes a escala piloto o industrial que abarquen como mínimo un período de tres meses, y una garantía de que estos estudios se completarán, y que los datos se comunicarán de inmediato a las autoridades competentes si al final del período de validez aprobado existen datos que no respetan o podrían no respetar las especificaciones (indicando las medidas propuestas).			
4. Datos comparativos de análisis de lotes y datos comparativos de las características de disolución de al menos dos lotes a escala piloto del producto acabado en su fórmula actual y propuesta. En el caso de los medicamentos a base de plantas en los que no sea posible analizar la disolución, deberán facilitarse datos comparativos de desintegración.			
5. Justificación de la no presentación de un nuevo estudio de bioequivalencia con arreglo a la versión vigente de la Nota explicativa sobre la investigación de la bioequivalencia.			
6. Declaración de que únicamente se han modificado las especificaciones de peso y dimensiones del producto acabado.			

Q.II.a.5

Q.II.a.5 Cambio en la concentración de un producto de administración parenteral de dosis única para uso total, en el que la cantidad de principio activo por unidad de dosificación (esto es, la dosificación) siga siendo la misma	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
			II

Q.II.a.6

Q.II.a.6 Supresión del recipiente del disolvente o diluyente del acondicionamiento	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
		1, 2	IB
Documentación			
1. Justificación de la supresión, incluyendo una declaración sobre otros medios para obtener el disolvente o diluyente para un uso seguro y efectivo del producto acabado.			
2. Información revisada sobre el producto.			

Q.II.b) **Fabricación**

Q.II.b.1

Q.II.b.1 Cambio en el centro de fabricación de una parte o de la totalidad del proceso de fabricación del producto acabado(excepto los centros de ensayos de liberación y control de lotes)	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
(a) Adición o sustitución de un centro responsable del acondicionamiento secundario	1, 2	1, 7	IA _{IN}
(b) Adición o sustitución de un centro responsable del acondicionamiento primario	1, 2, 3, 4	1, 2, 7, 8	IA _{IN}
(c) Adición o sustitución de un centro responsable de cualquier operación u operaciones de fabricación de un producto acabado mediante procesos de fabricación novedosos o complejos			II
(d) Adición o sustitución de un centro que requiera una inspección inicial o específica para el producto sobre buenas prácticas de fabricación			II
(e) Adición o sustitución de un centro responsable de cualquier operación u operaciones de fabricación de un producto acabado		1, 2, 4, 5, 6, 7, 8	IB
(f) Adición o sustitución de un centro responsable del montaje de un producto acabado que contiene un producto sanitario integral		1, 2, 3, 4, 7	IB

Condiciones

- Una inspección satisfactoria en los últimos tres años realizada por un servicio de inspección de uno de los Estados miembros de la UE o el EEE o de centros ubicados en un país que haya suscrito un acuerdo de reconocimiento mutuo en materia de buenas prácticas de fabricación u otro acuerdo pertinente entre el país de que se trate y la UE firmado por la autoridad oportuna de dicho país.
- El centro deberá estar debidamente autorizado (para fabricar la forma farmacéutica o el producto de que se trate).
- El producto de que se trate no deberá ser un producto estéril.
- Deberá existir un programa de validación o haberse validado satisfactoriamente la fabricación en las nuevas instalaciones conforme al protocolo actual con al menos tres lotes a escala de producción.

Documentación

- Prueba válida de que el centro propuesto cumple las buenas prácticas de fabricación para las operaciones de fabricación o ensayo de que se trate:
 - En el caso de un centro de fabricación dentro de la UE o el EEE: una copia de la autorización de fabricación vigente. Bastará con incluir una referencia a la base de datos de EudraGMP;
 - En el caso de los centros en terceros países en los que exista un acuerdo de reconocimiento mutuo de buenas prácticas de fabricación u otro acuerdo pertinente entre el país de que se trate y la UE: una prueba de que se cumplen las buenas prácticas de fabricación expedida en los últimos tres años por la autoridad local competente.
 - En el caso de los centros en terceros países en los que no exista un acuerdo de reconocimiento mutuo o un acuerdo pertinente sobre buenas prácticas de fabricación: un certificado de buenas prácticas de fabricación expedido en los últimos tres años por la autoridad internacional pertinente de un Estado miembro del EEE. Bastará con incluir una referencia a la base de datos de EudraGMP.
- En su caso, deberán indicarse los números de los lotes correspondientes al tamaño de lote y la fecha de fabricación de los lotes (≥ 3) utilizados en el estudio de validación y deberán presentarse los datos de validación o el protocolo (sistema) de validación.
- Copia de las especificaciones de liberación y de período de validez aprobadas, en su caso (en anexo al formulario de solicitud)

Q.II.b.1 Cambio en el centro de fabricación de una parte o de la totalidad del proceso de fabricación del producto acabado(excepto los centros de ensayos de liberación y control de lotes)	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
4. Datos del análisis de un lote de producción y dos lotes a escala piloto en los que se simule el proceso de producción (o dos lotes de producción) y datos comparativos de los últimos tres lotes del centro anterior; los datos de los siguientes dos lotes de producción deberán facilitarse previa solicitud o notificarse si no corresponden a las especificaciones (con las medidas propuestas). Datos de análisis de tres lotes (salvo que se justifique lo contrario) del producto acabado biológico, fabricado por los fabricantes o en los centros actuales y propuestos.			
5. En el caso de las fórmulas semisólidas y líquidas en las que el principio activo está presente sin disolver, datos de validación adecuados, incluyendo imágenes microscópicas de la distribución y morfología del tamaño de las partículas o cualquier otra tecnología de diagnóstico por imágenes.			
6. (i) Si el nuevo centro de fabricación utiliza el principio activo como material de partida: una declaración de la persona cualificada del centro responsable de la liberación de los lotes en la que se indique que el principio activo se fabrica de conformidad con las directrices detalladas sobre buenas prácticas de fabricación de materiales de partida adoptadas por la Unión. (ii) Además, si el nuevo centro de fabricación se encuentra dentro de la UE o el EEE y utiliza el principio activo como material de partida: una declaración de la persona cualificada del nuevo centro de fabricación en la que se indique que el principio activo utilizado se fabrica de conformidad con las directrices detalladas sobre buenas prácticas de fabricación de materiales de partida adoptadas por la Unión.			
7. Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE).			
8. Si el centro de fabricación y el centro de acondicionamiento primario son diferentes, deberán indicarse y validarse las condiciones de transporte y almacenamiento a granel.			

Notas:

En caso de un cambio de centro o de apertura de un nuevo centro de fabricación en un país situado fuera de la UE o el EEE que no tenga un acuerdo de reconocimiento mutuo en materia de buenas prácticas de fabricación con la UE, se recomienda a los titulares de la autorización de comercialización que consulten a las autoridades competentes antes de presentar la notificación y que faciliten información sobre cualquier inspección de la UE o el EEE de los últimos dos o tres años o de cualquier inspección de la UE o el EEE prevista, mencionando las fechas de las inspecciones, la categoría de los productos inspeccionados, la Autoridad de Supervisión y otra información pertinente. De este modo se facilitará la inspección sobre buenas prácticas de fabricación por parte del servicio competente de uno de los Estados miembros, en caso necesario.

Declaraciones de la persona cualificada relativas a los principios activos

Los titulares de la autorización de fabricación tienen la obligación de utilizar como materiales de partida exclusivamente principios activos que hayan sido producidos de conformidad con las buenas prácticas de fabricación, por lo que todos los titulares que utilicen el principio activo como material de partida deberán presentar una declaración. Además, como la persona cualificada responsable de la certificación de los lotes asume la responsabilidad general de cada lote, deberá presentar otra declaración cuando el centro de liberación de los lotes sea distinto al indicado más arriba.

En muchos casos, un único titular de autorización de fabricación participa en este trámite, de modo que solo será necesaria una declaración. Sin embargo, cuando participen varios titulares de autorizaciones de fabricación, se podrá aceptar una sola declaración, firmada por una única persona cualificada, en lugar de varias declaraciones. Esta declaración única se aceptará cuando:

En la declaración se indique claramente que está firmada en nombre de todas las personas cualificadas interesadas.

Estos acuerdos se basan en un acuerdo técnico como el descrito en el capítulo 7 de la Guía sobre buenas prácticas de fabricación, y la persona cualificada que presente la declaración figure en el acuerdo como la persona que se encargará del cumplimiento de las disposiciones en materia de buenas prácticas de fabricación del fabricante o fabricantes del principio activo. Nota: las autoridades competentes podrán inspeccionar estos acuerdos.

Se recuerda a los solicitantes que la persona cualificada debe estar a disposición del titular de la autorización de fabricación en virtud del artículo 41 de la Directiva 2001/83/CE y que debe estar establecida en la UE o el EEE. Por consiguiente, no se aceptarán las declaraciones del personal de los fabricantes de terceros países, incluso aunque estén establecidos en países con acuerdos de reconocimiento mutuo.

Con arreglo al artículo 46 bis de la Directiva 2001/83/CE, la fabricación incluye la fabricación completa o parcial, la importación, la división, el acondicionamiento o la presentación previos a su incorporación en un producto acabado, incluidos el reacondicionamiento y el reetiquetado realizados por un mayorista.

No es necesaria una declaración para la sangre y los componentes sanguíneos, que deben cumplir lo dispuesto en la Directiva 2002/98/CE (Directiva 2002/98/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de enero de 2003, por la que se establecen normas de calidad y de seguridad para la extracción, verificación, tratamiento, almacenamiento y distribución de sangre humana y sus componentes y por la que se modifica la Directiva 2001/83/CE (DO L 33 de 8.2.2003, p. 30, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2002/98/oj>)).

Q.II.b.2

Q.II.b.2 Cambio en las medidas para la liberación de lotes y los ensayos de control de calidad de lotes del producto acabado		Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
(a)	Adición o sustitución de un centro de control o ensayo de lotes que aplique procedimientos analíticos fisicoquímicos o microbiológicos para el producto acabado	2, 3, 4, 5	1, 4	IA
(b)	Adición o sustitución de un centro de control o ensayo de lotes en el que se aplique un procedimiento analítico biológico, inmunológico o inmunoquímico para un producto acabado biológico		1, 4, 5	IB
(c)	Adición o sustitución de un centro responsable de la liberación de lotes (certificación de persona cualificada)			
1.	Sin incluir control o ensayo de los lotes	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA _{IN}
2.	Incluyendo control o ensayo de los lotes aplicando procedimientos analíticos fisicoquímicos o microbiológicos para el producto acabado	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA _{IN}
3.	Incluyendo control o ensayo de los lotes aplicando un procedimiento analítico biológico, inmunológico o inmunoquímico para un producto acabado biológico		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB

Condiciones

1.	El fabricante responsable de la liberación de lotes deberá estar establecido en la UE o el EEE y ser titular de una autorización de fabricación válida para las operaciones propuestas expedida por la autoridad competente pertinente del Estado miembro de la UE o del EEE. Al menos un centro de liberación de los lotes que pueda certificar el ensayo del producto a los efectos de la liberación de lotes dentro de la UE o el EEE deberá permanecer en el territorio de la UE o el EEE.
2.	El centro deberá estar debidamente autorizado.
3.	El procedimiento analítico no deberá ser un procedimiento biológico, inmunológico o inmunoquímico.
4.	La transferencia de métodos del centro anterior al nuevo o al nuevo laboratorio de ensayo deberá haberse realizado con éxito.
5.	Al menos un centro de control o ensayo de los lotes deberá permanecer en la UE o el EEE o en un país que haya suscrito con la UE un acuerdo de reconocimiento mutuo en materia de buenas prácticas de fabricación, cuyo ámbito sea operativo y adecuado, que pueda efectuar ensayo del producto a los efectos de la liberación de lotes dentro de la UE o el EEE.

Q.II.b.2 Cambio en las medidas para la liberación de lotes y los ensayos de control de calidad de lotes del producto acabado	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
Documentación			
1. Prueba válida de que el centro propuesto cumple las buenas prácticas de fabricación para las operaciones de fabricación o ensayo de que se trate: — En el caso de los centros dentro de la UE o el EEE: una copia de la o las autorizaciones de fabricación o, si estas no existen, un certificado de cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación expedido en los últimos tres años por la autoridad competente pertinente. Bastará con incluir una referencia a la base de datos de EudraGMP. — En el caso de los centros en terceros países en los que exista un acuerdo de reconocimiento mutuo de buenas prácticas de fabricación u otro acuerdo pertinente en materia de buenas prácticas de fabricación entre el país de que se trate y la UE: una prueba de que se cumplen las buenas prácticas de fabricación expedida en los últimos tres años por la autoridad local competente pertinente. — En el caso de los centros en terceros países en los que no exista un acuerdo de reconocimiento mutuo o un acuerdo pertinente sobre buenas prácticas de fabricación: un certificado de buenas prácticas de fabricación expedido en los últimos tres años por un Estado miembro del EEE. Bastará con incluir una referencia a la base de datos de EudraGMP.			
2. Solo en el caso del procedimiento centralizado: datos de contacto de la nueva persona de contacto en la UE o el EEE encargada de los defectos de productos y su retirada del mercado, en su caso.			
3. Una declaración de la persona cualificada responsable de la certificación de los lotes en la que se indique que el fabricante o fabricantes del principio activo mencionados en la autorización de comercialización operan de conformidad con las directrices detalladas de buenas prácticas de fabricación para materiales de partida. En determinadas condiciones se podrá aceptar una única declaración (véase la nota de la modificación n.º Q.II.b.1).			
4. Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE), según proceda.			
5. Los protocolos de transferencia de procedimientos analíticos de conformidad con el volumen 4, capítulo 6, artículo 6.39 de Eudralex (que predefinen los criterios de aceptación), del centro anterior al nuevo (o al nuevo laboratorio de ensayo).			
6. Información revisada sobre el producto.			

Q.II.b.3

Q.II.b.3 Cambios en el proceso de fabricación del producto acabado, incluido un producto intermedio utilizado en la fabricación del producto acabado	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
(a) Cambio de importancia menor en el proceso de fabricación	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	IA
(b) Cambio sustancial del proceso de fabricación del producto acabado que pueda tener repercusiones significativas en su calidad, seguridad o eficacia			II
(c) Introducción de un método de esterilización terminal no estándar			II
(d) Introducción de o cambio en la sobredosificación utilizada para el principio activo			II
(e) Modificación del tiempo de conservación o las condiciones de almacenamiento de un producto intermedio o a granel utilizado en la fabricación del producto acabado		1, 6, 10	IB

Q.II.b.3 Cambios en el proceso de fabricación del producto acabado, incluido un producto intermedio utilizado en la fabricación del producto acabado	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
Condiciones			
1.	No deberá producirse un cambio en el perfil cualitativo y cuantitativo de impurezas o en las propiedades fisicoquímicas.		
2.	El cambio deberá referirse a formas farmacéuticas de administración oral y liberación inmediata o a soluciones no estériles. o el cambio deberá afectar a uno o varios parámetros no críticos, esto es, a parámetros del proceso que, en el contexto de una evaluación previa de la autoridad competente, se ha determinado que no repercuten en la calidad del producto acabado (independientemente del tipo de producto o la forma de presentación).		
3.	El principio de fabricación, incluidas cada una de las fases de fabricación, deberá seguir siendo el mismo (por ejemplo, los productos intermedios de procesamiento, sin introducir cambios en los disolventes de fabricación utilizados en el proceso).		
4	El proceso registrado actualmente deberá ser regulado por los controles durante el proceso correspondientes y no deberán introducirse cambios (ampliación o supresión de límites) en dichos controles.		
5.	Las especificaciones del producto acabado o productos intermedios no deberán sufrir modificaciones.		
6.	El nuevo proceso deberá dar lugar a un producto idéntico desde el punto de vista de la calidad, la seguridad y la eficacia.		
7.	Deberán haberse iniciado los correspondientes estudios de estabilidad de conformidad con las directrices aplicables en al menos un lote a escala piloto o industrial. Deberán darse garantías de que los estudios se finalizarán y de que los datos se comunicarán de inmediato a las autoridades competentes si al final del período de validez aprobado existen datos que no respetan o podrían no respetar las especificaciones (indicando las medidas propuestas).		
8.	El cambio no deberá ser consecuencia de eventos imprevistos surgidos durante la fabricación o de problemas de estabilidad, ni de problemas de seguridad o calidad.		
Documentación			
1.	Modificación de la o las secciones oportunas del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE), que incluya una comparación directa entre el proceso actual y el nuevo.		
2.	En el caso de los productos semisólidos y líquidos en los que el principio activo esté presente sin disolver: validación oportuna del cambio, incluyendo imágenes microscópicas de las partículas para comprobar los cambios visibles de la morfología; datos comparativos de la distribución de tamaños obtenidos mediante un método adecuado.		
3.	En el caso de las presentaciones sólidas: los datos de las características de disolución de un lote de producción representativo y datos comparativos de los tres últimos lotes del proceso anterior; los datos de los siguientes dos lotes de producción deberán facilitarse previa solicitud o notificarse si no corresponden a las especificaciones (con las medidas propuestas). En el caso de los medicamentos a base de plantas, se podrán aceptar datos comparativos de desintegración.		
4.	Justificación de la no presentación de un nuevo estudio de bioequivalencia según la correspondiente Nota explicativa sobre la investigación de la bioequivalencia.		
5.	Para cambios en el parámetro o los parámetros del proceso que se ha determinado que no tienen impacto en la calidad del producto acabado, declaración en este sentido alcanzada en el contexto de la evaluación de riesgos anteriormente aprobada.		
6.	Copia de las especificaciones de liberación y de período de validez aprobadas (en anexo al formulario de solicitud).		
7.	Datos del análisis (en formato tabular comparativo) de al menos dos lotes fabricados con el proceso aprobado y el proceso propuesto.		

Q.II.b.3 Cambios en el proceso de fabricación del producto acabado, incluido un producto intermedio utilizado en la fabricación del producto acabado	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
8. Declaración de que se han iniciado los estudios de estabilidad pertinentes en condiciones ICH, según proceda (indicando los números de lote de que se trate) y se han evaluado los parámetros de estabilidad correspondientes en al menos un lote a escala piloto o industrial. Deberán darse garantías de que los estudios se finalizarán y de que los datos se comunicarán de inmediato a las autoridades competentes si al final del período de validez aprobado existen datos que no respetan o podrían no respetar las especificaciones (indicando las medidas propuestas).			
9. Una declaración del titular de la autorización de comercialización en la que se indique que se ha realizado una evaluación de las fases de fabricación de que se trate y que el cambio menor no afecta a la calidad, la seguridad o la eficacia del producto acabado.			
10. Datos para validar el cambio propuesto en el tiempo de conservación o en las condiciones de almacenamiento del producto intermedio o a granel (mínimo de dos lotes a escala piloto o comercial). Se describirá la composición del producto intermedio o del recipiente a granel y se indicarán sus especificaciones. Si se facilitan lotes a escala piloto, compromiso de verificar estos datos en lotes a escala comercial. Declaración de que el período de validez del producto acabado se establece de acuerdo con la <i>Note for guidance on start of shelf life of the finished dosage form</i> o se justifica de otro modo.			

Q.II.b.4

Q.II.b.4 Cambio del tamaño del lote (incluyendo los intervalos de tamaños de lotes) del producto acabado	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
(a) Un aumento de hasta diez veces del tamaño de lote aprobado inicialmente	1, 2, 3, 4, 5, 7	1, 3	IA
(b) Reducción de hasta diez veces	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 3	IA
(c) El cambio requiere la evaluación de la comparabilidad de un producto acabado biológico o el cambio del tamaño de lote requiere un nuevo estudio de bioequivalencia			II
(d) El cambio se refiere a todas las demás formas farmacéuticas producidas mediante procesos de fabricación nuevos o complejos			II
(e) Un aumento o reducción de más de diez veces del tamaño de lote aprobado inicialmente		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
(f) La escala de un producto acabado biológico se aumenta o reduce sin modificar el proceso (por ejemplo, duplicación de la línea de producción)		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
Condiciones			
1. El cambio no deberá tener un efecto adverso sobre la reproducibilidad o consistencia del producto.			
2. El cambio deberá referirse a formas farmacéuticas de administración oral y liberación inmediata o a soluciones no estériles.			
3. Todos los cambios del método de fabricación o de los controles durante el proceso serán únicamente los necesarios para modificar el tamaño del lote, por ejemplo, el uso de equipos de dimensiones distintas.			
4. Deberá contarse con un sistema de validación o la validación de la fabricación deberá haberse llevado a cabo con éxito de conformidad con el protocolo vigente en al menos tres lotes con el nuevo tamaño de lote propuesto de conformidad con las directrices aplicables.			

Q.II.b.4 Cambio del tamaño del lote (incluyendo los intervalos de tamaños de lotes) del producto acabado	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
5. El producto de que se trate no deberá ser un producto acabado biológico.			
6. El cambio no deberá ser resultado de eventos imprevistos surgidos durante la fabricación o por problemas de estabilidad.			
7. El tamaño del lote deberá estar dentro del rango de diez veces el tamaño del lote previsto cuando se concedió la autorización de comercialización o tras cambio posterior no considerado como modificación de tipo IA.			
Documentación			
1. Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE).			
2. Datos del análisis (en formato tabular comparativo) de al menos dos lotes de producción fabricados con el tamaño aprobado y el tamaño propuesto. Deberán estar disponibles los datos de análisis de tres lotes (salvo que se justifique lo contrario) para el producto acabado biológico en el tamaño de lote propuesto.			
3. En su caso, deberán indicarse los números de los lotes correspondientes al tamaño de lote y la fecha de fabricación de los lotes (≥ 3) utilizados en el estudio de validación o deberá presentarse el protocolo (sistema) de validación.			
4. Deberán presentarse los resultados de la validación.			
5. Los resultados de los estudios de estabilidad realizados en condiciones ICH sobre los parámetros de estabilidad correspondientes de al menos un lote a escala piloto o industrial que abarque como mínimo un período de tres meses, y una garantía de que estos estudios se completarán y de que los datos se comunicarán de inmediato a las autoridades competentes si al final del período de validez aprobado existen datos que no respetan o podrían no respetar las especificaciones (indicando las medidas propuestas).			
6. En el caso de los productos acabados biológicos, una justificación de que no es necesaria una evaluación de comparabilidad.			

Q.II.b.5

Q.II.b.5 Cambio en el control o los límites durante el proceso aplicados durante la fabricación del producto acabado	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
(a) Cambios de importancia menor en los límites de control durante el proceso	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
(b) Adición de nuevos controles y límites durante el proceso con su correspondiente procedimiento analítico	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
(c) Supresión de un control durante el proceso no significativo u obsoleto	1, 2, 7, 9	1, 2, 5	IA
(d) Supresión de un control durante el proceso que pueda tener un efecto importante sobre la calidad general del producto acabado			II
(e) Ampliación de los límites de control durante el proceso aprobados, que pueda tener un efecto importante sobre la calidad general del producto acabado			II
(f) Cambio de un procedimiento analítico para un control durante el proceso	2, 4, 6, 8	1, 7	IA
(g) Sustitución de un control durante el proceso con su correspondiente procedimiento analítico		1, 2, 3, 4, 5	IB

Q.II.b.5	Cambio en el control o los límites durante el proceso aplicados durante la fabricación del producto acabado	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
Condiciones				
1.	El cambio no deberá ser consecuencia del compromiso asumido durante evaluaciones anteriores de revisar el control durante el proceso (por ejemplo, realizado durante el procedimiento de solicitud de autorización de comercialización o el procedimiento de modificación de tipo II).			
2.	El cambio no deberá ser resultado de eventos imprevistos surgidos durante la fabricación o de un problema de estabilidad, ni de un problema de seguridad o calidad, como la detección de nuevas impurezas no cualificadas o un cambio en el total de límites de impurezas.			
3.	Todos los cambios deberán situarse en el ámbito de los límites aprobados actualmente.			
4.	El procedimiento analítico deberá seguir siendo el mismo, o los cambios en el procedimiento deberán ser de importancia menor (por ejemplo, podría permitirse un cambio en la longitud o la temperatura de la columna, pero no un tipo diferente de columna o método).			
5.	Los nuevos procedimientos analíticos no deberán referirse a una nueva técnica no estándar o a una técnica estándar utilizada de forma novedosa.			
6.	El procedimiento analítico no deberá ser un procedimiento biológico, inmunológico o inmunoquímico.			
7.	El control durante el proceso no deberá afectar al control de un atributo crítico, por ejemplo: — dosificación, — pureza, — impurezas (a no ser que haya dejado de utilizarse un disolvente en la fabricación), — una característica física crítica (por ejemplo: tamaño de las partículas, masa o densidad compactada), — análisis cualitativo (a no ser que ya se haya efectuado un control alternativo adecuado), — control microbiológico (a no ser que no sea necesario para la presentación correspondiente).			
8.	Deberán haberse realizado estudios adecuados de conformidad con las directrices aplicables y demostrarse que el procedimiento analítico actualizado es como mínimo equivalente al anterior.			
9.	El cambio no deberá estar relacionado con una revisión de la estrategia de control con la intención de minimizar los ensayos de parámetros y atributos (críticos o no críticos).			
Documentación				
1.	Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE).			
2.	Cuadro comparativo del control y los límites durante el proceso actuales y propuestos.			
3.	Información sobre cualquier procedimiento analítico nuevo y datos de validación, en su caso.			
4.	Datos del análisis de todos los atributos de especificación de dos lotes de producción del producto acabado.			
5.	Justificación o evaluación de riesgos que confirme que el control durante el proceso no es significativo o es obsoleto.			
6.	Justificación del nuevo control y los nuevos límites durante el proceso.			
7.	Resultados comparativos de estudios o resultados comparativos de análisis que demuestren que el procedimiento analítico actual y el propuesto son equivalentes. Este requisito no será aplicable en caso de adición de un nuevo procedimiento analítico.			

Q.II.c) *Control de los excipientes*

Q.II.c.1

Q.II.c.1 Cambio del atributo de especificación o los criterios de aceptación de un excipiente	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
(a) Cambio dentro de los criterios de aceptación de la especificación aprobada	1, 2, 4	1, 2	IA
(b) Adición de un nuevo atributo de especificación con su correspondiente procedimiento analítico	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
(c) Supresión de un atributo de especificación no significativo u obsoleto	1, 2, 3, 7	1, 2, 6	IA
(d) Cambio fuera de los criterios de aceptación de la especificación aprobada			II
(e) Supresión de un atributo de especificación que pueda tener un efecto importante sobre la calidad del producto acabado en general			II
(f) Cambio en la especificación de un excipiente de la farmacopea interna a una farmacopea no oficial o de un tercer país cuando no haya monografía en la Farmacopea Europea o la farmacopea nacional de un Estado miembro		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB
(g) Sustitución de un atributo de especificación con su correspondiente procedimiento analítico		1, 2, 3, 4, 7	IB
Condiciones			
1. El cambio no deberá ser consecuencia del compromiso asumido durante evaluaciones anteriores de revisar los criterios de aceptación de la especificación (por ejemplo, realizado durante el procedimiento de solicitud de la autorización de comercialización o el procedimiento de modificación de tipo II).			
2. El cambio no deberá ser consecuencia de eventos imprevistos surgidos durante la fabricación o de problemas de estabilidad, ni de problemas de seguridad o calidad, como una nueva impureza no cualificada; cambio en el total de límites de impurezas.			
3. El cambio no deberá estar relacionado con una revisión de la estrategia de control destinada a minimizar los ensayos redundantes de parámetros y atributos (críticos o no críticos).			
4. El procedimiento analítico deberá seguir siendo el mismo o bien los cambios en este deberán ser de importancia menor.			
5. Los nuevos procedimientos analíticos no deberán referirse a una nueva técnica no estándar o a una técnica estándar utilizada de forma novedosa.			
6. El cambio no deberá referirse a una impureza genotóxica.			
7. El atributo de especificación no deberá referirse al control de un atributo crítico, por ejemplo: — dosificación, — pureza, — impurezas (a no ser que haya dejado de utilizarse un disolvente en la fabricación del excipiente), — una característica física crítica (por ejemplo: tamaño de las partículas, masa o densidad compactada) — análisis cualitativo (a no ser que ya se haya efectuado un control alternativo adecuado), — contenido en agua — control microbiológico (a no ser que no sea necesario para la presentación correspondiente).			

Q.II.c.1 Cambio del atributo de especificación o los criterios de aceptación de un excipiente	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
Documentación			
1.	Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE).		
2.	Cuadro comparativo de las especificaciones actuales y propuestas.		
3.	Información sobre cualquier procedimiento analítico nuevo y datos de validación, en su caso.		
4.	Datos de análisis dos lotes de producción del excipiente para todos los atributos de especificación [tres lotes de producción (salvo que se justifique lo contrario) para excipientes biológicos o excipientes nuevos].		
5.	Justificación de la no presentación de un nuevo estudio de bioequivalencia con arreglo a la correspondiente Nota explicativa sobre la investigación de la bioequivalencia, en su caso.		
6.	Justificación o evaluación de riesgos que indiquen que el atributo no es significativo o es obsoleto.		
7.	Justificación de los nuevos atributos de especificación y criterios de aceptación.		

Q.II.c.2

Q.II.c.2 Cambio del procedimiento analítico para un excipiente	Condiciones que deben cumplirse	Documenta- ción que debe presentarse	Tipo de proce- di- miento
(a) Cambio de importancia menor de un procedimiento analítico aprobado	1, 2, 3	1, 2	IA
(b) Supresión de un procedimiento analítico si ya se ha autorizado un procedimiento analítico alternativo	4	1	IA
(c) Introducción, sustitución o cambio sustancial de un procedimiento analítico biológico, inmunológico o inmunoquímico para un excipiente			II
(d) Otros cambios de un procedimiento analítico (incluidas la sustitución o la adición)		1, 2	IB
Condiciones			
1. Deberán haberse realizado estudios de validación adecuados de conformidad con las directrices aplicables y demostrarse que el procedimiento analítico actualizado es como mínimo equivalente al anterior.			
2. No deberá haber cambios en el total de límites de impurezas, ni detectarse nuevas impurezas no cualificadas.			
3. El método de análisis deberá seguir siendo el mismo (por ejemplo, un cambio en la longitud de la columna o la temperatura, pero no un tipo de columna o método diferente).			
4. Deberá existir un procedimiento analítico alternativo ya autorizado para el atributo de especificación.			
Documentación			
1. Modificación de la sección o secciones pertinentes del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE), que incluya una descripción del método analítico, un resumen de los datos de validación y las especificaciones revisadas.			
2. Resultados comparativos de validación o, de ser necesario, resultados comparativos de análisis que muestren que el procedimiento analítico actual y el propuesto son equivalentes. Este requisito no será aplicable en caso de adición de un nuevo procedimiento analítico.			

Q.II.c.3

Q.II.c.3 Cambio de la fuente de un excipiente o un reactivo con riesgo de EET que se utiliza en la fabricación de un principio activo o en un producto acabado	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
(a) Cambio en la fuente de un excipiente o reactivo de un material con riesgo de EET a un material de origen vegetal o sintético	1	1, 2, 3	IA
(b) Cambio en la fuente de un excipiente o reactivo que es improbable que presente riesgo de contaminación por EET	1, 2	1, 3	IA
(c) Cambio en la fuente de un material de riesgo de EET, o introducción de un material de riesgo de EET, no cubierto por un certificado de conformidad EET de la Farmacopea Europea			II

Condiciones

1.	Las especificaciones de liberación del excipiente y el producto acabado y del período de validez deberán seguir siendo las mismas.
2.	Deberá garantizarse el cumplimiento de las condiciones formuladas en la <i>Nota explicativa sobre minimización del riesgo de transmisión de los agentes de la encefalopatía espongiforme animal a través de medicamentos para uso humano y veterinarios</i> .

Documentación

1.	Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE).
2.	Declaración del fabricante o del titular de la autorización de comercialización del material en la que se indique que es de origen exclusivamente vegetal o sintético.
3.	Confirmación de la equivalencia de los materiales y de que no se producen repercusiones en la calidad del producto acabado.

Q.II.c.4

Q.II.c.4 Cambio de síntesis, fabricación o recuperación de un excipiente (si se describe en el expediente)	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
(a) Cambio de importancia menor en la síntesis, la fabricación o la recuperación de un excipiente	1, 2, 3	1, 2, 3, 4	IA
(b) Cambio en el centro de fabricación, la síntesis, la fabricación o la recuperación del excipiente que pueda repercutir en la calidad, seguridad o eficacia del producto acabado			II
(c) Supresión de un proceso de fabricación de un excipiente	4, 5	1	IA
(d) Adición o sustitución de un centro responsable de la fabricación o los ensayos de un excipiente, cuando sea necesario describirlo en el expediente		1, 2	IB

Condiciones

1.	La ruta de síntesis y el proceso de fabricación deberán ser idénticos y no deberá producirse cambio alguno en el perfil cualitativo y cuantitativo de impurezas (sin incluir los disolventes residuales, siempre que sean controlados de acuerdo con los límites ICH) ni en las propiedades fisicoquímicas.
2.	Quedan excluidos los adyuvantes.

Q.II.c.4 Cambio de síntesis, fabricación o recuperación de un excipiente (si se describe en el expediente)	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
3. El excipiente no deberá ser una sustancia biológica.			
4. La supresión no deberá deberse a deficiencias críticas de fabricación.			
5. Al menos un proceso de fabricación deberá mantenerse tal como se había autorizado previamente.			
Documentación			
1. Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE).			
2. Datos del análisis (en formato tabular comparativo) de al menos dos lotes (como mínimo a escala piloto) (o tres lotes de producción (a menos que se justifique lo contrario) para excipientes biológicos) del excipiente fabricado con arreglo al proceso actual y propuesto, o por el fabricante actual y propuesto, según proceda.			
3. En su caso, datos comparativos de las características de disolución del producto acabado en al menos dos lotes a escala piloto. En el caso de los medicamentos a base de plantas, se podrán aceptar datos comparativos de desintegración.			
4. Copia de las especificaciones aprobadas y nuevas (en su caso) del excipiente (en anexo al formulario de solicitud).			

Q.II.d) **Control del producto acabado**

Q.II.d.1

Q.II.d.1 Cambio del atributo de especificación o los criterios de aceptación del producto acabado	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
(a) Cambio dentro de los criterios de aceptación de las especificaciones	1, 2, 4	1, 2	IA
(b) Cambio dentro de los criterios de aceptación de la especificación para productos acabados sujetos al procedimiento de liberación de lotes por las autoridades oficiales de control	1, 2, 4	1, 2	IA _{IN}
(c) Adición de un nuevo atributo de especificación con su correspondiente procedimiento analítico y criterios de aceptación	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 6	IA
(d) Supresión de un atributo de especificación no significativo u obsoleto (por ejemplo, supresión de un olor y sabor o análisis cualitativo de un agente colorante o aromatizante)	1, 2, 3, 7	1, 2, 5	IA
(e) Cambio fuera de los criterios de aceptación de la especificación del producto acabado			II
(f) Supresión de un atributo de especificación que pueda tener un efecto importante sobre la calidad general del producto acabado			II
(g) Actualización del expediente para cumplir con las disposiciones de una monografía general actualizada de la Farmacopea Europea (*)	1, 2, 4, 6	1, 2	IA _{IN}
(h) Farmacopea Europea 2.9.40 Se introduce la Uniformidad de dosificación para sustituir el método actualmente registrado, tanto Farmacopea Europea 2.9.5 (Uniformidad de masa) como Farmacopea Europea 2.9.6 (Uniformidad de contenido)	1, 2, 8	1, 2, 4	IA

Q.II.d.1 Cambio del atributo de especificación o los criterios de aceptación del producto acabado		Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
(i)	Cambio en los ensayos del atributo de especificación, de los rutinarios a la omisión de ensayos o los ensayos periódicos y viceversa		1, 2, 7	IB
(j)	Sustitución de un atributo de especificación con su correspondiente procedimiento analítico		1, 2, 3, 4, 6	IB
Condiciones				
1.	El cambio no deberá ser consecuencia del compromiso asumido durante evaluaciones anteriores de revisar los criterios de aceptación de la especificación (por ejemplo, realizado durante el procedimiento de solicitud de autorización de comercialización o el procedimiento de modificación de tipo II), a menos que la documentación justificativa ya haya sido evaluada y aprobada en el contexto de otro procedimiento.			
2.	El cambio no deberá ser consecuencia de eventos imprevistos surgidos durante la fabricación o de problemas de estabilidad, ni de problemas de seguridad o calidad, como una nueva impureza no cualificada; cambio en los criterios de aceptación de impurezas totales.			
3.	El cambio no deberá estar relacionado con una revisión de la estrategia de control con la intención de minimizar los ensayos de parámetros y atributos (críticos o no críticos).			
4.	El procedimiento analítico deberá seguir siendo el mismo.			
5.	Los nuevos procedimientos analíticos no deberán referirse a una nueva técnica no estándar o a una técnica estándar utilizada de forma novedosa.			
6.	El cambio no deberá referirse a ninguna impureza (incluidas las genotóxicas) o disolución.			
7.	El atributo de especificación o la propuesta para la presentación determinada no deberá referirse a ningún atributo crítico, por ejemplo: — identidad, — dosificación, — pureza, — impurezas (salvo que no se haya utilizado un disolvente en la fabricación del producto acabado), — una característica física crítica (por ejemplo: dureza o friabilidad para comprimidos sin recubrimiento, dimensiones, etc.) — un ensayo necesario para una presentación concreta de conformidad con las notificaciones generales de la Farmacopea Europea, — cualquier solicitud de omisión de ensayos.			
8.	El control propuesto deberá ajustarse plenamente al cuadro 2.9.40.-1 de la monografía 2.9.40 de la Farmacopea Europea, y no deberá incluir la propuesta alternativa para analizar la uniformidad de las unidades de dosificación por variación de masa en lugar de la uniformidad de contenido cuando este último se especifique en el cuadro 2.9.40.-1.			
Documentación				
1.	Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE).			
2.	Cuadro comparativo de las especificaciones actuales y propuestas.			
3.	Información sobre cualquier procedimiento analítico nuevo y datos de validación, en su caso.			
4.	Datos del análisis de todos los atributos de especificación de dos lotes de producción (tres lotes de producción en el caso de productos biológicos (a menos que se justifique lo contrario)) del producto acabado.			
5.	Justificación o evaluación de riesgos que indiquen que el atributo no es significativo o es obsoleto.			
6.	Justificación de los nuevos atributos de especificación y criterios de aceptación.			

Q.II.d.1 Cambio del atributo de especificación o los criterios de aceptación del producto acabado	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
8. Justificación por parte del titular del cambio en el ensayo del atributo de especificación. El cambio de los ensayos rutinarios a la omisión de ensayos o los ensayos periódicos está justificado cuando el proceso de fabricación está bajo control y está respaldado por una cantidad suficiente de datos históricos conformes con la especificación. El cambio de la omisión de ensayos o los ensayos periódicos a los ensayos rutinarios debe estar respaldado por datos analíticos que demuestren que no se cumplen los criterios de aceptación aprobados para la especificación sometida a omisión de ensayos.			

(*) *Nota:*
No es necesario notificar a las autoridades competentes la actualización de una monografía general de la Farmacopea Europea o de la farmacopea nacional de un Estado miembro si se hace referencia a la «edición vigente» de la Farmacopea Europea en el expediente de un medicamento acabado autorizado. Así pues, esta modificación se aplica a los casos en que el expediente técnico no contenga referencia alguna a la monografía actualizada de la farmacopea y por lo tanto, se realiza para hacer referencia a la versión actualizada.

Q.II.d.2

Q.II.d.2 Cambio del procedimiento analítico para el producto acabado	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
(a) Cambio de importancia menor de un procedimiento analítico aprobado	1, 2, 3	1, 2	IA
(b) Supresión de un procedimiento analítico si ya se ha autorizado un procedimiento alternativo	4	1	IA
(c) Introducción, sustitución o cambio sustancial de un procedimiento analítico biológico, inmunológico o inmunoquímico para un producto acabado			II
(d) Otros cambios de un procedimiento analítico para un producto acabado (incluidas la sustitución o la adición)		1, 2	IB
(e) Actualización del procedimiento analítico para ajustarse a la monografía general actualizada en la Farmacopea Europea	2, 3, 5, 6	1	IA
(f) Para reflejar el cumplimiento de la Farmacopea Europea y eliminar la referencia al procedimiento analítico interno obsoleto y al número de procedimiento analítico	2, 3, 5, 6	1	IA

Condiciones

1. Deberán haberse realizado estudios de validación adecuados de conformidad con las directrices aplicables y demostrado que el procedimiento analítico actualizado es como mínimo equivalente al anterior.
2. No deberá haber cambios en el total de límites de impurezas, ni detectarse nuevas impurezas no cualificadas.
3. El método de análisis deberá seguir siendo el mismo (por ejemplo, un cambio en la longitud de la columna o la temperatura, pero no un tipo de columna o método diferente).
4. Deberá existir un procedimiento analítico alternativo ya autorizado para el atributo de especificación.
5. El procedimiento analítico registrado deberá referirse ya a la monografía general de la Farmacopea Europea y los cambios serán de importancia menor y requerirán la actualización del expediente técnico.

Q.II.d.2 Cambio del procedimiento analítico para el producto acabado	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
6. El procedimiento analítico no deberá ser un procedimiento biológico, inmunológico o inmunológico.			
Documentación			
1. Modificación de la sección o secciones pertinentes del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE), que incluya una descripción del método analítico, un resumen de los datos de validación y las especificaciones revisadas.			
2. Resultados comparativos de validación (o, si está justificado, resultados comparativos de análisis) que demuestren que el procedimiento analítico actual y el propuesto son equivalentes. Este requisito no es aplicable en caso de adición de un nuevo procedimiento analítico, a menos que el nuevo procedimiento analítico se añada como procedimiento alternativo al actual.			

Q.II.d.3

Q.II.d.3 Modificaciones relativas a los ensayos de liberación en tiempo real en la fabricación del producto acabado	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
Introducción, sustitución o cambio sustancial de un procedimiento de ensayo de liberación en tiempo real			II

Nota: Para los cambios en el estándar o el preparado de referencia internos de un producto acabado biológico véase la categoría Q.I.b.3 Cambio a un estándar o un preparado de referencia internos para un principio activo biológico.

Q.II.e) **Sistema de cierre del recipiente**

Q.II.e.1

Q.II.e.1 Cambio del acondicionamiento primario del producto acabado	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
(a) Cambio en la composición cualitativa y cuantitativa de un recipiente aprobado			
1. Formas farmacéuticas sólidas	1, 2, 3, 5, 6	1, 2, 3, 5	IA
2. Formas farmacéuticas semisólidas y líquidas no estériles		1, 2, 4, 5	IB
3. Productos acabados líquidos estériles			II
4. El cambio deberá referirse a un acondicionamiento de menor protección, en el que se han introducido cambios en las condiciones de almacenamiento o una reducción del período de validez			II
(b) Cambio en el tipo de recipiente o adición de un nuevo recipiente			
1. Formas farmacéuticas sólidas, semisólidas y líquidas no estériles		1, 2, 4, 5	IB
2. Productos acabados estériles			II
(c) Supresión de un recipiente			
Supresión de un recipiente de acondicionamiento primario que no implique la supresión total de una dosificación o forma farmacéutica	4	1, 6	IA

Q.II.e.1 Cambio del acondicionamiento primario del producto acabado		Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
Condiciones				
1.	El cambio deberá referirse únicamente al mismo tipo de acondicionamiento o envase (por ejemplo, de blíster a blíster).			
2.	Las propiedades importantes del material de acondicionamiento propuesto deberán ser al menos equivalentes a las del material aprobado.			
3.	Deberán haberse iniciado los correspondientes estudios de estabilidad en condiciones ICH y los parámetros de estabilidad correspondientes deberán haberse evaluado en al menos dos lotes a escala piloto o industrial, y el solicitante deberá contar con datos de estabilidad satisfactorios durante al menos tres meses en el momento de la ejecución. Sin embargo, si el acondicionamiento propuesto es más resistente que el actual, por ejemplo, un blíster más grueso, no será necesario disponer ya de los datos de estabilidad durante tres meses. Estos estudios deberán haber concluido y los datos deberán haberse comunicado de inmediato a las autoridades competentes si al final del período de validez aprobado existen o datos que no respetan o podrían no respetar las especificaciones (indicando las medidas propuestas).			
4.	Las otras presentaciones del producto deberán ser adecuadas para las instrucciones de dosificación y la duración del tratamiento mencionados en el resumen de las características del producto.			
5.	El producto terminado no deberá ser un producto acabado biológico.			
6.	El producto acabado no deberá ser estéril.			
Documentación				
1.	Modificación de la o las secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE) e información revisada sobre el producto, según proceda.			
2.	Datos oportunos correspondientes al nuevo acondicionamiento (datos comparativos de permeabilidad, por ejemplo para O ₂ , CO ₂ , humedad). En su caso, deberá demostrarse que no se produce interacción adversa alguna entre el contenido y el material de acondicionamiento (por ejemplo, datos sobre migración de componentes del material propuesto al contenido y pérdida de componentes del producto al acondicionamiento), incluyendo una confirmación de que el material cumple los requisitos pertinentes de la farmacopea o la legislación de la Unión en materia de materiales y objetos de plástico que tienen contacto con alimentos.			
3.	Una declaración en la que se indique que se han iniciado los estudios de estabilidad exigidos en condiciones ICH (indicando los números de los lotes correspondientes) y que, en su caso, el solicitante contaba con los datos de estabilidad satisfactorios mínimos en el momento de la ejecución y los datos disponibles no indicaban la existencia de un problema. Asimismo deberán darse garantías de que los estudios se finalizarán y de que los datos se comunicarán de inmediato a las autoridades competentes si al final del período de validez aprobado existen datos que no respetan o podrían no respetar las especificaciones (indicando las medidas propuestas).			
4.	Los resultados de los estudios de estabilidad realizados en condiciones ICH sobre los parámetros de estabilidad correspondientes de al menos dos lotes a escala piloto o industrial que abarquen como mínimo un período de tres meses, y una garantía de que estos estudios se completarán, y que los datos se comunicarán de inmediato a las autoridades competentes si al final del período de validez aprobado existen datos que no respetan o podrían no respetar las especificaciones (indicando las medidas propuestas).			
5.	En su caso, cuadro comparativo entre las especificaciones del acondicionamiento primario actual y las del propuesto.			
6.	Declaración de que el tamaño o los tamaños de envase restantes coinciden con el régimen de dosificación y la duración del tratamiento y de que se ajustan a las instrucciones de dosificación tal y como fueron aprobadas en el resumen de las características del producto.			
Nota:	Para Q.II.e.1.b), se recuerda a los solicitantes que cualquier cambio que tenga por resultado una «nueva forma farmacéutica» requiere la presentación de una solicitud de extensión.			

Q.II.e.2

Q.II.e.2 Cambio de la forma o dimensiones del recipiente o cierre (acondicionamiento primario) de un producto acabado no estéril	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
(a) Productos acabados no estériles	1, 2, 3	1, 3	IA
(b) Productos acabados estériles		1, 2, 3	IB

Condiciones

1. No deberá producirse cambio alguno en la composición cualitativa o cuantitativa del recipiente.
2. El cambio no deberá referirse a una parte esencial del material de acondicionamiento que afecte a la administración, uso, seguridad o estabilidad del producto acabado.
3. En caso de cambio del espacio vacío o de la relación entre superficie y volumen, se habrán iniciado estudios de estabilidad de conformidad con las directrices aplicables, se habrán evaluado los parámetros de estabilidad pertinentes en al menos un lote a escala piloto o industrial y el solicitante contará con datos sobre la estabilidad de tres meses como mínimo. Se garantiza la finalización de tales estudios y que se facilitará información de inmediato a las autoridades competentes si al final del período de validez aprobado existen datos que no respetan o podrían no respetar las especificaciones (con una propuesta de medida).

Documentación

1. Modificación de la o las secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE), incluyendo una descripción, un dibujo detallado y la composición del material del recipiente o cierre, así como la información revisada sobre el producto, en su caso.
2. Se deberán haber realizado estudios de revalidación en el caso de los productos estériles. Se deberán indicar los números de los lotes utilizados en dichos estudios, en su caso.
3. En caso de cambio del espacio vacío o de la relación entre superficie y volumen, una declaración en la que se indique que se han iniciado los estudios de estabilidad exigidos en condiciones ICH (indicando los números de los lotes correspondientes) y que, en su caso, el solicitante contaba con los datos de estabilidad satisfactorios mínimos (al menos tres meses de datos de estabilidad para al menos un lote a escala piloto o industrial) en el momento de la ejecución para una notificación de tipo IA y en el momento de la presentación de una notificación de tipo IB, y que los datos disponibles no señalaban la existencia de un problema.
Asimismo deberán darse garantías de que los estudios se finalizarán y de que los datos se comunicarán de inmediato a las autoridades competentes si al final del período de validez aprobado existen datos que no respetan o podrían no respetar las especificaciones (indicando las medidas propuestas).

Q.II.e.3

Q.II.e.3 Cambio de cualquier parte del material del acondicionamiento (primario) que no entre en contacto con la fórmula del producto acabado (como color de los tapones a presión o códigos de color de las anillas de las ampollas)	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
(a) Cambio que afecte a la información sobre el producto	1	1	IA _{IN}
(b) Cambio que no afecte a la información sobre el producto	1	1	IA

Q.II.e.3 Cambio de cualquier parte del material del acondicionamiento (primario) que no entre en contacto con la fórmula del producto acabado (como color de los tapones a presión o códigos de color de las anillas de las ampollas)	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
Condiciones			
1. El cambio no deberá referirse a una parte del material de acondicionamiento que afecte a la administración, uso, seguridad o estabilidad del producto acabado.			
Documentación			
1. Modificación de la o las secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE) e información revisada sobre el producto, según proceda.			

Q.II.e.4

Q.II.e.4 Cambio del atributo de especificación o los criterios de aceptación del acondicionamiento primario del producto acabado	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
(a) Cambio de los criterios de aceptación de la especificación	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
(b) Adición de un atributo de especificación con su correspondiente procedimiento analítico	1, 2, 5	1, 2, 3, 5	IA
(c) Supresión de un atributo de especificación no significativo u obsoleto	1, 2, 6	1, 2, 4	IA
(d) Sustitución de un atributo de especificación con su correspondiente procedimiento analítico		1, 2, 3	IB
Condiciones			
1. El cambio no deberá ser consecuencia del compromiso asumido durante comprobaciones documentales anteriores de revisar los criterios de aceptación de la especificación (por ejemplo, durante el procedimiento de solicitud de la autorización de comercialización o el procedimiento de modificación de tipo II).			
2. El cambio no deberá ser consecuencia de eventos imprevistos surgidos durante la fabricación o de problemas de estabilidad, ni de problemas de seguridad o calidad.			
3. Todos los cambios deberán situarse en el ámbito de los criterios de aceptación aprobados actualmente.			
4. El procedimiento analítico deberá seguir siendo el mismo o bien los cambios en este deberán ser de importancia menor.			
5. Los nuevos procedimientos analíticos no deberán referirse a una nueva técnica no estándar o a una técnica estándar utilizada de forma novedosa.			
6. El cambio no deberá estar relacionado con una revisión de la estrategia de control con la intención de minimizar los ensayos de parámetros y atributos (críticos o no críticos).			
Documentación			
1. Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE).			
2. Cuadro comparativo de las especificaciones actuales y propuestas.			
3. Información sobre cualquier procedimiento analítico nuevo y datos de validación, en su caso.			
4. Justificación o evaluación de riesgos que indiquen que el parámetro no es significativo o es obsoleto.			
5. Justificación de los nuevos atributos de especificación y criterios de aceptación.			

Q.II.e.5

Q.II.e.5 Cambio del procedimiento analítico para el acondicionamiento primario del producto acabado	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
(a) Cambio de importancia menor de un procedimiento analítico aprobado	1, 2, 3	1, 2	IA
(b) Otros cambios de un procedimiento analítico (incluidas la sustitución o la adición)	1, 3	1, 2	IA
(c) Supresión de un procedimiento analítico si ya se ha autorizado un procedimiento analítico alternativo	4	1	IA
Condiciones			
1. Deberán haberse realizado estudios de validación adecuados de conformidad con las directrices aplicables y demostrarse que el procedimiento analítico actualizado es como mínimo equivalente al anterior.			
2. El método de análisis deberá seguir siendo el mismo (por ejemplo, un cambio en la longitud de la columna o la temperatura, pero no un tipo de columna o método diferente).			
3. Los nuevos procedimientos analíticos no deberán referirse a una nueva técnica no estándar o a una técnica estándar utilizada de forma novedosa.			
4. Deberá existir un procedimiento analítico alternativo ya autorizado para el atributo de especificación.			
Documentación			
1. Modificación de la sección o secciones pertinentes del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE), que incluya una descripción del método analítico y un resumen de los datos de validación.			
2. Resultados comparativos de validación o, si está justificado, resultados comparativos de análisis que demuestren que el procedimiento analítico actual y el propuesto son equivalentes. Este requisito no será aplicable en caso de adición de un nuevo procedimiento analítico.			

Q.II.e.6

Q.II.e.6 Cambio del tamaño del envase del producto acabado	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
(a) Introducción de un nuevo tamaño de envase o cambio en el número de unidades (comprimidos, ampollas, etc.) del envase			
1. Cambio dentro de los límites de los tamaños de envase aprobados actualmente	1, 2	1, 3	IA _{IN}
2. Cambio fuera de los límites de los tamaños de envase aprobados actualmente		1, 2, 3	IB
(b) Supresión de tamaños de envases	3	1, 2	IA
(c) Cambio del peso o volumen de llenado de productos acabados estériles de administración parenteral para múltiples dosis (o dosis única para uso parcial)			II
(d) Cambio del peso o volumen de llenado de medicamentos de administración no parenteral para múltiples dosis (o de dosis única para uso parcial)		1, 2, 3	IB
(e) Adición de o sustitución por un acondicionamiento con calendario para un tamaño de envase ya registrado en el expediente	2	1	IA _{IN}

Q.II.e.6 Cambio del tamaño del envase del producto acabado	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
Condiciones			
1. El nuevo tamaño del envase deberá ser conforme a la posología y a la duración del tratamiento aprobadas en el resumen de las características del producto.			
2. El material del acondicionamiento primario deberá seguir siendo el mismo.			
3. Las otras presentaciones del producto deberán ser adecuadas para las instrucciones de dosificación y la duración del tratamiento mencionados en el resumen de las características del producto.			
Documentación			
1. Modificación de la o las secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE) e información revisada sobre el producto, según proceda.			
2. Justificación del tamaño nuevo o restante del envase en la que se demuestre que tal tamaño coincide con el régimen de dosificación y la duración del tratamiento aprobados en el resumen de las características del producto.			
3. Declaración en la que se indique que los estudios de estabilidad se llevarán a cabo de conformidad con las directrices aplicables a aquellos productos cuyos parámetros de estabilidad pueden verse afectados. Deberán notificarse solo los datos que no correspondan a las especificaciones (indicando las medidas propuestas).			
<i>Nota:</i> En el caso de Q.II.e.6.c) y d), se recuerda a los solicitantes que cualquier cambio de la «dosificación» del producto acabado requiere la presentación de una solicitud de extensión.			

Q.II.e.7

Q.II.e.7 Cambio de fabricante, proceso de esterilización o proveedor de componentes del acondicionamiento (cuando se mencione en el expediente)	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
(a) Adición o sustitución de un fabricante o proveedor	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
(b) Adición o sustitución de un centro responsable de la esterilización de un componente del acondicionamiento o cambio en el proceso de esterilización		3, 4	IB
Condiciones			
1. No deberá tratarse de la supresión de un componente del acondicionamiento.			
2. La composición cualitativa y cuantitativa de los componentes del acondicionamiento y las especificaciones de diseño deberán seguir siendo las mismas.			
3. Las especificaciones y el procedimiento analítico del método de control de calidad deberán ser como mínimo equivalentes.			
4. El método y condiciones de esterilización, en su caso, deberán seguir siendo los mismos.			
Documentación			
1. Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE).			
2. Cuadro comparativo de las especificaciones actuales y propuestas, en su caso.			
3. Descripción del método de esterilización y del ciclo de esterilización. Deberá facilitarse la validación del ciclo de esterilización si el ciclo de esterilización no utiliza las condiciones de referencia establecidas en la Farmacopea Europea			
4. Pruebas de que la esterilización se ha llevado a cabo y validado de acuerdo con las buenas prácticas de fabricación o las normas ISO pertinentes, de acuerdo con la <i>Guideline on the sterilisation of the medicinal product, active substance, excipient and primary container</i> .			

Q.II.e.8

Q.II.e.8 Cambio de un componente secundario del acondicionamiento del producto acabado (incluidas la sustitución, adición o supresión), cuando se mencione en el expediente	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
	1, 2, 3, 4	1	IA
Condiciones			
1.	El acondicionamiento secundario no tendrá un papel funcional en la estabilidad del producto acabado y, si lo tiene, no será menos protector que el aprobado.		
2.	El componente del acondicionamiento modificado deberá ser adecuado para el almacenamiento del producto acabado en las condiciones autorizadas.		
3.	El cambio no deberá deberse a deficiencias críticas del antiguo componente del acondicionamiento.		
4.	El cambio no será resultado de eventos imprevistos ocurridos durante la fabricación o el almacenamiento del producto acabado.		
Documentación			
1.	Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE).		

Q.II.f) **Estabilidad**

Q.II.f.1

Q.II.f.1 Cambio del período de validez o de las condiciones de almacenamiento del producto acabado	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
(a) Reducción del período de validez del producto acabado			
1. Tal como está envasado para su venta	1, 6	1, 2, 3, 4	IA _{IN}
2. Después de la primera apertura	1, 6	1, 2, 3, 4	IA _{IN}
3. Después de la dilución o reconstitución	1, 6	1, 2, 3, 4	IA _{IN}
(b) Extensión del período de validez del producto acabado			
1. Tal como está envasado para su venta (respaldado por datos en tiempo real plenamente conformes con el protocolo de estabilidad)	3, 4, 5	1, 2, 3	IA _{IN}
2. Tras ser abierto (basado en datos en tiempo real)		1, 2, 3	IB
3. Después de su dilución o reconstitución (basado en datos en tiempo real)		1, 2, 3	IB
4. Extensión del período de validez del producto acabado basada en la extrapolación o modelización de la estabilidad no conformes con las directrices de estabilidad correspondientes			II
5. Extensión del período de validez del producto acabado basada en la extrapolación de datos de estabilidad conformes con las directrices de estabilidad correspondientes		1, 2, 3	IB

Q.II.f.1 Cambio del período de validez o de las condiciones de almacenamiento del producto acabado	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
(c) Cambio de las condiciones de almacenamiento de un producto acabado biológico			II
(d) Cambio de las condiciones de almacenamiento del producto acabado o del producto diluido o reconstituido		1, 2, 3	IB
(e) Cambio en un protocolo de estabilidad aprobado del producto acabado	1, 2	1, 4	IA

Condiciones

1.	El cambio no deberá ser resultado de eventos imprevistos surgidos durante la fabricación o por problemas de estabilidad.
2.	El cambio no deberá implicar una ampliación de los criterios de aceptación de los parámetros analizados, una eliminación de los parámetros indicadores de la estabilidad o una reducción de la frecuencia de los ensayos.
3.	Deberán haberse realizado estudios de estabilidad de acuerdo con un protocolo de estabilidad aprobado y vigente. Deberán presentarse datos en tiempo real. Todos los lotes deberán cumplir su especificación predefinida en todo momento. No deberán haberse observado tendencias imprevistas.
4.	El producto deberá ser un producto acabado biológico o a base de plantas.
5.	El producto deberá ser un comprimido de liberación inmediata recubierto con una película.
6.	El producto no deberá figurar en la lista de la Unión de medicamentos esenciales o en una lista nacional similar (cuando proceda).

Documentación

1.	Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE). Deberá contener los resultados de los estudios de estabilidad adecuados realizados de acuerdo con las directrices de estabilidad pertinentes en tres lotes a escala piloto (*) del producto acabado en el material de acondicionamiento autorizado o dos lotes después de la primera apertura o reconstitución, según proceda. Cuando proceda, deberán incluirse los resultados de los ensayos microbiológicos adecuados.
2.	Información revisada sobre el producto.
3.	Copia de la especificación aprobada del período de validez del producto acabado y, en su caso, especificaciones tras su dilución o reconstitución, o después de la primera apertura (en anexo al formulario de solicitud).
4.	Justificación de los cambios propuestos.

(*) Se aceptarán lotes a escala piloto con el compromiso de verificar el período de validez con lotes a escala de producción.

Q.II.g) Instrumentos reguladores adicionales**Q.II.g.1**

Q.II.g.1 Introducción de un nuevo espacio de diseño o extensión de un espacio de diseño aprobado para el producto acabado	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
(a) Nuevo espacio de diseño para una o varias operaciones unitarias del proceso de fabricación del producto acabado, incluidos los controles o procedimientos analíticos durante el proceso resultantes		1, 2, 3	II
(b) Nuevo espacio de diseño para un procedimiento analítico para un excipiente o producto intermedio o para el producto acabado.		1, 2, 3	IB

Q.II.g.1 Introducción de un nuevo espacio de diseño o extensión de un espacio de diseño aprobado para el producto acabado	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
(c) Cambios o extensión de un espacio de diseño aprobado para el producto acabado o para un procedimiento analítico para excipientes, productos intermedios o el producto acabado		1, 2, 3	IB

Documentación

1.	El espacio de diseño deberá haberse desarrollado de conformidad con las directrices científicas europeas e internacionales en la materia. Resultados de los estudios del desarrollo del producto y del proceso (incluida una evaluación de riesgos y estudios multivariante, en su caso) que demuestren que se ha logrado una idea sistemática de los atributos materiales y parámetros del proceso relativos a los atributos críticos de la calidad del producto acabado.
2.	Descripción del espacio de diseño en formato tabular o como ecuación matemática, según proceda, que incluya las variables (atributos materiales y parámetros del proceso, en su caso) y sus intervalos y límites propuestos.
3.	Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE).

Q.II.g.2

Q.II.g.2 Introducción de un protocolo de gestión de cambios para el producto acabado posterior a la autorización	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
		1, 2, 3	II

Documentación

1.	Descripción detallada del cambio propuesto.
2.	Protocolo de gestión de cambios para el producto acabado posterior a la autorización.
3.	Modificación de la sección o secciones oportunas del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE).

Q.II.g.3

Q.II.g.3 Supresión de un protocolo de gestión de cambios para el producto acabado posterior a la autorización	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
	1	1, 2	IA

Condiciones

1.	La supresión del protocolo de gestión de cambios para el producto acabado posterior a la autorización no deberá ser resultado de eventos imprevistos o de resultados que no cumplan las especificaciones durante la ejecución del cambio o los cambios descritos en el protocolo y no deberá tener efecto alguno en la información ya aprobada del expediente.
----	--

Documentación

1.	Justificación de la supresión propuesta.
2.	Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE).

Q.II.g.4

Q.II.g.4 Cambios en un protocolo de gestión de cambios posterior a la autorización		Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
(a)	Cambios de importancia mayor en un protocolo de gestión de cambios posterior a la autorización			II
(b)	Cambios de importancia menor en un protocolo de gestión de cambios posterior a la autorización que no modifican la estrategia definida en el protocolo		1	IB
Documentación				
1.	Declaración de que los cambios no alteran la estrategia global definida en el protocolo y no son más amplios que el protocolo aprobado actual.			

Q.II.g.5

Q.II.g.5 Aplicación de los cambios previstos en un protocolo de gestión de cambios posterior a la autorización		Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
(a)	Aplicación de los cambios previstos en un protocolo de gestión de cambios posterior a la autorización a través de una notificación de tipo IA	1	1, 2, 3, 4	IA
(b)	Aplicación de los cambios previstos en un protocolo de gestión de cambios posterior a la autorización a través de una notificación de tipo IA _{IN}	2	1, 2, 3 4	IA _{IN}
(c)	Aplicación de los cambios previstos en un protocolo de gestión de cambios posterior a la autorización a través de una notificación de tipo IB		1, 2, 3, 4	IB
Condiciones				
1. El cambio propuesto deberá efectuarse de plena conformidad con el protocolo de gestión de cambios posterior a la autorización, lo que requiere su notificación en un plazo de doce meses tras la ejecución.				
2. El cambio propuesto deberá efectuarse de plena conformidad con el protocolo de gestión de cambios posterior a la autorización, lo que requiere su notificación inmediata tras la ejecución.				
Documentación				
1. Referencia al protocolo de gestión de cambios posterior a la autorización.				
2. Declaración en la que se indique que el cambio es conforme con el protocolo de gestión de cambios posterior a la autorización y que los resultados del estudio cumplen los criterios de aceptación que se establecen en dicho protocolo*.				
3. Resultados de los estudios realizados y cualquier otra documentación justificativa con arreglo al protocolo de gestión de cambios posterior a la autorización.				
4. Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE).				
Nota: (*) En caso de que no se cumplan los criterios de aceptación u otras condiciones del protocolo, el cambio no podrá aplicarse como una modificación de esta categoría y deberá presentarse como modificación de la categoría aplicable sin protocolo de gestión de cambios posterior a la autorización.				

Q.II.g.6

Q.II.g.6 Introducción de un documento de gestión del ciclo de vida del producto relativo al producto acabado	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
		1, 2, 3	II
Documentación			
1. El contenido del documento de gestión del ciclo de vida del producto deberá haberse desarrollado de conformidad con las directrices científicas europeas e internacionales en la materia. Resultados de los estudios del producto, el proceso y el desarrollo analítico (incluidos una evaluación de riesgos y estudios multivariante, en su caso) que demuestren cuando proceda que se ha logrado una idea sistemática de la repercusión de los atributos materiales y parámetros del proceso en los atributos críticos de la calidad del producto acabado.			
2. El documento de gestión del ciclo de vida del producto deberá incluir una descripción de los atributos materiales, los atributos de calidad y los parámetros del proceso (o parámetros del procedimiento analítico), sus límites y rangos propuestos, y las futuras categorías de notificación de modificaciones, en un formato tabular.			
3. Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE).			

Q.II.g.7

Q.II.g.7 Cambios relacionados con el producto acabado en consonancia con un documento aprobado de gestión del ciclo de vida del producto	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
(a) Cambio de importancia mayor del producto acabado en consonancia con un documento aprobado de gestión del ciclo de vida del producto		1, 2, 3	II
(b) Cambio de importancia menor del producto acabado en consonancia con un documento aprobado de gestión del ciclo de vida del producto	1	1, 2, 3	IA
(c) Cambio de importancia menor del producto acabado en consonancia con un documento aprobado de gestión del ciclo de vida del producto	2	1, 2, 3	IA _{IN}
(d) Cambio de importancia menor del producto acabado en consonancia con un documento aprobado de gestión del ciclo de vida del producto		1, 2, 3	IB
Condiciones			
1. El cambio deberá preverse en el documento de gestión del ciclo de vida del producto como modificación de tipo IA que requiere notificación en un plazo de doce meses a partir de su aplicación.			
2. El cambio deberá preverse en el documento de gestión del ciclo de vida del producto como una modificación de tipo IA _{IN} que requiere notificación inmediata tras su aplicación.			
Documentación			
1. Un resumen y una justificación del o los cambios propuestos, en los que se describan claramente la situación actual y propuesta y la documentación justificativa.			
2. Un documento actualizado de gestión del ciclo de vida del producto con las secciones pertinentes modificadas.			
3. Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE).			

Q.II.g.8

Q.II.g.8 Cambios en un documento aprobado de gestión del ciclo de vida del producto relativo al producto acabado	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
(a) Cambios de importancia mayor en un documento de gestión del ciclo de vida del producto aprobado			II
(b) Cambios de importancia menor en un documento de gestión del ciclo de vida del producto aprobado		1, 2, 3	IB

Documentación

1.	Un resumen y una justificación del o los cambios propuestos, en los que se describan claramente la situación actual y propuesta y la documentación justificativa.
2.	Un documento actualizado de gestión del ciclo de vida del producto con las secciones pertinentes modificadas.
3.	Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE).

Q.II.h) *Seguridad en relación con agentes adventicios*

Q.II.h.1

Q.II.h.1 Actualización de la información «Evaluación de la seguridad respecto a los agentes adventicios» (sección 3.2.A.2)	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
(a) Estudios relacionados con las fases de fabricación investigadas por primera vez para uno o más agentes adventicios			II
(b) Sustitución de estudios obsoletos relacionados con las fases de fabricación y agentes adventicios ya notificados en el expediente			
1. con modificación de la evaluación de riesgos que dé lugar a un riesgo mayor			II
2. con modificación de la evaluación de riesgos que dé lugar a un riesgo equivalente o inferior		1, 2, 3	IB
3. sin modificación de la evaluación de riesgos		1, 3, 4	IB

Documentación

1.	Modificación de la sección o secciones pertinentes de los expedientes incluida la introducción de los nuevos estudios para investigar la capacidad de las fases de fabricación para inactivar o reducir los agentes adventicios.
2.	Justificación de que los estudios modifican la evaluación de riesgos y dan lugar a un riesgo equivalente o inferior.
3.	Modificación de la información sobre el producto (en su caso).
4.	Justificación de que los estudios no modifican la evaluación de riesgos.

Q.III CFE/EET/Monografías

Q.III.1

Q.III.1 Presentación de un certificado nuevo o actualizado de conformidad con la Farmacopea Europea o supresión de un certificado de conformidad con la Farmacopea Europea: — para un principio activo — para un material de partida, un reactivo o un producto intermedio utilizado en el proceso de fabricación del principio activo — para un excipiente	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
(a) Certificado de conformidad con la Farmacopea Europea para la monografía de la Farmacopea Europea correspondiente (*)			
1. Nuevo certificado de conformidad (CFE) (incluida la sustitución o adición)	1, 2, 3, 4, 5, 6, 9	1, 2, 3, 4,	IA _{IN}
2. Actualización de un certificado de conformidad aprobado (CFE)	1, 2, 3, 4, 5, 9	1, 2, 3, 4,	IA
3. Supresión del certificado o certificados de conformidad (CFE)	8	2	IA
4. Nuevo certificado de conformidad (CFE) para un principio activo no estéril que se pretenda utilizar en un producto acabado estéril cuando se utilice agua en las últimas fases de la síntesis y no se indique que el material está libre de endotoxinas		1, 2, 3, 4, 5	IB
5. Certificado de conformidad (CFE) nuevo o actualizado para un principio activo a base de plantas		1, 2, 4, 6	IB
(b) Certificado de conformidad EET de la Farmacopea Europea para un principio activo, un material de partida, un reactivo, un producto intermedio o un excipiente			
1. Nuevo certificado de EET para un principio activo (incluidas la sustitución o adición)	4, 7	1, 2, 3, 4	IA _{IN}
2. Nuevo certificado de EET para un material de partida, reactivo, producto intermedio o excipiente (incluidas la sustitución o adición)	4, 7	1, 2, 3, 4,	IA
3. Actualización de un certificado de EET aprobado	4, 7	1, 2, 3, 4	IA
4. Supresión del o los certificados de EET	8	7	IA
5. Certificado de EET nuevo o actualizado que utilice material de origen humano o animal que exija la realización de una evaluación de riesgos con respecto a la posible contaminación con agentes adventicios			II
Condiciones			
1. El titular/fabricante del producto terminado deberá haber evaluado las repercusiones de la nueva fuente del principio activo, o los cambios del principio activo, en el producto acabado y no se ha producido ningún cambio en los atributos de calidad críticos ni en la composición del producto acabado (por ejemplo, la mezcla de IFA). Las especificaciones de liberación del producto acabado y del período de validez deberán seguir siendo las mismas.	2. La especificación del principio activo del titular o del fabricante del producto acabado para las impurezas no deberá sufrir ninguna modificación. Esto se aplica a las impurezas orgánicas, los disolventes residuales, las impurezas mutagénicas (incluidas las nitrosaminas) y las impurezas elementales. Se excluirá el endurecimiento de los límites de impurezas, cambios en las especificaciones de impurezas de acuerdo con la Farmacopea Europea o de disolventes residuales de acuerdo con ICH Q3C.		

Q.III.1 Presentación de un certificado nuevo o actualizado de conformidad con la Farmacopea Europea o supresión de un certificado de conformidad con la Farmacopea Europea: — para un principio activo — para un material de partida, un reactivo o un producto intermedio utilizado en el proceso de fabricación del principio activo — para un excipiente	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
3.	La especificación del principio activo del titular o el fabricante del producto acabado no se modificará en lo que respecta a ningún otro requisito específico que pueda repercutir en la calidad del producto acabado, como el polimorfismo, el estado de hidratación o el perfil del tamaño de las partículas.		
4.	El proceso de fabricación del principio activo, el material de partida, el reactivo o el producto intermedio no deberá incluir el uso de materiales de origen humano o animal que deban ser objeto de una evaluación de los datos de seguridad viral, y en caso contrario, la actualización del certificado de CFE/EET solo se deberá a cambios de naturaleza administrativa.		
5.	Solo en el caso de los principios activos, se someterá a ensayo inmediatamente antes de su uso si no se incluye ningún período de reanálisis en el certificado de conformidad con la Farmacopea Europea o si no se han facilitado ya en el expediente datos que respalden un período de reanálisis.		
6.	El principio activo, el material de partida, el reactivo, el producto intermedio o el excipiente no deberá ser estéril.		
7.	Solo se fabricará gelatina a partir de huesos para un producto acabado de uso parenteral siempre que se cumplan los requisitos pertinentes del país correspondiente.		
8.	En el expediente permanecerá al menos un fabricante para el mismo principio activo.		
9.	Si el principio activo no es estéril, pero se pretende utilizar en un producto acabado estéril, de conformidad con el CFE, no deberá utilizarse agua durante las últimas fases de la síntesis o, si se utiliza, el principio activo deberá cumplir las directrices con respecto al agua para uso farmacéutico en lo que respecta a las endotoxinas bacterianas y la calidad microbiológica.		
Documentación			
1.	Copia del certificado de conformidad con la Farmacopea Europea actual (actualizada) (CFE) y carta de acceso (si está disponible).		
2.	Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE). Deberá incluir: — Lista consolidada actualizada del titular o fabricante del producto acabado de fabricantes del principio activo (sección 3.2.S.2.1). — Especificación actualizada, única y compilada del principio activo del titular o fabricante del producto acabado, incluidos los métodos analíticos y la validación del método (cuando el fabricante del producto acabado utilice procedimientos analíticos que difieran de la monografía de la Farmacopea Europea o de los utilizados por el titular del CFE) y los resultados de los ensayos de los lotes llevados a cabo por el titular o el fabricante del producto acabado (sección 3.2.S.4.1-3.2.S.4.4).		
3.	En su caso, un documento que contenga información sobre los materiales que formen parte del ámbito de aplicación de la <i>Nota explicativa sobre minimización del riesgo de transmisión de los agentes de la encefalopatía espongiforme animal a través de medicamentos de uso humano y veterinarios</i> , incluso sobre aquellos utilizados en la fabricación del principio activo o el excipiente. Deberá incluirse la siguiente información sobre cada uno de estos materiales: Nombre del fabricante, especies y tejidos de los que se deriva el material, país de origen de los animales fuente y su uso. En el caso del procedimiento centralizado, esta información deberá incluirse en el cuadro A actualizado (y B, en su caso) de EET.		
4.	Si procede, para el principio activo, una declaración de la persona cualificada de cada uno de los titulares de autorizaciones de fabricación que figuran en la solicitud, cuando el principio activo se utilice como material de partida, y una declaración de la persona cualificada de cada uno de los titulares de autorizaciones de fabricación que figuran en la solicitud como responsables de la liberación de los lotes.		

Q.III.1	Presentación de un certificado nuevo o actualizado de conformidad con la Farmacopea Europea o supresión de un certificado de conformidad con la Farmacopea Europea: — para un principio activo — para un material de partida, un reactivo o un producto intermedio utilizado en el proceso de fabricación del principio activo — para un excipiente	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
5.	Pruebas adecuadas para confirmar que el agua utilizada en las últimas fases de la síntesis del principio activo, o el propio principio activo, cumplen los requisitos correspondientes de la directriz relativa a la calidad del agua para uso farmacéutico en lo que respecta a las endotoxinas bacterianas y la calidad microbiológica.			
6.	En el caso de los principios activos a base de plantas, una comparación detallada de las especificaciones y los atributos críticos de la calidad (por ejemplo, para los extractos: referencia al material de partida a base de plantas (incluidos el nombre científico de nomenclatura binominal y la parte de la planta), estado físico, disolvente de extracción (naturaleza y concentración), coeficiente de extracción de medicamento y proceso de fabricación (incluida una comparación por pasos de todas las fases de fabricación en formato tabular).			
7.	Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE).			
(*)	<i>Nota:</i> En el caso de los principios activos respaldados por un certificado de conformidad (CFE), se requiere una modificación separada en el ámbito de la categoría Q.I en los siguientes casos: — registrar o modificar centros (por ejemplo, centros de micronización o de control o ensayo) si estos centros no están incluidos en el CFE (Q.I.a), — registrar o modificar los procedimientos analíticos internos utilizados por el fabricante del producto acabado si estos procedimientos analíticos no están incluidos en el CFE (Q.I.b), — registrar o modificar un período de reanálisis si el período de reanálisis no está incluido en el CFE (Q.I.d).			

Q.III.2

Q.III.2	Cambio para cumplir con la Farmacopea Europea o con una farmacopea nacional de un Estado miembro para principios activos, reactivos, productos intermedios, excipientes, materiales de acondicionamiento primario y materiales de partida del principio activo (*)	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
(a)	Cambio de la especificación o especificaciones de una sustancia no conforme con la Farmacopea Europea para ajustarse a esta o a la farmacopea nacional de un Estado miembro			
1.	Principio activo	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4	IA _{IN}
2.	Excipiente, material de partida del principio activo, reactivo, producto intermedio o material de acondicionamiento primario	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4	IA
(b)	Cambio para ajustarse a una actualización de la monografía pertinente de la Farmacopea Europea o la farmacopea nacional de un Estado miembro	1, 2, 4	1, 2, 3, 4	IA
(c)	Cambio de las especificaciones de la farmacopea nacional de un Estado miembro a las de la Farmacopea Europea	1, 4	1, 2, 3, 4	IA
(d)	Cambio relacionado con un principio activo a base de plantas o un material de partida a base de plantas		1, 2, 3, 4, 5	IB
Condiciones				
1.	La modificación deberá realizarse exclusivamente para ajustarse plenamente a la farmacopea. Todos los procedimientos analíticos de la especificación deberán ajustarse al estándar de la farmacopea después del cambio, excepto en el caso de los procedimientos complementarios adicionales.			
2.	Las especificaciones adicionales para la farmacopea correspondientes a las propiedades específicas del producto (por ejemplo, características del tamaño de las partículas, forma polimórfica, bioensayos o agregaciones) no deberán sufrir modificaciones.			

Q.III.2 Cambio para cumplir con la Farmacopea Europea o con una farmacopea nacional de un Estado miembro para principios activos, reactivos, productos intermedios, excipientes, materiales de acondicionamiento primario y materiales de partida del principio activo (*)	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
3. No deberán producirse cambios significativos en las características cualitativas y cuantitativas de impurezas, a menos que se endurezcan las especificaciones.			
4. La conformidad del procedimiento analítico nuevo o modificado de la farmacopea deberán haberse confirmado en condiciones reales de uso.			
Documentación			
1. Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE).			
2. Cuadro comparativo de las especificaciones actuales y propuestas.			
3. Datos del análisis (en formato tabular comparativo) de dos lotes de producción de la sustancia pertinente para todos los procedimientos analíticos en la nueva especificación y además, en su caso, datos comparativos de las características de disolución del producto acabado en al menos un lote a escala piloto. En el caso de los productos acabados a base de plantas, se podrán aceptar datos comparativos de desintegración.			
4. Datos que demuestren la idoneidad de la monografía para controlar la sustancia (por ejemplo, una comparación de las impurezas potenciales con la nota de transparencia de la monografía).			
5. En el caso de principios activos y materiales de partida a base de plantas, deberá facilitarse una comparación detallada de sus características (por ejemplo, para los extractos: referencia al material de partida a base de plantas [incluidos el nombre científico de nomenclatura binominal y la parte de la planta, el estado físico, el disolvente de extracción (naturaleza y concentración), el coeficiente de extracción de medicamento y el proceso de fabricación].			
(*) <i>Nota:</i> 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 se hace referencia a la «edición vigente» en el expediente de un producto acabado autorizado.			

Q.IV Productos sanitarios

Nota: los cambios en los productos sanitarios deberán presentarse con arreglo a la clasificación Q.IV adecuada, incluso si el producto sanitario también actúa como sistema de cierre de recipientes.

Q.IV.1

Q.IV.1 Cambios en un producto envasado conjuntamente con el medicamento o mencionado en la información del producto	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
(a) Adición o sustitución de un producto envasado conjuntamente o de un producto referenciado	1, 2, 3, 5	1, 2, 3	IA _{IN}
(b) Adición, sustitución u otros cambios en un producto envasado conjuntamente o referenciado que pueda tener repercusiones significativas en la administración, la calidad, la seguridad o la eficacia del medicamento			II
(c) Supresión de un producto envasado conjuntamente o referenciado	3, 4, 5	1, 4	IA _{IN}
(d) Cambio de importancia menor en un producto envasado conjuntamente o referenciado que no afecta a la administración, calidad, seguridad o eficacia del medicamento ni a la facilidad de uso del producto	3, 5	1	IA

Q.IV.1 Cambios en un producto envasado conjuntamente con el medicamento o mencionado en la información del producto	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
Condiciones			
1. El cambio no deberá repercutir de manera significativa en la administración, la calidad, la seguridad o la eficacia del medicamento ni en la facilidad de uso del producto.			
2. Deberán haberse concluido estudios de compatibilidad y el producto deberá ser compatible con el medicamento.			
3. El cambio no deberá dar lugar a modificaciones sustanciales de la información sobre el producto.			
4. Deberá seguir siendo posible administrar el medicamento de forma segura y precisa.			
5. No deberá producirse ningún impacto en el plan de gestión de riesgos del medicamento.			
Documentación			
1. Modificación de la sección o secciones pertinentes del expediente, incluida la descripción, el dibujo y la composición del material del producto y los estudios de compatibilidad y facilidad de uso, según proceda.			
2. Para la adición o sustitución de un producto sanitario envasado conjuntamente, pruebas de que se han cumplido las normas pertinentes, por ejemplo, la declaración UE de conformidad o, en su caso, el certificado UE, u otra documentación pertinente, como información resumida que confirme el cumplimiento de los requisitos generales de seguridad y funcionamiento pertinentes.			
3. Datos que demuestren el funcionamiento, la seguridad y la compatibilidad del producto, según proceda.			
4. Justificación de la supresión del producto.			

Q.IV.2

Q.IV.2 Cambios en un producto sanitario integral (una parte de este)	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
(a) Adición o sustitución de un dispositivo integral (una parte de este) o cambio importante en los materiales, el diseño o las características de funcionamiento de un dispositivo integral que pueda repercutir de manera significativa en la administración o la calidad, la seguridad o la eficacia del medicamento			II
(b) Adición o sustitución de un dispositivo integral (una parte de este) que no tenga repercusiones significativas en el rendimiento, la administración, la calidad, la seguridad o la eficacia del medicamento		1, 2	IB
(c) Supresión de un producto sanitario integral (una parte de este) que no implique la supresión total de una dosificación o forma farmacéutica	1, 2	1	IA _{IN}
(d) Cambio de material de un dispositivo (una parte de este) que no está en contacto con el medicamento	3, 4	1, 2	IA
(e) Cambio de un material de un dispositivo (una parte de este) en contacto con el medicamento que no tenga una repercusión significativa en el funcionamiento, la seguridad, la calidad o la eficacia del medicamento y que no contenga materiales de origen humano o animal para los que se requiera una evaluación de datos de seguridad vírica o del riesgo de EET		1, 2, 3, 4	IB

Q.IV.2 Cambios en un producto sanitario integral (una parte de este)		Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
(f)	Adición o sustitución de un proveedor o fabricante de un dispositivo existente (una parte de este)	5, 6	1, 2	IA
(g)	Adición o sustitución de un centro responsable de la esterilización del dispositivo (una parte de este) o modificación del proceso de esterilización del dispositivo (una parte de este) cuando se suministra estéril		1, 2, 5, 6	IB
(h)	Otro cambio de importancia menor en un dispositivo integral (una parte de este)	3, 4	1, 2	IA

Condiciones

1. Deberá seguir siendo posible administrar el medicamento de forma segura y precisa.
2. Las otras presentaciones del producto deberán ser adecuadas para las instrucciones de dosificación y la duración del tratamiento mencionados en el resumen de las características del producto.
3. El cambio no afectará al funcionamiento, la administración, la seguridad o la calidad del producto acabado. La funcionalidad deberá seguir siendo la misma.
4. No deberá realizarse ninguna modificación sustancial de la información sobre el producto.
5. No se efectuará ningún cambio en el dispositivo (una parte de este).
6. La esterilización no deberá realizarla el proveedor ni el fabricante.

Documentación

1. Modificación de las secciones pertinentes del expediente, incluida la información revisada sobre el producto, según proceda.
2. Justificación de la ausencia de un dictamen de un organismo notificado, un certificado UE o una declaración UE de conformidad, sobre la base de la evaluación de riesgos realizada, la cual concluyó que el cambio propuesto no tiene un efecto significativo en el medicamento.
3. Los resultados de los estudios de estabilidad realizados en condiciones ICH sobre los parámetros de estabilidad correspondientes de al menos dos lotes a escala piloto o industrial que abarquen como mínimo un período de tres meses, y una garantía de que estos estudios se completarán, y que los datos se comunicarán de inmediato a las autoridades competentes si al final del período de validez aprobado existen datos que no respetan o podrían no respetar las especificaciones (indicando las medidas propuestas).
4. En su caso, deberá demostrarse que no se produce interacción alguna entre el medicamento y el dispositivo (una parte de este) (por ejemplo, que no existe migración de componentes del material propuesto al contenido ni pérdida de componentes del producto en el dispositivo), incluida una confirmación de que el material cumple los requisitos pertinentes de la farmacopea o la legislación de la Unión en materia de materiales y objetos de plástico que tienen contacto con alimentos. Deberán facilitarse datos comparativos sobre permeabilidad, por ejemplo, para O₂, CO₂ y humedad, según proceda.
5. Pruebas de que la esterilización se ha llevado a cabo y validado de acuerdo con las buenas prácticas de fabricación o las normas ISO pertinentes, de conformidad con las directrices sobre la esterilización del medicamento, el principio activo, el excipiente y el recipiente primario.
6. Descripción del método de esterilización y del ciclo de esterilización. Deberá facilitarse la validación del ciclo de esterilización si en este no se utilizan las condiciones de referencia establecidas en la Farmacopea Europea.

Q.IV.3

Q.IV.3 Cambios en las dimensiones, los atributos de especificación o los criterios de aceptación o los procedimientos analíticos para un producto sanitario integral (una parte de este)		Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
(a)	Cambio de importancia menor de las dimensiones de un producto sanitario (una parte de este)	1, 2, 3	1	IA
(b)	Cambio en la especificación de un producto sanitario (una parte de este) que no forma parte de las especificaciones del producto final			
1.	Cambio en los criterios de aceptación de la especificación, incluidas modificaciones para describir con mayor precisión la apariencia	1, 2, 4, 5	1	IA
2.	Adición de un nuevo atributo de especificación con su correspondiente procedimiento analítico	1, 2, 8	1, 2, 3	IA
3.	Sustitución de un atributo de especificación con su correspondiente procedimiento analítico		1, 2, 3	IB
4.	Cambio fuera de los criterios de aceptación de una especificación o supresión de un atributo de especificación que repercuta de manera significativa en la calidad, la seguridad, el funcionamiento o la facilidad de uso del dispositivo			II
(c)	Cambio en un procedimiento analítico para el producto sanitario (una parte de este)			
1.	Adición, sustitución u otro cambio en un procedimiento analítico aprobado	1, 6	1, 2, 4	IA
2.	Supresión de un procedimiento analítico si ya se ha autorizado un procedimiento analítico alternativo	1, 7	1	IA
Condiciones				
1.	El cambio no deberá afectar a la administración, el uso, la seguridad o la estabilidad del producto acabado.			
2.	No deberá producirse cambio alguno en la composición cualitativa o cuantitativa del producto (una parte de este).			
3.	No deberá producirse ningún cambio en el espacio vacío o en la relación entre superficie y volumen, salvo cambios menores que no afecten a la estabilidad del producto final.			
4.	Todos los cambios deberán situarse en el ámbito de los criterios de aceptación de la especificación aprobados y vigentes.			
5.	El procedimiento analítico deberá seguir siendo el mismo o bien los cambios en este deberán ser de importancia menor.			
6.	Deberán haberse realizado estudios de validación adecuados de conformidad con las directrices aplicables y demostrarse que el procedimiento analítico actualizado es como mínimo equivalente al anterior (cuando proceda).			
7.	Deberá existir un procedimiento analítico alternativo ya autorizado para el atributo de especificación.			
8.	El cambio no deberá ser consecuencia de un problema de seguridad o calidad.			
Documentación				
1.	Modificación de las secciones pertinentes del expediente.			
2.	Información sobre cualquier nuevo procedimiento analítico y validación, en su caso.			
3.	Justificación del atributo de especificación y sus criterios de aceptación.			

Q.IV.3 Cambios en las dimensiones, los atributos de especificación o los criterios de aceptación o los procedimientos analíticos para un producto sanitario integral (una parte de este)	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
4. Resultados comparativos de validación o, si está justificado, resultados comparativos de análisis que demuestren que el procedimiento analítico actual y el propuesto son equivalentes. Este requisito no será aplicable en caso de adición de un nuevo procedimiento analítico.			
Nota: La clasificación Q.IV.3 es aplicable únicamente a las especificaciones y procedimientos analíticos del producto sanitario (parte de este) (3.2.P.7). Los procedimientos analíticos y las especificaciones que forman parte de la especificación del producto final y de la estrategia de control (3.2.P.5) deberán clasificarse en la categoría Q.II oportuna.			

Q.V Cambios de la autorización de comercialización resultantes de otros procedimientos reglamentarios

Q.V.a) APP/APAV

Q.V.a.1

Q.V.a.1 Inclusión de un archivo principal sobre plasma nuevo, actualizado o modificado en el expediente de la autorización de comercialización de un medicamento. (2.ª fase de un procedimiento APP)	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
(a) Inclusión por primera vez de un nuevo archivo principal sobre plasma que afecta a las propiedades del producto acabado			II
(b) Inclusión por primera vez de un nuevo archivo principal sobre plasma que no afecta a las propiedades del producto acabado		1, 2, 3, 4, 5	IB
(c) Inclusión de un archivo principal sobre plasma actualizado o modificado, cuando los cambios afecten a las propiedades del producto acabado		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
(d) Inclusión de un archivo principal sobre plasma actualizado o modificado, cuando los cambios no afecten a las propiedades del producto acabado	1	1, 2, 3, 4, 5	IA
Condiciones			
1. El archivo principal sobre plasma actualizado o modificado deberá haber obtenido un certificado de conformidad con la legislación de la Unión con arreglo al anexo I de la Directiva 2001/83/CE.			
Documentación			
1. Declaración en la que se indique que el certificado e informe de evaluación del APP son plenamente aplicables al producto autorizado: el titular del APP deberá haber presentado el certificado, informe de evaluación y expediente del APP al titular de la autorización de comercialización (cuando este sea distinto del titular del APP), y el certificado e informe de evaluación del APP deberán sustituir la documentación previa del APP para esta autorización de comercialización.			
2. Certificado e informe de evaluación del APP.			
3. La declaración de un experto en la que se describan todos los cambios introducidos con el APP certificado, se evalúen sus posibles efectos sobre los productos acabados y se incluyan evaluaciones de los riesgos específicos del producto.			
4. En el formulario de solicitud de modificación se deberán indicar claramente el certificado de APP de la EMA (número de código) «actual» y «propuesto» en el expediente de la autorización de comercialización. En su caso, en el formulario de solicitud de modificación también se deberán enumerar claramente todos los demás APP a los que hace referencia el medicamento, incluso si no son objeto de la solicitud.			
5. Información actualizada sobre el producto cuando así lo exija la legislación nacional pertinente.			
6. Actualización de las secciones afectadas del expediente del medicamento.			

Q.V.a.2

Q.V.a.2	Inclusión de un archivo principal sobre antígenos de vacuna nuevo, actualizado o modificado, en el expediente de la autorización de comercialización de un medicamento. (2.ª fase de un procedimiento APAV)	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
(a)	Inclusión por primera vez de un nuevo archivo principal sobre antígenos de vacuna			II
(b)	Inclusión de un archivo principal sobre antígenos de vacuna actualizado o modificado, cuando los cambios afecten a las propiedades del producto acabado		1, 2, 3, 4	IB
(c)	Inclusión de un archivo principal sobre antígenos de vacuna actualizado o modificado, cuando los cambios no afecten a las propiedades del producto acabado	1	1, 2, 3, 4	IA _{IN}

Condiciones

1. El archivo principal sobre antígenos de vacuna actualizado o modificado deberá haber obtenido un certificado de conformidad con la legislación de la Unión de conformidad con el anexo I de la Directiva 2001/83/CE.

Documentación

1. Declaración en la que se indique que el certificado e informe de evaluación del APAV son plenamente aplicables al producto autorizado; el titular del APAV deberá haber presentado el certificado, informe de evaluación y expediente del APAV al titular de la autorización de comercialización (cuando este sea distinto del titular del APAV) y el certificado e informe de evaluación del APAV deberán sustituir a la documentación previa del APAV para esta autorización de comercialización.
2. Certificado e informe de evaluación del APAV.
3. La declaración de un experto en la que se describan todos los cambios introducidos con el APAV certificado, se evalúen sus posibles efectos sobre los productos acabados y se incluyan evaluaciones de los riesgos específicos del producto.
4. En el formulario de solicitud de modificación se deberán indicar claramente el certificado de APAV de la EMA (número de código) «actual» y el «propuesto» en el expediente de la autorización de comercialización. En su caso, en el formulario de solicitud de modificación también se deberán enumerar claramente todos los demás APAV a los que hace referencia el medicamento, incluso si no son objeto de la solicitud.

Q.V.b) **Consulta**

Q.V.b.1

Q.V.b.1	Actualización del expediente de calidad destinado a aplicar el resultado de un procedimiento de consulta de la Unión	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
(a)	El cambio deberá aplicar los resultados de la consulta	1	1, 2	IA _{IN}
(b)	La armonización del expediente de calidad no era parte de la consulta y la actualización tiene por finalidad armonizarlo			II

Condiciones

1. El resultado no exige más evaluaciones.

Documentación

1. Se adjuntará a la carta de presentación de la solicitud de modificación: Una referencia a la Decisión de la Comisión oportuna.
2. En la presentación deberán destacarse claramente los cambios introducidos durante el procedimiento de consulta.

C. CAMBIOS DE SEGURIDAD, EFICACIA Y FARMACOVIGILANCIA

Nota general: En caso de que se produzca un cambio en la indicación terapéutica, la posología o la dosis máxima diaria, deberá revisarse la documentación relativa a la calidad. Cualquier cambio resultante en la documentación relativa a la calidad (como la necesidad de modificar los límites de impurezas) requerirá la presentación de la modificación de calidad oportuna con arreglo al capítulo relativo a los Cambios Cualitativos.

C.1

C.1	Cambio o cambios en el resumen de las características del producto, del etiquetado o del prospecto a fin de aplicar el resultado de un procedimiento de consulta a la Unión	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
(a)	El medicamento está incluido en el ámbito definido en el procedimiento	1	1, 2, 3	IA _{IN}
(b)	El medicamento no está incluido en el ámbito definido en el procedimiento, pero el cambio o cambios aplican el resultado de este y no es necesario que el titular de la autorización de comercialización presente nuevos datos complementarios		1, 2, 3	IB
(c)	El medicamento no está incluido en el ámbito definido en el procedimiento, pero el cambio o cambios aplican el resultado de este con nuevos datos complementarios presentados por el titular de la autorización de comercialización			II

Condiciones

1. La modificación aplica la redacción exactamente como solicita la autoridad y no exige la presentación de información adicional ni la realización de más evaluaciones.

Documentación

1. Se adjuntará a la carta de presentación de la solicitud de modificación: una referencia a la Decisión de la Comisión pertinente o al acuerdo alcanzado por el CMDh (según corresponda), junto con el resumen de las características del producto, etiquetado o prospecto en anexo.
2. Confirmación de que el resumen propuesto de las características del producto, el etiquetado o el prospecto es idéntico, en lo que se refiere a las secciones afectadas, al que se adjunta a la Decisión de la Comisión o al acuerdo alcanzado por el CMDh (según corresponda).
3. Información revisada sobre el producto.

C.2

C.2	Cambio o cambios del resumen de las características del producto, etiquetado o prospecto de medicamentos genéricos, híbridos o biosimilares a raíz de la evaluación del mismo cambio en el producto de referencia	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
(a)	Aplicación del cambio o cambios para los cuales no es necesario que el titular de la autorización de comercialización presente nuevos datos complementarios		1, 2, 3	IB
(b)	Aplicación del cambio o cambios que deben sustanciarse mediante nuevos datos complementarios presentados por el titular de la autorización de comercialización (por ejemplo, relativos a la comparabilidad)			II

Documentación

1. Se adjuntará a la carta de presentación de la solicitud de modificación: Solicitud de la EMA o la autoridad nacional competente, si procede.
2. Información revisada sobre el producto.

C.2	Cambio o cambios del resumen de las características del producto, etiquetado o prospecto de medicamentos genéricos, híbridos o biosimilares a raíz de la evaluación del mismo cambio en el producto de referencia	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
3.	Para el medicamento biosimilar deberá adaptarse la información sobre el producto con una indicación del medicamento de referencia: una justificación de que el ejercicio de comparabilidad realizado para el medicamento biosimilar es válido para la indicación solicitada.			

C.3

C.3	Cambio o cambios en el resumen de las características del producto, el etiquetado o el prospecto destinados a aplicar el resultado de un procedimiento relativo a los informes periódicos actualizados en materia de seguridad (PSUR) o los estudios de seguridad posteriores a la autorización (PASS), o el resultado de la evaluación realizada por la autoridad competente con arreglo al artículo 45 o 46 del Reglamento (CE) n.º 1901/2006, o el resultado de una recomendación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre señales, o a adaptarse a una recomendación conjunta de las autoridades competentes de la UE (por ejemplo, un resumen de las características básicas del producto, o tras la evaluación de una restricción urgente de seguridad, etc.)	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
(a)	Aplicación de la redacción acordada	1	1, 2	IA _{IN}
(b)	Aplicación de la redacción acordada que requiere una evaluación adicional de importancia menor (por ejemplo, si las traducciones aún no se han acordado)		1, 2	IB
(c)	Aplicación del cambio o cambios que deben sustanciarse mediante nuevos datos complementarios presentados por el titular de la autorización de comercialización			II

Condiciones

1. La modificación deberá aplicarse a la redacción exacta solicitada, incluidas las traducciones a las lenguas nacionales acordadas, y no exigirá la presentación de información adicional ni la realización de más evaluaciones.

Documentación

1. Se adjuntará a la carta de presentación de la solicitud de modificación: referencia al acuerdo o la evaluación de las autoridades competentes.
2. Información revisada sobre el producto.

C.4

C.4	Cambio o cambios en el resumen de las características del producto, del etiquetado o del prospecto debido a la existencia de nuevas informaciones clínicas o preclínicas o referidas a la calidad o la farmacovigilancia.	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
				II

C.5

C.5	Cambio de la situación jurídica de un medicamento autorizado por el procedimiento centralizado	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
(a)	En el caso de los medicamentos genéricos, híbridos o biosimilares a raíz de un cambio aprobado de la situación jurídica del medicamento de referencia		1, 2	IB
(b)	Todos los demás cambios de situación jurídica			II

C.5	Cambio de la situación jurídica de un medicamento autorizado por el procedimiento centralizado	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
Documentación				
1. Se adjuntará a la carta de presentación de la solicitud de modificación: prueba de la autorización del cambio de situación jurídica (por ejemplo, referencia a la Decisión de la Comisión correspondiente).				
2. Información revisada sobre el producto.				
<i>Nota:</i> en el caso de los medicamentos autorizados por el procedimiento nacional a través del procedimiento de reconocimiento mutuo o el procedimiento descentralizado, el cambio de la situación jurídica deberá tramitarse a nivel nacional (y no como una modificación mediante el procedimiento de reconocimiento mutuo).				

C.6

C.6	Cambio o cambios de la indicación o indicaciones terapéuticas	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
(a)	Adición de una nueva indicación terapéutica o modificación de una ya aprobada			II
(b)	Supresión de una indicación terapéutica		1	IB
Documentación				
1. Modificación de la o las secciones pertinentes del expediente, incluida la información revisada sobre el producto.				
<i>Nota:</i> cuando el cambio se efectúe en el contexto de la aplicación del resultado de un procedimiento de consulta o, en el caso de un producto genérico, híbrido o biosimilar, cuando el mismo cambio se haya realizado para el producto de referencia, se aplicarán las modificaciones C.1 y C.2 respectivamente.				

C.7

C.7	Supresión de:	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
(a)	una forma farmacéutica		1, 2	IB
(b)	una dosificación		1, 2	IB
Documentación				
1. Una declaración que indique que las otras presentaciones del producto deberán ser adecuadas para las instrucciones de dosificación y la duración del tratamiento mencionados en el resumen de las características del producto.				
2. Información revisada sobre el producto.				
<i>Nota:</i> En aquellos casos en que una forma farmacéutica o dosificación haya recibido una autorización de comercialización por separado de la autorización de comercialización para otras formas farmacéuticas o dosificaciones, la supresión de la primera no constituirá una modificación, sino la retirada de la autorización de comercialización.				

C.8

C.8	Introducción de un resumen del sistema de farmacovigilancia para medicamentos	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
(a)	Introducción de un resumen del sistema de farmacovigilancia tras un cambio de titular		1, 2	IA _{IN}

Documentación

1. Resumen del sistema de farmacovigilancia:
Prueba de que el titular dispone de una persona cualificada responsable de la farmacovigilancia y declaración firmada por el titular en la que se indique que este cuenta con los medios necesarios para realizar las tareas y asumir las responsabilidades enumeradas en el título IX de la Directiva 2001/83/CE.
2. Número del archivo principal del sistema de farmacovigilancia (si está disponible).

Nota: Esta modificación solo es aplicable a los medicamentos autorizados por el procedimiento nacional.

C.9

C.9	Introducción de las obligaciones y condiciones de una autorización de comercialización, incluido el plan de gestión de riesgos, o cambios en estas	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
(a)	Aplicación de cambios para reflejar el resultado de la evaluación anterior	1	1, 2	IA _{IN}
(b)	Aplicación de cambios que requieran una evaluación adicional de importancia menor (por ejemplo, un cambio en la fecha de vencimiento de las obligaciones y condiciones de una autorización de comercialización y de las actividades de farmacovigilancia requeridas en el plan de gestión de riesgos, incluidos los cambios en la fecha de vencimiento de los hitos del estudio, y actualizaciones de la plantilla)		2	IB
(c)	Aplicación del cambio o cambios que deben sustanciarse mediante nuevos datos complementarios presentados por el titular cuando se exija una evaluación significativa por parte de la autoridad competente			II

Condiciones

1. La modificación aplica la acción solicitada, incluidas la redacción exacta acordada y las traducciones a las lenguas nacionales acordadas, y no exige la presentación de información adicional ni la realización de más evaluaciones.

Documentación

1. Se adjuntará a la carta de presentación de la solicitud de modificación: Una referencia a la decisión pertinente de las autoridades competentes.
2. Actualización de la sección pertinente del expediente.

Nota: esta modificación comprende la situación en la que el único cambio introducido se refiere a las condiciones u obligaciones de la autorización de comercialización, incluido el plan de gestión de riesgos y las condiciones u obligaciones de las autorizaciones de comercialización en caso de circunstancias excepcionales y autorización de comercialización condicional.

C.10

C.10 Inclusión o supresión del símbolo negro y declaraciones explicativas para medicamentos de la lista de medicamentos que están sujetos a un seguimiento adicional	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
	1	1, 2	IA _{IN}

Condiciones

1. El medicamento deberá estar incluido o haber sido eliminado de la lista de medicamentos sujetos a seguimiento adicional (según proceda).

Documentación

1. Se adjuntará a la carta de presentación de la solicitud de modificación: Una referencia a la lista de medicamentos sujetos a un seguimiento adicional.
2. Información revisada sobre el producto.

Nota: esta modificación comprende la situación en que la inclusión o supresión del símbolo negro y las declaraciones explicativas no se producen como parte de otro procedimiento reglamentario (por ejemplo, renovación del procedimiento de modificación que afecta a la información del producto).

C.11

C.11 Presentación de los resultados de las evaluaciones realizadas en grupos de pacientes destinatarios a fin de cumplir lo dispuesto en el artículo 59, apartado 3, de la Directiva 2001/83/CE, así como cualquier cambio en el prospecto.	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
		1, 2	IB

Documentación

1. Resultados de la consulta a grupos de pacientes destinatarios (ensayo de usuario o informe de extrapolación).
2. Información revisada sobre el producto.

C.12

C.12 Otras modificaciones no comprendidas específicamente en otra parte del presente anexo que implican la presentación de estudios, incluidos estudios de bioequivalencia, a la autoridad competente	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
			II

Nota: Este ámbito de modificación incluye la presentación de estudios en los que el titular de la autorización de comercialización no propone inicialmente cambios en el resumen de las características del producto, el etiquetado o el prospecto. En aquellos casos en que la evaluación de la información presentada por parte de la autoridad competente implique un cambio en el resumen de las características de producto, el etiquetado o el prospecto, la modificación pertinente del resumen de características de producto, etiquetado o prospecto estará comprendida en la modificación.

M. APP/APAV

M.1

M.1 Cambio del nombre o dirección del titular del certificado	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
(a) Titular del certificado del APP	1	1	IA _{IN}
(b) Titular del certificado del APAV	1	1	IA _{IN}
Condiciones			
1. El titular del certificado deberá seguir siendo la misma persona jurídica.			
Documentación			
1. Un documento formal de un órgano oficial competente (por ejemplo, la Cámara de Comercio), en el que se mencione el nuevo nombre o la nueva dirección.			

M.2

M.2 Cambio o cesión del actual titular del certificado del APP a un nuevo titular de este certificado, es decir, a otra persona jurídica	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
		1, 2, 3, 4, 5, 6	IA _{IN}
Documentación			
1. Un documento en el que se identifique al titular actual (nombre y dirección) del APP (cedente) y a la persona (nombre y dirección) a la que se concede la cesión (cesionario), junto con la fecha de aplicación propuesta, firmado por ambas empresas.			
2. Copia de la página más reciente «Certificado de conformidad con la legislación de la Unión del archivo principal sobre plasma (APP) de la EMA» del certificado del APP.			
3. Prueba de establecimiento del nuevo titular (extracto del registro de sociedades y su traducción al inglés), firmada por ambas empresas.			
4. Confirmación de la cesión de la documentación completa del APP desde la certificación inicial del APP al cesionario, firmada por ambas empresas.			
5. Carta de autorización, incluida la información de contacto de la persona encargada responsable de las comunicaciones entre la autoridad competente y el titular del APP, firmada por el cesionario.			
6. Carta de compromiso de que se cumplirán todas las obligaciones pendientes y restantes (en su caso), firmada por el cesionario.			

M.3

M.3 Cambio del nombre o dirección de un centro de transfusión sanguínea o de los centros de recogida de sangre o plasma	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
	1, 2	1, 2, 3	IA
Condiciones			
1. El centro de transfusión sanguínea deberá seguir siendo la misma persona jurídica.			
2. El cambio deberá ser de naturaleza administrativa.			

M.3	Cambio del nombre o dirección de un centro de transfusión sanguínea o de los centros de recogida de sangre o plasma	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
Documentación				
1. Declaración firmada en la que se indique que el cambio no implica un cambio del sistema de calidad dentro del centro de transfusión sanguínea.				
2. Declaración firmada en la que se indique que no se ha modificado la lista de centros de recogida.				
3. Secciones y anexos actualizados correspondientes del expediente del APP.				

M.4

M.4	Adición o reubicación de un centro de recogida de sangre o plasma dentro de un centro de transfusión sanguínea que ya figure en el APP	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
(a) Reubicación		1, 2, 3	2, 3	IA
(b) Adición			1, 2, 3	IB
Condiciones				
1. La entidad jurídica deberá seguir siendo la misma.				
2. Las autoridades de inspección deberán haber expedido un nuevo estado de autorización de la inspección.				
3. El centro de recogida de sangre o plasma deberá mantener el mismo sistema de calidad.				
Documentación				
1. Deberán facilitarse los datos epidemiológicos de marcadores virales relativos al centro de recogida de sangre o plasma, tal como se exige en las directrices sobre datos epidemiológicos sobre infecciones transmisibles a la sangre.				
2. Declaración en la que se indique que el centro trabaja en las mismas condiciones que los demás centros pertenecientes al centro de transfusión sanguínea establecidas en el contrato estándar entre este último y el titular del APP.				
3. Actualización de las secciones y anexos pertinentes del expediente del APP, incluidas también las inspecciones y la información de auditoría.				

M.5

M.5	Supresión o cambio de situación (en funcionamiento o fuera de servicio) de los centros de transfusión o los centros utilizados para la recogida de sangre o plasma o para analizar donaciones y bancos de plasma	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
1. Supresión		1	1	IA
2. Cambio de situación				
(a) de en funcionamiento a fuera de servicio		1	1	IA
(b) de fuera de servicio a en funcionamiento		2, 3, 4	1, 2, 3, 6	IA
(c) de fuera de servicio a en funcionamiento cuando no se han presentado anualmente datos epidemiológicos o se han producido cambios distintos de los administrativos en los centros de recogida o los centros de transfusión desde que pasaron a estar fuera de servicio (por ejemplo, bolsas de sangre, kits analíticos)			1, 4, 5, 6	IB

M.5	Supresión o cambio de situación (en funcionamiento o fuera de servicio) de los centros de transfusión o los centros utilizados para la recogida de sangre o plasma o para analizar donaciones y bancos de plasma	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
Condiciones				
1.	El motivo de la supresión o el cambio de situación no deberá estar relacionado con problemas relativos a las buenas prácticas de fabricación u otras cuestiones de seguridad.			
2.	Los centros de transfusión o centros de recogida deberán cumplir la legislación en materia de inspecciones.			
3.	Solo se han producido cambios administrativos (tipo IA) en los centros de transfusión o en los centros de recogida desde que pasaron a estar fuera de servicio (por ejemplo, bolsas de sangre, kits analíticos) y existe un contrato estándar entre el centro de transfusión y el titular del APP.			
4.	En el caso de los centros de recogida, se han presentado y evaluado anualmente datos epidemiológicos en la actualización anual del APP.			
Documentación				
1.	Actualización de las secciones y anexos pertinentes del expediente del APP, incluidas también las inspecciones y la información de auditoría, según proceda.			
2.	Confirmación de que no se han introducido cambios distintos de los administrativos (tipo IA).			
3.	Declaración de que, mientras los centros de transfusión o los centros de recogida se han mantenido fuera de servicio, los datos epidemiológicos se han presentado anualmente.			
4.	Datos epidemiológicos actualizados de los marcadores virales relacionados con el centro de recogida de sangre o plasma.			
5.	Declaración de cambios introducidos y solicitudes de modificación presentadas.			
6.	Confirmación de la existencia de un contrato normalizado entre el centro de transfusión o el centro de recogida y el titular del APP.			
M.6				
M.6	Adición de un nuevo centro de transfusión no incluido en el APP para la recogida de sangre o plasma	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
				II
M.7				
M.7	Adición o reubicación de un centro o laboratorio para analizar donaciones o bancos de plasma dentro de un centro de transfusión que ya figure en el APP	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
(a)	Reubicación	1, 2, 3	1, 2	IA
(b)	Adición		1, 2	IB
(c)	Vinculación de los centros de recogida existentes con otros centros de análisis de sangre o plasma existentes o nuevos en el APP		2	IA
Condiciones				
1.	La entidad jurídica deberá seguir siendo la misma.			
2.	Las autoridades de inspección deberán haber expedido un nuevo estado de autorización de la inspección.			
3.	El centro o laboratorio deberá conservar el mismo personal, equipo y sistema de calidad.			

M.7	Adición o reubicación de un centro o laboratorio para analizar donaciones o bancos de plasma dentro de un centro de transfusión que ya figure en el APP	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
Documentación				
1. Declaración en la que se indique que los análisis se realizan siguiendo los mismos procedimientos operativos normalizados (PON) o procedimientos analíticos ya aceptados.				
2. Actualización de las secciones y anexos pertinentes del expediente del APP, incluidas las inspecciones y la información de auditoría.				
M.8				
M.8	Adición de un nuevo laboratorio no incluido en el APP para analizar las donaciones o bancos de plasma	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
				II
M.9				
M.9	Cambios de un centro de transfusión o uno o varios centros en que se lleva a cabo el almacenamiento de plasma o de una organización u organizaciones que participan en el transporte del plasma	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
	(a) Reubicación del centro de transfusión o centro de almacenamiento	1, 2	1, 2	IA
	(b) Adición de un centro de transfusión o centro de almacenamiento o una organización de transporte		2	IB
	(c) Supresión de un centro de transfusión o centro de almacenamiento o una organización de transporte	3	2	IA
Condiciones				
1. La entidad jurídica deberá seguir siendo la misma.				
2. Las autoridades de inspección deberán haber expedido un nuevo estado de autorización de la inspección.				
3. El motivo de la supresión no deberá estar relacionado con cuestiones relativas a las buenas prácticas de fabricación.				
Documentación				
1. Declaración en la que se indique que el centro de almacenamiento trabaja con arreglo a los mismos procedimientos operativos normalizados (PON) que el centro de transfusión ya aceptado.				
2. Actualización de las secciones y anexos pertinentes del expediente del APP, incluidas también las inspecciones y la información de auditoría, según proceda.				
M.10				
M.10	Adición o sustitución de análisis de sangre y plasma	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
	a) Kit analítico para donaciones individuales (marcadores serológicos y NAT)			
	1. Con marca CE	1	1, 2	IA
	2. No provisto de la marca CE, no aprobado previamente en el APP para analizar donaciones en ningún centro de recogida			II

M.10 Adición o sustitución de análisis de sangre y plasma		Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
3.	No provisto de la marca CE, aprobado previamente en el APP para analizar donaciones en otro u otros centros de recogida		1, 2	IB
b)	Ensayo NAT con agrupamiento de muestras			
1.	Con marca CE	1	1, 2	IA
2.	Sin marca CE			II
c)	Ensayo con mezcla de plasmas (ensayo de anticuerpos, antígenos o NAT)			II
Condiciones				
1.	El nuevo kit analítico deberá estar provisto de la marca CE y utilizarse de acuerdo con las instrucciones de uso.			
Documentación				
1.	Lista del centro o centros de ensayo donde se utiliza actualmente el kit y lista de los centros de ensayo en los que va a utilizarse.			
2.	Secciones y anexos actualizados correspondientes del expediente del APP, incluyendo la información actualizada sobre los ensayos contemplada en la <i>Guideline on the scientific data requirements for a PMF</i> .			

M.11

M.11 Cambio del procedimiento para el período de retención		Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
			1	IA
Documentación				
1.	Secciones actualizadas correspondientes del expediente del APP.			

M.12

M.12 Adición o sustitución de contenedores de sangre (por ejemplo, bolsas, botellas)	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
(a) Los nuevos contenedores de sangre llevan la marca CE	1	1	IA
(b) Los nuevos contenedores de sangre no llevan la marca CE y no afectan a los criterios de calidad de la sangre del contenedor		1, 2, 3, 4	IB
(c) Los nuevos contenedores de sangre no llevan el marcado CE y pueden afectar a los criterios de calidad de la sangre del contenedor			II
Condiciones			
1. Los criterios de calidad de la sangre almacenada en el contenedor no deberán sufrir modificaciones.			
Documentación			
1. Secciones y anexos actualizados correspondientes del expediente del APP, incluyendo el nombre del contenedor, fabricante, especificación de la solución anticoagulante, confirmación de la marca CE y nombre de los centros de transfusión sanguínea en los que se usa el contenedor.			

M.12 Adición o sustitución de contenedores de sangre (por ejemplo, bolsas, botellas)	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
2.	Confirmación y datos que demuestren el cumplimiento de una norma de calidad equivalente a la marca CE, tal como se solicita en la <i>Guideline on the scientific data requirements for a PMF</i> .		
3.	Confirmación de que cualquier solución anticoagulante se ajusta a los requisitos de la Farmacopea Europea.		
4.	Justificación de que no se produce ningún efecto en los criterios de calidad de la sangre del contenedor.		

M.13

M.13 Cambio en el almacenamiento o transporte	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
(a) condiciones de almacenamiento o transporte	1	1	IA
(b) período máximo de almacenamiento del plasma	1, 2	1	IA
Condiciones			
1.	El cambio deberá endurecer las condiciones y ajustarse a los requisitos de la Farmacopea Europea para el plasma humano destinado a su fraccionamiento.		
2.	El período máximo de almacenamiento deberá ser inferior al anterior.		
Documentación			
1.	Secciones y anexos actualizados correspondientes del expediente del APP, incluyendo una descripción detallada de las nuevas condiciones, confirmación de la validación de las condiciones de almacenamiento o transporte y el nombre de los centros de transfusión sanguínea en que tenga lugar el cambio (en su caso).		

M.14

M.14 Introducción de un ensayo para un nuevo marcador viral, cuando ello tenga efectos importantes para la evaluación del riesgo viral	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
			II

M.15

M.15 Cambio de la preparación del banco de plasma (por ejemplo, método de fabricación, tamaño del banco, almacenamiento de las muestras del banco de plasma)	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
		1	IB
Documentación			
1.	Secciones actualizadas correspondientes del expediente del APP.		

M.16

M.16 Cambio de las medidas que se adoptarían si se descubriera posteriormente que alguna o algunas donaciones deberían haberse excluido del procesamiento (procedimiento retrospectivo)	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
			II