I

(Actos cuya publicación es una condición para su aplicabilidad)

REGLAMENTO (CE) Nº 1084/2003 DE LA COMISIÓN

de 3 de junio de 2003

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

(Texto pertinente a efectos del EEE)

LA COMISIÓN DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS,

Visto el Tratado constitutivo de la Comunidad Europea,

Vista la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano [1] y, en particular, el apartado 1 de su artículo 35,

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

Considerando lo siguiente:

(1) Habida cuenta de la experiencia obtenida en la aplicación del Reglamento (CE) nº 541/95 de la Comisión, de 10 de marzo de 1995, relativo al examen de las modificaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización concedidas por la autoridad competente de un Estado miembro [3], modificado por el Reglamento (CE) nº 1146/98 [4], es apropiado simplificar el procedimiento para modificar los términos de una autorización de comercialización.

(2) Por tanto, conviene adaptar determinados procedimientos establecidos en el Reglamento (CE) nº 541/95, sin alterar por ello los principios generales en los que se basan dichos procedimientos.

(3) A raíz de la adopción de las Directivas 2001/82/CE y 2001/83/CE, que codificaron la legislación comunitaria relativa, respectivamente, a los medicamentos veterinarios y a los medicamentos para uso humano, es necesario actualizar las referencias a lo dispuesto en dichos actos jurídicos.

(4) El presente Reglamento debe seguir siendo aplicable al examen de las solicitudes de modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización concedidas en virtud de la Directiva 87/22/CEE del Consejo [5], derogada por la Directiva 93/41/CEE [6].

(5) Es apropiado establecer un procedimiento de notificación simplificado y rápido, que permita introducir determinadas modificaciones de importancia menor que no afectan a la calidad, la seguridad o la eficacia del producto, sin necesidad de una evaluación previa por parte del Estado miembro de referencia. Sin embargo, para otros tipos de modificaciones de importancia menor, es necesario mantener la evaluación de la documentación presentada por parte del Estado miembro de referencia.

(6) En los casos para los cuales se mantiene el procedimiento de evaluación, conviene que el Estado miembro de referencia evalúe el expediente en nombre de todos los Estados miembros afectados para evitar la duplicación de tareas.

(7) Conviene clasificar los diferentes tipos de modificaciones de importancia menor en función de las condiciones que deben cumplirse para determinar el procedimiento que es preciso seguir. En particular, es necesario definir con precisión los tipos de modificaciones de importancia menor para las cuales no se precisa evaluación previa.

(8) Es necesario aclarar la definición de «extensión» de una autorización de comercialización, pero debe mantenerse la posibilidad de presentar por separado una solicitud completa de autorización de comercialización de un medicamento que ya ha sido autorizado, aunque con un nombre y un resumen de características del producto diferentes.

---

[1] DO L 311 de 28.11.2001, p. 67.
[2] DO L 311 de 28.11.2001, p. 1.
[3] DO L 55 de 11.3.1995, p. 7.
[4] DO L 159 de 3.6.1998, p. 31.
[5] DO L 15 de 17.1.1987, p. 38.
[6] DO L 214 de 24.8.1993, p. 40.

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

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

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

(12) Por motivos de claridad, es apropiado sustituir el Reglamento (CE) nº 541/95.

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

HA ADOPTADO EL PRESENTE REGLAMENTO:

Artículo 1

Objeto

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

Artículo 2

Ámbito de aplicación

El presente Reglamento no se aplicará a:

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

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

c) los cambios del límite máximo de residuos, tal como se define en la letra b) del apartado 1 del artículo 1 del Reglamento (CEE) nº 2377/90 del Consejo [1].

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

Artículo 3

Definiciones

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

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

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

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

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

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

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

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

[1] DO L 224 de 18.8.1990, p. 1.

Artículo 4

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

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

a) todos los documentos necesarios, incluidos los que resulten modificados por la modificación;

b) una lista de los Estados miembros afectados y una indicación del Estado miembro de referencia para el medicamento considerado;

c) las tasas pertinentes previstas en las reglamentaciones nacionales de los Estados miembros afectados.

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

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

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

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

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

Artículo 5

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

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

a) todos los documentos necesarios, incluidos los que resulten modificados por la modificación;

b) una lista de los Estados miembros afectados y una indicación del Estado miembro de referencia para el medicamento considerado;

c) las tasas pertinentes previstas en las reglamentaciones nacionales de los Estados miembros afectados.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Artículo 6

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

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

a) los datos y la documentación pertinentes a que se refieren los artículos 8 a 12 de la Directiva 2001/83/CE y 12 a 15 de la Directiva 2001/82/CE;

b) los datos que respalden la modificación solicitada;

c) todos los documentos que resulten modificados por la solicitud;

d) un apéndice o una actualización de los informes/resúmenes periciales disponibles para tener en cuenta la modificación solicitada;

e) una lista de los Estados miembros afectados por la solicitud de modificación de importancia mayor de tipo II y una indicación del Estado miembro de referencia para el medicamento considerado;

f) las tasas pertinentes previstas en las reglamentaciones nacionales de los Estados miembros afectados.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Artículo 7

Vacunas de la gripe humana

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

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

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

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

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

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

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

Artículo 8

Situación de pandemia de enfermedades humanas

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

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

Artículo 9

Restricciones de seguridad urgentes

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

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

---

[1] DO L 268 de 3.10.1998, p. 1.

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

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

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

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

Denominación de la modificación/condiciones que es preciso cumplir	Tipo
Condiciones: 1. No debe ser un producto biológico o estéril. 2. La modificación debe afectar únicamente al mismo tipo de embalaje y material (por ejemplo de ampolla a ampolla). 3. Las propiedades pertinentes del material de embalaje propuesto deben ser al menos equivalentes a las del material aprobado.	

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

ANEXO II

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

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

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

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

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

Modificaciones que requieren una solicitud de extensión

1. *Cambios introducidos en el principio o principios activos:*

   i) sustitución del principio o principios activos por una sal, un éster, un complejo o un derivado diferentes (con la misma fracción terapéutica), si las características de eficacia y seguridad no difieren significativamente,

   ii) sustitución por un isómero diferente, una mezcla diferente de isómeros, de una mezcla por un isómero aislado (por ejemplo, un racémico por un enantiómero aislado), si las características de eficacia y seguridad no difieren significativamente,

   iii) sustitución de una sustancia biológica o un producto de la biotecnología por otro de estructura molecular ligeramente distinta. Modificación del vector empleado para producir el material fuente/antígeno, incluido un nuevo banco de células maestras de una fuente diferente, si las características de eficacia y seguridad no difieren significativamente,

   iv) un nuevo ligando o mecanismo de acoplamiento para radiofármacos,

   v) cambio de un disolvente de extracción o de la proporción de sustancia vegetal de un preparado medicinal a base de plantas, si las características de eficacia y seguridad no difieren significativamente.

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

   i) cambio de la biodisponibilidad,

   ii) cambio de la farmacocinética, por ejemplo en la tasa de liberación,

   iii) cambio o adición de una nueva dosis/potencia,

   iv) cambio o adición de una nueva forma farmacéutica,

   v) cambio o adición de una nueva vía de administración [1].

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

   Cambio o adición de especies diana.

---

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