REGLAMENTO (CE) Nº 542/95 DE LA COMISIÓN

de 10 de marzo de 1995

relativo al examen de las modificaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización pertenecientes al ámbito de aplicación del Reglamento (CEE) nº 2309/93 del Consejo

LA COMISIÓN DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS,

Visto el Tratado constitutivo de la Comunidad Europea,

Visto el Reglamento (CEE) nº 2309/93 del Consejo, de 22 de julio de 1993, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y supervisión de medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos [1], (denominada en adelante « la Agencia »), y, en particular, el apartado 4 de su artículo 15, el apartado 4 de su artículo 37,

Considerando que conviene adoptar las disposiciones adecuadas para examinar las modificaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos autorizados de conformidad con dicho Reglamento ;

Considerando que procede prever, entre dichas disposiciones, un sistema de notificación o procedimiento administrativo para las modificaciones de importancia menor y definir con precisión dicho concepto ;

Considerando, además, que es necesario distinguir de las modificaciones no calificables como de importancia menor aquellas que puedan alterar de forma tan drástica la autorización de comercialización -en particular desde el punto de vista de la calidad, la seguridad o la eficacia de un medicamento- como para hacer necesaria la presentación de una nueva solicitud de autorización,

Considerando que las medidas previstas en el presente Reglamento se ajustan a los dictámenes respectivos del Comité permanente de medicamentos de uso humano y del Comité permanente de medicamentos veterinarios,

HA ADOPTADO EL PRESENTE REGLAMENTO :

Ámbito de aplicación y definiciones

Artículo 1

1. El presente Reglamento determina el procedimiento para examinar las solicitudes de modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización concedidas de conformidad con el Reglamento (CEE) nº 2309/93.

2. El presente Reglamento no obsta para que el titular de una autorización de comercialización arbitre, con carácter provisional, las pertinentes restricciones de seguridad urgentes en caso de riesgo para la salud pública y la sanidad animal. El titular comunicará inmediatamente a la Agencia las restricciones que adopte. En el caso de que la Agencia no formule objeción alguna en las 24 horas siguientes, se podrá proceder a la aplicación de tales medidas restrictivas, y la solicitud de modificación correspondiente se transmitirá sin demora a la Agencia con vistas a la aplicación de los artículos 6 y 7 del presente Reglamento.

Artículo 2

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

1) « Modificación de los términos de una autorización de comercialización » : toda modificación del contenido de los documentos a que se refieren los apartados 1 y 2 del artículo 6 o los apartados 1 y 2 del artículo 28 del Reglamento (CEE) nº 2309/93, tal y como existían en el momento en que se decidió conceder la autorización de comercialización de conformidad con los artículos 10 o 32 de dicho Reglamento, o después de la aprobación de cualquier otra modificación anterior, salvo en los casos en que haya que presentar, con arreglo al Anexo II del presente Reglamento, una nueva solicitud de autorización de comercialización.

2) « Restricción de seguridad urgente » : toda modificación provisional realizada por el titular de la autorización de comercialización en la información sobre el producto por la que se restrinja la indicación, dosificación o especie diana del medicamento o por la que se añada una contraindicación o advertencia motivadas por la existencia de información nueva relacionada con la seguridad de la utilzación del medicamento.

Artículo 3

1. a) Por « modificación de importancia menor » (tipo I) se entenderá una modificación que se ajuste a lo dispuesto en el artículo 2 y que figure entre las relacionadas en el Anexo I del presente Reglamento, siempre que se reúnan los requisitos para tal modificación establecidos en el citado Anexo.

   b) Por « modificación de importancia mayor » (o tipo II) se entenderá una modificación que se ajuste a lo dispuesto en el artículo 2 y que no pueda reputarse una modificación del tipo I con arreglo al apartado anterior.

[1] DO nº L 214 de 24. 8. 1993, p. 1.

2. A los efectos del presente Reglamento, la transferencia de la autorización de comercialización a un nuevo titular -salvo en las situaciones mencionadas en el punto 3 del Anexo I del presente Reglamento- así como los cambios en el límite máximo de residuos (LMR) no se considerarán modificaciones en el sentido atribuido en el apartado 1 del artículo 2.

Procedimiento de notificación para las modificaciones de importancia menor

Artículo 4

1. Al objeto de obtener una modificación del tipo I, el titular de la autorización de comercialización remitirá a la Agencia una solicitud, acompañada de la documentación pertinente que se cumplen los requisitos que figuran en el Anexo I del presente Reglamento para proceder a la solicitud de modificación y de toda la documentación como consecuencia de la solicitud.

2. Cada solicitud con arreglo al apartado 1 se referirá exclusivamente a una sola modificación de la autorización de comercialización. Cuando sea preciso introducir diversas modificaciones en una sola autorización de comercialización, se presentarán sendas solicitudes con arreglo a lo dispuesto en el apartado 1 en lo que se refiere a cada modificación pretendida, debiendo hacerse referencia en cada una de tales solicitudes a todas las demás.

3. Sin perjuicio de lo dispuesto en el apartado 2, cuando una modificación de la autorización de comercialización entrañe otras modificaciones, bastará con presentar una sola solicitud para comprender todas las modificaciones consecutivas. Dicha solicitud única describirá la relación existente entre la modificación principal y las modificaciones consecutivas.

4. Para que sean válidas, las solicitudes con arreglo al apartado 1 se ajustarán a lo dispuesto en el presente artículo e irán acompañadas de las tasas pertinentes previstas en la reglamentación comunitaria aplicable.

Artículo 5

1. Si, en un plazo de 30 días desde la recepción de una solicitud válida con arreglo al artículo 4, la Agencia no envía en titular de la autorización de comercialización la notificación a que se refiere el apartado 4 del presente artículo, la modificación solicitada se reputará aceptada.

2. La Agencia informará a la Comisión en el plazo mencionado en el apartado anterior de la modificación a introducir en los términos de la autorización de comercialización. La Comisión modificará, si procede, la decisión adoptada de conformidad con los artículos 10 o 32 del Reglamento (CEE) nº 2309/93, y dicha decisión modificada surtirá efectos con carácter retroactivo desde el día siguiente al del término del plazo mencionado en el apartado 1.

3. Cuando así proceda, se actualizará el Registro comunitario de medicamentos previsto en los artículos 12 y 34 del Reglamento (CEE) nº 2309/93.

4. Cuando la Agencia estime que no puede aceptar la solicitud de modificación, deberá notificar tal extremo al titular de la autorización de comercialización dentro del plazo previsto en el apartado 1, exponiendo la motivación objetiva en la que se fundamenta su dictamen :

a) en un plazo de 30 días desde la recepción de la notificación citada, el titular de la autorización de comercialización podrá modificar su solicitud a fin de tener debidamente en cuenta los motivos alegados en la notificación, en cuyo caso lo dispuesto en los apartados 1, 2 y 3 del presente artículo se aplicará a la solicitud modificada ;

b) si el titular de la autorización de comercialización no modifica su solicitud con arreglo a la letra a), la solicitud se reputará denegada.

Procedimiento de aprobación para las modificaciones de importancia mayor

Artículo 6

1. Al objeto de obtener una modificación del tipo II, el titular de la autorización de comercialización remitirá a la Agencia una solicitud, acompañada de los datos y de la documentación pertinente a que se refiere el apartado 1 del artículo 2 del presente Reglamento.

La solicitud deberá acompañarse igualmente de lo siguiente :

— los datos que respalden la modificación solicitada ;

— todos los documentos que resultan modificados por la solicitud ;

— un apéndice o una actualización de los informes periciales disponibles para tener en cuenta la modificación solicitada.

2. Cada solicitud con arreglo al apartado 1 se referirá exclusivamente a una sola modificación de la autorización de comercialización. Cuando sea preciso introducir diversas modificaciones en una sola autorización de comercialización, se presentarán sendas solicitudes con arreglo a lo dispuesto en el apartado 1 en lo que se refiere a cada, modificación prentendida, debiendo hacerse referencia en cada una de tales solicitudes a todas las demás.

3. Sin perjuicio de lo dispuesto en el apartado 2, cuando una modificación de la autorización de comercialización entrañe otras modificaciones, bastará con presentar una sola solicitud para comprender todas las modificaciones consecutivas. Dicha solicitud única describirá la relación existente entre la modificación principal y las modificaciones consecutivas.

4. Para que sean válidas, las solicitudes con arreglo al apartado 1 se ajustarán a lo dispuesto en el presente artículo e irán acompañadas de las tasas pertinentes previstas en la reglamentación comunitaria aplicable.

Artículo 7

1. El comité competente de la Agencia emitirá su dictamen en un plazo de 60 días desde la recepción de una solicitud válida con arreglo al artículo 6.

2. En el transcurso de dicho plazo, el comité competente sólo podrá enviar al titular de la autorización de comercialización una única solicitud de información

adicional a la ya facilitada con arreglo al artículo 6, en cuyo caso se concederá un plazo suplementario de 60 días. Dicho plazo podrá ser prorrogado por el comité competente para la duración que éste fije, a iniciativa propia o a petición del titular de la autorización de comercialización.

Artículo 8

1. Cuando el comité competente emita un dictamen favorable, la Agencia informará sin demora de tal extremo al titular de la autorización de comercialización y a la Comisión, y enviará a la Comisión las modificaciones a introducir en los términos de la autorización de comercialización, acompañada de la documentación a que se refiere el apartado 3 del artículo 9 o el apartado 3 del artículo 31 del Reglamento (CEE) nº 2309/93.

2. Cuando el comité competente emita un dictamen desfavorable, se aplicará el procedimiento de recurso previsto en los apartados 1 y 2 del artículo 9 o en los apartados 1 y 2 del artículo 31 del Reglamento (CEE) nº 2309/93.

3. La decisión por la que se modifiquen los términos de la autorización de comercialización se adoptará de conformidad con el procedimiento previsto en los artículos 10 o 32 del Reglamento (CEE) nº 2309/93.

4. Cuando así proceda se actualizará el Registro comunitario de medicamentos previsto en los artículos 12 y 34 del Reglamento (CEE) nº 2309/93.

Artículo 9

El presente Reglamento entrará en vigor el tercer día siguiente al de su publicación en el *Diario Oficial de las Comunidades Europeas.*

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

Hecho en Bruselas, el 10 de marzo de 1995.

Por la Comisión

Martin BANGEMANN

Miembro de la Comisión

ANEXO I

MODIFICACIONES DE IMPORTANCIA MENOR (TIPO I) A UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CON ARREGLO AL ARTÍCULO 3.1

Declaraciones preliminares

A. Excepcionalmente, en el caso de los medicamentos pertenecientes al ámbito de aplicación de las Directivas 89/342/CEE [1], 89/381/CEE [2] o 90/677/CEE [3] del Consejo, o incluidos en la parte A del Anexo del Reglamento (CEE) nº 2309/93, el procedimiento dispuesto en los artículos 6 a 7 del presente Reglamento se aplicará a las modificaciones de importancia menor 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 24, 25 y 30 citadas a continuación.

B. Cuando una modificación entrañe la actualización consecuente de la información sobre el producto (resumen de las propiedades, etiquetado, prospecto), ésta se considerará parte de la modificación y el período de tiempo necesario para llevar a cabo tal actualización se pactará con la Agencia en el momento de la aprobación de la modificación.

1. *Modificación del contenido de la autorización de fabricación*

   Requisito : remitir a la Agencia la nueva autorización de fabricación aprobada por la autoridad competente supervisora.

2. *Modificación de la denominación del medicamento (ya sea denominación arbitraria o común)*

   Requisito : evitar la confusión con la denominación de otros medicamentos ya existentes o con la DCI. Cuando se trate de modificar una denominación común, el cambio debe realizarse siempre escogiendo una denominación registrada en la farmacopea o la DCI.

3. *Modificación de la denominación o domicilio del titular de la autorización de comercialización*

   [véase el artículo 4 *bis* de la Directiva 65/65/CEE del Consejo [4] o el artículo 5 *bis* de la Directiva 81/851/CEE del Consejo [5]]

   Requisito : el titular de la autorización de comercialización debe seguir siendo la misma persona.

4. *Sustitución de un excipiente por otro excipiente comparable (salvo coadyuvantes para vacunas y excipientes de origen biológica)*

   Requisito : las propiedades funcionales deben seguir siendo las mismas y no debe haber cambios en las características de disolución en el caso de las formas farmacéuticas sólidas.

5. *Supresión de un colorante o sustitución de un colorante por otro*

6. *Adición, supresión o sustitución de un aromatizante*

   Requisito : el aromatizante propuesto debe ser conforme a la Directiva 88/388/CEE del Consejo [6].

7. *Modificación del peso del recubrimiento de las grageas o de la cubierta de las cápsulas*

   Requisito : no debe haber cambios en las características de disolución.

8. *Modificación de la composición cualitativa del material de acondicionamiento primario*

   Requisitos : el material de acondicionamiento propuesto debe poseer, como mínimo, unas propiedades equivalentes a las del material aprobado ; el cambio no debe afectar a los productos estériles.

9. *Supresión de una indicación*

   Requisito : la seguridad permanente al utilizar el medicamento no debe haber sido puesta en tela de juicio por los datos de farmacovigilancia, seguridad preclínica o control de calidad. Aportar justificación.

10. *Supresión de una vía de administración*

    Requisito : la seguridad permanente al utilizar el medicamento no debe haber sido puesta en tela de juicio por los datos de farmacovigilancia, seguridad preclínica o control de calidad. Aportar justificación.

---

[1] DO nº L 142 de 25. 5. 1989, p. 14.
[2] DO nº L 181 de 28. 6. 1989, p. 44.
[3] DO nº L 373 de 31. 12. 1990, p. 26.
[4] DO nº 22 de 9. 2. 1965, p. 369/65.
[5] DO nº L 317 de 6. 11. 1981, p. 7.
[6] DO nº L 184 de 15. 7. 1988, p. 61.

11. *Modificación del fabricante del principio activo*

Requisito : las especificaciones, la vía de síntesis y los métodos de control de calidad deben ser los mismos que los ya aprobados, o bien ha de presentarse un certificado de la farmacopea europea de aptitud para dicho principio activo.

12. *Modificación de importancia menor en el proceso de fabricación del principio activo*

Requisito : que no afecte de forma adversa a las especificaciones ; que no produzca cambio alguno en las propiedades físicas ni genere nuevas impurezas o cambios en el nivel de impurezas que hagan necesaria la realización de otros estudios de seguridad.

13. *Tamaño del lote del principio activo*

Requisito : los datos de los lotes deben demostrar que el cambio no afecta a la homogeneidad de la producción o a las propiedades físicas.

14. *Modificación de las especificaciones del principio activo*

Requisito : las especificaciones deben hacerse más rigurosas, o bien han de añadirse nuevas pruebas y límites.

15. *Modificación de importancia menor en la fabricación del medicamento*

Requisito : que no afecte de forma adversa a las especificaciones del medicamento ; el nuevo proceso debe dar lugar a un producto idéntico desde el punto de vista de la calidad, la seguridad y la eficacia.

16. *Modificación del tamaño de lote del producto acabado*

Requisito : el cambio no ha de afectar a la homogeneidad de la producción.

17. *Modificación de la especificación del medicamento*

Requisito : las especificaciones deben hacerse más rigurosas, o bien han de añadirse nuevas pruebas y límites.

18. *Síntesis o recuperación de excipientes no registrados en una farmacopea pero descritos en el expediente inicial*

Requisito : que no afecte de forma adversa a las especificaciones ; que no genere nuevas impurezas o cambios en el nivel de impurezas que hagan necesaria la realización de otros estudios de seguridad ; que no produzca cambios en las propiedades fisicoquímicas.

19. *Modificación de la especificación de los excipientes en el medicamento (salvo coadyuvantes para vacunas)*

Requisito : las especificaciones deben hacerse más rigurosas, o bien han de añadirse nuevas pruebas y límites.

20. *Extensión del período de validez en las condiciones previstas en el momento de la autorización*

Requisito : haber realizado estudios de estabilidad con el protocolo aprobado en el momento de la expedición de la autorización de comercialización ; los estudios deben demostrar que siguen cumpliéndose las especificaciones pactadas para el término del período de validez, y que tal período no sobrepasa los cinco años.

21. *Modificación del período de validez una vez abierto el producto por primera vez*

Requisito : los estudios deben demostrar que siguen cumpliéndose las especificaciones pactadas para el término del período de validez.

22. *Modificación del período de validez tras la reconstitución del producto*

Requisito : los estudios deben demostrar que el medicamento reconstituido sigue cumpliendo las especificaciones pactadas para el término del período de validez.

23. *Modificación de las condiciones de almacenamiento*

Requisito : haber realizado estudios de estabilidad con el protocolo aprobado en el momento de la expedición de la autorización de comercialización ; los estudios deben demostrar que siguen cumpliéndose las especificaciones pactadas para el término del período de validez.

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

Hecho en Bruselas, el 10 de marzo de 1995.

Por la Comisión
Martin BANGEMANN
Miembro de la Comisión

ANEXO II

Cambios a las autorizaciones de comercialización que, con arreglo al artículo 2, requieren la presentación de una nueva solicitud

Determinados cambios introducidos en una autorización de comercialización producen una alteración radical de los términos de tal autorización, por lo que no pueden entenderse como una modificación en el sentido atribuido en el apartado 4 del artículo 15 o en el apartado 4 del artículo 37 del Reglamento (CEE) nº 2309/93. Tales cambios, que se relacionan a continuación, hacen necesaria la presentación de una nueva solicitud de autorización de comercialización. El presente Anexo ha de entenderse sin perjuicio de lo dispuesto en el artículo 4 de la Directiva 65/65/CEE y en el artículo 5 de la Directiva 81/851/CEE. En el momento de examinar la nueva solicitud de autorización de comercialización, la Agencia verificará también si procede, de conformidad con la legislación comunitaria, retirar la antigua autorización de comercialización.

Cambios que exigen la presentación de una nueva solicitud

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

   i) adición de uno o más principios activos, incluso componentes antigénicos para vacunas;

   ii) supresión de uno o más principios activos, incluso componentes antigénicos para vacunas;

   iii) cambios cuantitativos en el principio o principios activos;

   iv) sustitución del principio o principios activos por una sal, éster, complejo o derivado diferente (con la misma fracción terapéutica);

   v) sustitución de un isómero por un isómero diferente o una mezcla diferente de isómeros, o bien de una mezcla por un isómero aislado (por ejemplo, un racémico por un enantiómero aislado);

   vi) sustitución de una sustancia biológica o producto de la biotecnología por otro de estructura molecular distinta; modificación del vector empleado para producir el material fuente/antígeno, incluso un banco de células maestras de una fuente diferente;

   vii) un nuevo ligando o mecanismo de acoplamiento para radiofármacos.

2. *Cambios introducidos en las indicaciones terapéuticas* (1)

   i) adición de una indicación en un área terapéutica diferente, ya sea tratamiento, diagnóstico o prevención;

   ii) cambio de una indicación en un área terapéutica diferente, ya sea tratamiento, diagnóstico o prevención.

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

   i) cambio de la biodisponibilidad;

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

   iii) adición de una nueva dosis;

   iv) cambio o adición de una nueva forma farmacéutica;

   v) adición de una nueva vía de administración.

4. *Otros cambios en los medicamentos veterinarios administrados a los animales destinados a la producción de alimentos*

   i) adición o cambio de la especie diana;

   ii) reducción del período de espera.

---

(1) Se define área terapéutica como el tercer grado del código ATC/ATC Vet *(Anatomical Therapeutic Chemical)*.
(2) En el caso de la administración por vía parenteral, es preciso distinguir entre las vías intraarterial, intravenosa, intramuscular, subcutánea y otras. En caso de administración a aves de corral, las vías respiratoria, oral y ocular (nebulización) empleadas para las vacunas se consideran vías de administración equivalentes.