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

LA COMISIÓN DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS,

Visto el Tratado constitutivo de la Comunidad Europea,

Vista la Directiva 75/319/CEE del Consejo, de 20 de mayo de 1975, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas [1], cuya última modificación la constituye la Directiva 93/39/CEE [2], y, en particular, su artículo 15,

Vista la Directiva 81/851/CEE del Consejo, de 28 de septiembre de 1981, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre medicamentos veterinarios [3], cuya última modificación la constituye la Directiva 93/40/CEE [4], y, en particular, su artículo 23,

Considerando que conviene adoptar las disposiciones adecuadas para examinar las modificaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que se hayan acogido a los procedimientos de reconocimiento mutuo previstos en los artículos 7 y 7 *bis* de la Directiva 65/65/CEE del Consejo, de 26 de enero de 1965, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas [5], cuya última modificación la constituye la Directiva 93/39/CEE, en el apartado 4 del artículo 9 de la Directiva 75/319/CEE o en los artículos 8, 8 *bis* y 17 (apartado 4) de la Directiva 81/851/CEE, y los medicamentos a los que se apliquen los procedimientos previstos en los artículos 13 y 14 de la Directiva 75/319/CEE y en los artículos 21 y 22 de la Directiva 81/851/CEE;

Considerando que conviene que tales disposiciones sean igualmente aplicables al examen de 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 del Consejo, de 22 de diciembre de 1986, por la que se aproximan las medidas nacionales relativas a la comercialización de medicamentos de alta tecnología, en particular los obtenidos por biotecnología [6];

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 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 7 y 7 *bis* de la Directiva 65/65/CEE, en el apartado 4 del artículo 9 de la Directiva 75/319/CEE o en los artículos 8, 8 *bis* y 17 (apartado 4) de la Directiva 81/851/CEE, y los medicamentos a los que se apliquen los procedimientos previstos en los artículos 13 y 14 de la Directiva 75/319/CEE y en los artículos 21 y 22 de la Directiva 81/851/CEE.

2. El presente Reglamento no obsta para que el titular de una autorización de comercialización adopte, con carácter provisional, las pertinentes restricciones de seguridad urgentes en caso de riesgo para la salud pública y la sanidad animal. En el caso de que las autoridades competentes no formulen objeción alguna con carácter inmediato, tales restricciones se comunicarán, en un plazo de 24 horas desde su adopción, a la autoridad nacional competente del Estado o Estados miembros en que esté autorizado el medicamento, con vistas a la aplicación de lo dispuesto en el presente Reglamento.

Artículo 2

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

1) Modificación de los términos de una autorización de comercialización:

— en el caso de los medicamentos de uso humano, toda modificación del contenido de los documentos a que se refieren los artículos 4 y 4 *bis* de la Directiva 65/65/CEE, el Anexo de la Directiva 75/318/CEE y el artículo 2 de la Directiva 75/319/

[1] DO nº L 147 de 9. 6. 1975, p. 13.
[2] DO nº L 214 de 24. 8. 1993, p. 22.
[3] DO nº L 317 de 6. 11. 1981, p. 1.
[4] DO nº L 214 de 24. 8. 1993, p. 31.
[5] DO nº 22 de 9. 2. 1965, p. 369/65.
[6] DO nº L 15 de 17. 1. 1987, p. 38.

CEE, tal y como existían en el momento en que se decidió conceder la autorización de comercialización o después de la aprobación de cualquier otra modificación anterior;

— en el caso de los medicamentos veterinarios, toda modificación del contenido de los documentos a que se refieren los artículos 5,5 *bis* y 7 de la Directiva 85/851/CEE, tal y como existían en el momento en que se decidió conceder la autorización de comercialización 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) Estado miembro de referencia: el Estado miembro que, para un medicamento dado, haya originado el informe de evaluación sobre el que se basaron los procedimientos comunitarios previstos en el artículo 1 del presente Reglamento 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.

3) 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 utilización 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.

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. a) Al objeto de obtener una modificación del tipo I, se remitirá simultáneamente una solicitud idéntica a las autoridades nacionales competente de los distintos Estados miembros en que esté autorizado el medicamento; dicha solicitud irá acompañada de la documentación pertinente que demuestre 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 modificada como consecuencia de la solicitud.

b) La documentación citada incluirá la relación de Estados miembros efectados por la solicitud de modificación, e indicará asimismo el Estado miembro de referencia para el medicamento de que se trate.

2. Los Estados miembros afectados notificarán sin demora la recepción de la solicitud al Estado miembro de referencia. El Estado miembro de referencia comunicará a los Estados miembros afectados y al titular de la autorización de comercialización la fecha en que comience el procedimiento.

3. 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 toda las demás.

4. Sin perjuicio de lo dispuesto en el apartado 3, 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.

5. 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 normativa nacional aplicable.

Artículo 5

1. Si, en un plazo de 30 días desde la fecha del comienzo del procedimiento, la autoridad nacional competente del Estado miembro de referencia no envía al titular de la autorización de comercialización que haya presentado la solicitud la notificación a que se refiere el apartado 2 del presente artículo, la modificación solicitada se reputará aceptada por todos los Estados miembros que hayan recibido la solicitud.

2. Cuando una de las autoridades nacionales competentes afectadas no pueda aceptar la solicitud de modificación, deberá motivar su no aceptación al Estado miembro de referencia en un plazo de 20 días desde la fecha del comienzo del procedimiento. El Estado miembro de referencia enviará, antes de que venza el plazo previsto en el apartado 1, una notificación motivada al titular de la autorización de comercialización que haya presentado la solicitud de que se trata:

a) en un plazo de 30 días desde la recepción de la notificación citada, el titular de la autorización de comercialización podrá modificar una sola vez su solicitud a fin

de tener debidamente en cuenta los motivos alegados en la notificación, en cuyo caso lo dispuesto en el presente artículo se aplicará a la solicitud modificada, y todas las solicitudes contempladas en el artículo 4 se reputarán modificadas en el mismo sentido;

b) si el titular de la autorización de comercialización no modifica su solicitud con arreglo a la letra a), todas las solicitudes se reputarán denegadas. La autoridad nacional competente del Estado miembro de referencia notificará sin demora tal denegación al titular de la autorización de comercialización y a las demás autoridades nacionales competentes afectadas.

3. En un plazo de 10 días desde el término del procedimiento mencionado en el apartado 2 el presente artículo, y en los casos en que difieran las posiciones de las autoridades nacionales competentes de los Estados miembros afectados de modo que hayan dado lugar a la denegación, el titular de la autorización de comercialización podrá dirigirse a la Agencia solicitando la aplicación del último apartado del artículo 15 de la Directiva 75/319/CEE o del último apartado del artículo 23 de la Directiva 81/851/CEE.

Procedimiento de aprobación para las modificaciones de importancia mayor

Artículo 6

1. a) Al objeto de obtener una modificación del tipo II, se remitirá simultáneamente una solicitud idéntica a las autoridades nacionales competentes de los distintos Estados miembros en que esté autorizado el medicamento, acompañada de los datos y de la documentación pertinente a que se refiere el punto 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 resulten modificados por la solicitud;

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

b) La documentación citada incluirá la relación de Estados miembros afectados por la solicitud de modificación, e indicará asimismo el Estado miembro de referencia para el medicamento de que se trate.

2. Los Estados miembros afectados notificarán sin demora la recepción de la solicitud al Estado miembro de referencia. El Estado miembro de referencia comunicará a los Estados miembros afectados y al titular de la autorización de comercialización la fecha en que comience el procedimiento.

3. 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.

4. Sin perjuicio de lo dispuesto en el apartado 3, 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.

5. Para que sean válidas, las solicitudes con arreglo al apartado 1 se ajustarán a lo dispuesto en el presente artículo e irán acompañaas de las tasas pertinentes previstas en la normativa nacional aplicable.

Artículo 7

1. En un plazo de 60 días desde la fecha del comienzo del procedimiento, la autoridad nacional competente del Estado miembro de referencia elaborará un informe de evaluación y un proyecto de decisión y remitirá ambos a las demás autoridades nacionales competentes afectadas.

2. En el transcurso de dicho plazo, la autoridad competente del Estado miembro de referencia 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 el Estado miembro de referencia podrá prorrogar dicho plazo por un período de 60 días, a iniciativa propia o a petición del titular de la autorización de comercialización.

3. En un plazo de 30 días desde la recepción del proyecto de decisión y del informe de evalución, las demás autoridades nacionales competentes afectadas deberán aceptar dicho proyecto de decisión e informar de dicho extremo a la autoridad nacional competente del Estado miembro de referencia.

4. Cada una de las autoridades nacionales competentes afectadas por la solicitud de modificación adoptará una decisión de conformidad con el proyecto de decisión previsto en el apartado anterior. Las decisiones nacionales surtirán efecto el día convenido previamente entre la autoridad nacional competente del Estado miembro de referencia y el titular de la autorización de comercialización.

5. Para los casos en que, en el plazo previsto en el apartado 3, no sea posible el reconocimiento mutuo por una o más autoridades nacionales competentes del proyecto de decisión emanado de la autoridad nacional competente del Estado miembro de referencia, se estará a lo dispuesto en el último apartado del artículo 15 de la Directiva 75/319/CEE o en último apartado del artículo 23 de la Directiva 81/851/CEE.

Artículo 8

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 que se consideren incluidos en la lista A de la Directiva 87/22/CEE, el procedimiento dispuesto en los artículos 6 y 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 o publicidad incluida en el producto), ésta se considerará parte de la modificación y el período de tiempo necesario para llevar a cabo tal actualización se pactará con la autoridad competente en el momento de la aprobación de la modificación.

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

   Requisito : remitir a la autoridad competente 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 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 o el artículo 5 *bis* de la Directiva 81/851/CEE)

   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)*

   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 [4].

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 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.

24. *Modificación del procedimiento aplicado a la comprobación del principio activo*

Requisito : los resultados de la validación del método deben demostrar que el nuevo procedimiento de comprobación es, como mínimo, equivalente al procedimiento anterior.

25. *Modificación del procedimiento aplicado a la comprobación del medicamento*

Requisito : que no afecte de forma adversa a las especificaciones del medicamento ; los resultados de la validación del método deben demostrar que el nuevo procedimiento de comprobación es, como mínimo, equivalente al procedimiento anterior.

26. *Modificación destinada a cumplir los requisitos de los suplementos de las farmacopeas* (1)

Requisito : la modificación debe dirigirse exclusivamente a cumplir las nuevas disposiciones de un suplemento.

27. *Modificación del procedimiento aplicado a la comprobación de los excipientes no registrados en las farmacopeas*

Requisito : los resultados de la validación del método deben demostrar que el nuevo procedimiento de comprobación es, como mínimo, equivalente al procedimiento anterior.

28. *Modificación del procedimiento aplicado a la comprobación del acondicionamiento primario*

Requisito : los resultados de la validación del método deben demostrar que el nuevo procedimiento de comprobación es, como mínimo, equivalente al procedimiento anterior.

29. *Modificación del procedimiento aplicado a la comprobación del instrumento de administración*

Requisito : los resultados de la validación del método deben demostrar que el nuevo procedimiento de comprobación es, como mínimo, equivalente al procedimiento anterior.

30. *Modificación del tamaño del envase de los medicamentos veterinarios*

Requisito : que no afecte a las especificaciones del medicamento, que el nuevo tamaño sea coherente con la posología y la duración del tratamiento aprobados en el resumen de características del producto y que la modificación no afecte a los preparados para vía parenteral.

31. *Modificación de la forma del acondicionamiento*

Requisito : que no produzca cambio alguno en la calidad ni estabilidad del producto en el acondicionamiento, ni cambios en las interacciones entre el acondicionamiento y el producto.

32. *Modificación de las marcas de impresión, relieve u otras (salvo incisiones) de los comprimidos o de las marcas gráficas de las cápsulas*

Requisito : que la nueva marca no se preste a confusión alguna con otros comprimidos o cápsulas.

33. *Modificación de las dimensiones de los comprimidos, cápsulas, supositorios u óvulos vaginales sin cambiar su composición cuantitativa ni masa media*

Requisito : que no produzca cambio alguno en las características de disolución.

---

(1) Si la referencia en el expediente es la edición vigente de la farmacopea, no se requiere notificación alguna, siempre que la modificación se realice dentro de los seis meses siguientes a la adopción de la monografía.

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 artículo 15 de la Directiva 75/319/CEE o en el sentido del artículo 23 de la Directiva 81/851/CEE. 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. Al evaluar la solicitud de una nueva autorización de comercialización, la Agencia revisará también la conveniencia de retirar el medicamento anterior, de conformidad con la legislación comunitaria.

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. *Cambios en los medicamentos veterinarios*

   i) adición o cambio de la especie diana;

   ii) reducción del período de supresión de los medicamentos veterinarios suministrados a los animales destinados a la producción de alimentos.

---

[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.