

II

(Comunicaciones)

COMUNICACIONES QUE PROCEDAN DE LAS INSTITUCIONES, ÓRGANOS Y ORGANISMOS DE LA UNIÓN EUROPEA

COMISIÓN EUROPEA

Comunicación de la Comisión — Directriz sobre los detalles de las diversas categorías de modificaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización de medicamentos para uso humano y medicamentos veterinarios

(2010/C 17/01)

1. INTRODUCCIÓN

El Reglamento (CE) n° 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 ⁽¹⁾, en lo sucesivo denominado «el Reglamento sobre modificaciones», se publicó en el Diario Oficial el 12 de diciembre de 2008. El Reglamento sobre modificaciones pretende establecer un marco jurídico más simple, claro y flexible para el tratamiento de las modificaciones de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos y, al mismo tiempo, garantizar un alto nivel de protección de la salud pública y animal.

El Reglamento sobre modificaciones establece normas generales relativas a los tipos y clasificación de las modificaciones en sus artículos 2 y 3, y en su anexo II. Además, en el artículo 4, apartado 1, letra a), se encomienda a la Comisión la tarea de elaborar directrices sobre los detalles de las diversas categorías de modificaciones.

Por consiguiente, la presente directriz ofrece los detalles de la clasificación de las modificaciones en las siguientes 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, y establece otros detalles, en su caso, sobre los datos científicos que deben presentarse para modificaciones concretas y la forma en que deben documentarse dichos datos. Cabe señalar que la documentación general que debe acompañar todas las solicitudes de modificaciones de los términos de una autorización de comercialización se establece en el anexo IV del Reglamento sobre modificaciones y en la directriz de la Comisión sobre la aplicación de los procedimientos establecidos en los capítulos II, III y IV del Reglamento (CE) n° 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.

Las definiciones de interés para la presente directriz se recogen en las Directivas 2001/82/CE y 2001/83/CE, el Reglamento (CE) n° 726/2004, así como en el Reglamento sobre modificaciones. Además, a efectos de la presente directriz, por «procedimiento de prueba» se entenderá «procedimiento analítico» y por «límites» se entenderá «criterios de aceptación». Por «parámetro de especificación» se entenderá el atributo cualitativo para el que se establecen un procedimiento de prueba y límites, por ejemplo, dosificación, identidad, contenido de agua. Por consiguiente, la adición o supresión de un parámetro de especificación incluye los métodos de prueba y límites correspondientes.

Cuando deba hacerse referencia a modificaciones concretas en la presente directriz, la modificación de que se trate deberá citarse con la siguiente estructura: X.N.x.n

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

La presente directriz se actualizará periódicamente teniendo en cuenta las recomendaciones emitidas de conformidad con el artículo 5 del Reglamento, así como los progresos científicos y técnicos.

(¹) DO L 334 de 12.12.2008, p. 7.

2. ORIENTACIONES PARA LA CLASIFICACIÓN DE MODIFICACIONES DE IMPORTANCIA MENOR DE TIPO IA, MODIFICACIONES DE IMPORTANCIA MENOR DE TIPO IB Y MODIFICACIONES DE IMPORTANCIA MAYOR DE TIPO II

El anexo de la presente directriz está integrado por cuatro capítulos en los que se clasifican las modificaciones relativas a: A) Cambios administrativos, B) Cambios cualitativos, C) Cambios de seguridad, eficacia y farmacovigilancia y D) Cambios específicos de los archivos principales de plasma y de antígenos de vacuna.

Cada capítulo del 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 del Reglamento sobre modificaciones y las clasificaciones que figuran en el anexo II de dicho Reglamento. Asimismo se indica qué modificaciones de importancia menor de tipo IA requieren la notificación inmediata contemplada en el artículo 8, apartado 1, del Reglamento sobre modificaciones,
- una lista de ejemplos que deben considerarse modificaciones de importancia menor de tipo IB, quedando entendido que esta categoría se aplica por defecto como se establece en el artículo 3 del Reglamento sobre modificaciones y que, por consiguiente, el anexo de la presente directriz no pretende establecer una lista exhaustiva de esta categoría de modificaciones.

El anexo no aborda la clasificación de las extensiones, pues estas se enumeran de forma exhaustiva en el anexo I del Reglamento sobre modificaciones. Todos los cambios indicados en el anexo I del Reglamento sobre modificaciones deben considerarse extensiones de las autorizaciones de comercializaciones, y cualquier otro cambio no puede clasificarse como tal.

Cuando no se cumplan una o varias de las condiciones contempladas en el anexo de la presente directriz para una modificación de importancia menor de tipo IA, el cambio de que se trate podrá presentarse como una modificación de tipo IB a menos que dicho cambio se clasifique específicamente como una modificación de importancia mayor de tipo II.

Los datos concretos para respaldar las modificaciones de tipo IB y tipo II dependerán del carácter específico del cambio. En algunos casos se hace referencia a directrices científicas concretas.

Asimismo, si una modificación da lugar a una revisión del resumen de las características del producto, del etiquetado o del prospecto (denominados conjuntamente en la presente directriz «la

información sobre el producto»), dicho cambio se considera parte de la modificación. En tales casos deberá presentarse la información sobre el producto actualizada como parte de la solicitud. Se deberán facilitar maquetas o muestras contempladas en las «Normas sobre medicamentos de la Comunidad Europea», volumen 2A, Procedimientos para las autorizaciones de comercialización, Capítulo 7: Información general de la nota explicativa para los solicitantes (en lo sucesivo, Capítulo 7 de la nota explicativa para los solicitantes) o negociadas con el Estado miembro de que se trate o la Agencia caso por caso.

No es necesario notificar a las autoridades competentes una monografía actualizada de la Farmacopea Europea o de la farmacopea nacional de un Estado miembro si se garantiza el cumplimiento de la monografía actualizada en un plazo de seis meses a partir de su publicación y se menciona la «edición vigente» en el expediente de un medicamento autorizado.

Cualquier cambio del 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.

En relación con el anexo I, parte III, punto 1, de la Directiva 2001/83/CE, los cambios a los archivos principales de plasma (en lo sucesivo, «los APP») y los archivos principales de antígenos de vacuna (APAV) siguen los procedimientos de evaluación de modificaciones establecidos en el Reglamento sobre modificaciones. Por ello, en el capítulo D de la presente directriz 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 B. V de la presente directriz. En caso de 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 deberá tratarse de conformidad con dicho anexo.

Las referencias que figuran en la presente directriz a cambios del expediente de la autorización de comercialización significan adición, sustitución o supresión, a menos que se indique expresamente otra cosa. Si las enmiendas del expediente solo se refieren a cambios de redacción, dichos cambios no deberán presentarse, por regla general, como una modificación por separado, sino que pueden incluirse en una modificación relativa a esa parte del expediente. En tales casos deberá presentarse una declaración en la que se 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.

ANEXO

<i>Tema/ámbito de los cambios</i>	<i>Modificación</i>	<i>Página</i>
A. CAMBIOS ADMINISTRATIVOS	1-7	4
B. CAMBIOS CUALITATIVOS		5
I. Sustancia activa		5
a) Fabricación	1-5	5
b) Control de la sustancia activa	1-2	9
c) Sistema de cierre del envase	1-3	11
d) Estabilidad	1	13
e) Espacio de diseño	1-3	13
II. Producto terminado		14
a) Descripción y composición	1-6	14
b) Fabricación	1-5	18
c) Control de los excipientes	1-4	23
d) Control del producto terminado	1-3	25
e) Sistema de cierre del envase	1-7	26
f) Estabilidad	1	30
g) Espacio de diseño	1-3	31
III. CFE/EET/monografías	1-2	32
IV. Productos sanitarios	1-3	34
V. Cambios de la autorización de comercialización resultantes de otros procedimientos reglamentarios		35
a) APP/APAV	1-2	35
b) Consulta	1	36
c) Protocolo de gestión de cambios	1	37
C. CAMBIOS DE SEGURIDAD, EFICACIA Y FARMACOVIGILANCIA		37
I. Medicamentos para uso humano y medicamentos veterinarios	1-9	37
II. Medicamentos veterinarios — Cambios específicos	1-6	40
D. APP/APAV	1-23	41

A. CAMBIOS ADMINISTRATIVOS

A.1. Cambio del nombre o dirección del titular de la autorización de comercialización	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
	1	1, 2	IA _{IN}
Condiciones			
1. El titular de la autorización de comercialización debe seguir siendo la misma persona jurídica.			
Documentación			
1. Un documento formal del órgano oficial competente (por ejemplo, la Cámara de Comercio), en el que se mencione el nuevo nombre o nueva dirección.			
2. Información revisada sobre el producto.			
A.2. Cambio de la denominación (arbitraria) del medicamento	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) para productos autorizados con arreglo al procedimiento centralizado	1	1, 2	IA _{IN}
b) para productos autorizados con arreglo al procedimiento nacional		2	IB
Condiciones			
1. La EMEA debe haber finalizado la verificación de la admisibilidad de la nueva denominación y esta debe ser positiva.			
Documentación			
1. Copia de la carta de aceptación de la nueva denominación (arbitraria) de la EMEA.			
2. Información revisada sobre el producto.			
A.3. Cambio de denominación de la sustancia activa	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
	1, 2	1, 2	IA _{IN}
Condiciones			
1. La sustancia activa deberá seguir siendo la misma.			
2. En el caso de medicamentos veterinarios para especies que produzcan alimentos, la nueva denominación deberá haberse publicado en el Reglamento (CE) n° 470/2009 antes de la aplicación de este cambio.			
Documentación			
1. Prueba de aceptación por la OMS o copia de la lista de la DCI. En el caso de los medicamentos a base de plantas, una declaración en la que se indique que el nombre es conforme a la nota explicativa sobre la calidad de los medicamentos a base de plantas, y con las Directrices sobre la declaración de sustancias y preparados a base de plantas de medicamentos (tradicionales) a base de plantas.			
2. Información revisada sobre el producto.			
A.4. Cambio del nombre o dirección de un fabricante (incluyendo, en su caso, los centros de control de calidad) o del proveedor de la sustancia activa, el material de partida, el reactivo o agente intermedio utilizados en la fabricación de la sustancia activa (cuando se indiquen en el expediente del producto), cuando en el expediente aprobado no figure un certificado de conformidad con la Farmacopea Europea	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
	1	1, 2, 3	IA
Condiciones			
1. El sitio de fabricación y todas las operaciones de fabricación deberán seguir siendo los mismos.			
Documentación			
1. Un documento formal del órgano oficial competente (por ejemplo, la Cámara de Comercio), en el que se mencione el nuevo nombre o nueva dirección.			
2. Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE o en el formulario para medicamentos veterinarios del volumen 6B de la nota explicativa para los solicitantes, según convenga).			
3. En caso de cambio del nombre del titular del archivo principal de la sustancia activa, «carta de acceso» actualizada.			
A.5. Cambio del nombre o dirección del fabricante del producto terminado, incluyendo los centros de control de calidad	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Fabricante responsable de la liberación de lotes	1	1, 2	IA _{IN}

b) Todos los demás	1	1, 2	IA
Condiciones			
1. El sitio de fabricación y todas las operaciones de fabricación deberán seguir siendo los mismos.			
Documentación			
1. Copia de la autorización de fabricación modificada, si se dispone de ella, o bien un documento formal del órgano oficial competente (por ejemplo, la Cámara de Comercio o en su caso una autoridad nacional de reglamentación) en el que se mencione el nuevo nombre o la nueva dirección.			
2. De ser aplicable, modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE o en el formulario del volumen 6B para medicamentos veterinarios de la nota explicativa para los solicitantes, según convenga), incluyendo en su caso la información revisada sobre el producto.			
A.6. Cambio del Código ATC/Código veterinario ATC	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
	1	1, 2	IA
Condiciones			
1. Cambio tras la concesión de un Código ATC/Código veterinario ATC por la OMS o la modificación de estos			
Documentación			
1. Prueba de aceptación (por la OMS) o copia de la lista de Códigos (veterinarios) ATC.			
2. Información revisada sobre el producto.			
A.7. Supresión de sitios de fabricación (incluidos los de una sustancia activa, producto intermedio o terminado, sitio de embalaje, fabricante responsable de la liberación de lotes, sitio en el que se realiza el control de lotes o proveedor de un material de partida, reactivo o excipiente) (cuando se mencione en el expediente)	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
	1, 2	1, 2	IA
Condiciones			
1. Deberá seguir figurando al menos un sitio/fabricante previamente autorizado que realice la misma función que la correspondiente a la supresión.			
2. La supresión no deberá deberse a deficiencias críticas de fabricación.			
Documentación			
1. En el formulario de solicitud de modificación se deberán indicar claramente los fabricantes «actuales» y «propuestos» que figuran en la sección 2.5 (parte IA) del formulario de solicitud.			
2. Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE o en el formulario del volumen 6B para medicamentos veterinarios de la nota explicativa para los solicitantes, según convenga), incluyendo en su caso la información revisada sobre el producto.			

B. CAMBIOS CUALITATIVOS

B.I SUSTANCIA ACTIVA

B.I.a) Fabricación

B.I.a.1. Cambio del fabricante de un material de partida, reactivo o producto intermedio utilizado en el proceso de fabricación de la sustancia activa o cambio del fabricante (incluyendo, en su caso, los centros de control de calidad) de la sustancia activa, cuando en el expediente aprobado no figure un certificado de conformidad con la Farmacopea Europea	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) El fabricante propuesto deberá ser parte del mismo grupo farmacéutico que el fabricante aprobado actual	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IA_{IN}
b) Introducción de un nuevo fabricante de la sustancia activa que cuente con un archivo principal de sustancia activa			II

c) El fabricante propuesto deberá utilizar una ruta de síntesis o condiciones de fabricación sustancialmente distintas, que puedan cambiar características cualitativas importantes de la sustancia activa, como el perfil cualitativo o cuantitativo de impurezas que requieran cualificación, o propiedades fisicoquímicas que influyan sobre la biodisponibilidad			II
d) Nuevo fabricante de material para el que se exija una evaluación de la seguridad viral o del riesgo de EET			II
e) El cambio se refiere a una sustancia activa biológica o un material de partida, reactivo o producto intermedio utilizado en la fabricación de un producto biológico o inmunológico			II
f) Cambios de las pruebas de control de la calidad para la sustitución de la sustancia activa o adición de un sitio en el que se realicen pruebas o controles de lotes	2, 4	1, 5	IA

Condiciones

1. En el caso de los materiales de partida y reactivos, las especificaciones (incluyendo los controles del proceso y métodos de análisis de todos los materiales) deberán ser idénticos a los ya aprobados. En el caso de los productos intermedios y las sustancias activas, las especificaciones (incluyendo los controles del proceso y métodos de análisis de todos los materiales), el método de preparación (incluyendo el tamaño del lote) y la ruta detallada de síntesis deberán ser idénticos a los ya aprobados.
2. La sustancia activa no deberá ser una sustancia biológica o inmunológica o estéril.
3. Si se utilizan materiales de origen humano y 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 *nota explicativa sobre minimización del riesgo de transmisión de los agentes de la encefalopatía espongiiforme animal a través de medicamentos*.
4. La transferencia de métodos del sitio anterior al nuevo deberá haberse realizado con éxito.

Documentación

1. Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE o en el formulario del volumen 6B para medicamentos veterinarios de la nota explicativa para los solicitantes, según convenga), en su caso.
2. Una declaración del titular de la autorización de comercialización o del titular del archivo principal de sustancia activa, en su caso, en la que se indique que la ruta de síntesis (o en el caso de los medicamentos a base de plantas, el método de preparación, el origen geográfico, la producción del medicamento y la ruta de fabricación), los procedimientos de control de calidad y las especificaciones de la sustancia activa y del material de partida, reactivo o producto intermedio utilizados en el proceso de fabricación de la sustancia activa (en su caso) son idénticos a los ya aprobados.
3. Un certificado de conformidad con la Farmacopea Europea para la 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 *nota explicativa sobre minimización del riesgo de transmisión de los agentes de la encefalopatía espongiiforme animal a través de medicamentos*. Esta información deberá incluir el 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) de la sustancia activa procedente de los fabricantes/sitios actuales y propuestos.
5. En el formulario de solicitud de modificación se deberán indicar claramente los fabricantes «actuales» y «propuestos» que figuran en la sección 2.5 (parte IA) del formulario de solicitud.
6. Una declaración de la persona cualificada (PC) de cada uno de los titulares de autorizaciones de fabricación que figuran en la solicitud, cuando la sustancia activa se utilice como material de partida, y una declaración de la persona cualificada (PC) 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 de la sustancia activa 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 B.II.b.1).
7. En su caso, un compromiso por parte del fabricante de la sustancia activa de comunicar al titular de la autorización de comercialización los cambios introducidos al proceso de fabricación, especificaciones y procedimientos de prueba de la sustancia activa.

B.I.a.2. Cambios del proceso de fabricación de la sustancia activa	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Cambio de importancia menor del proceso de fabricación de la sustancia activa	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3	IA
b) Cambio sustancial del proceso de fabricación de la sustancia activa, que pueda tener efectos significativos para la calidad, seguridad o eficacia del medicamento			II
c) El cambio se refiere a una sustancia biológica o inmunológica o al uso de una sustancia obtenida por medios químicos diferentes para la fabricación de un medicamento biológico o inmunológico que no esté relacionada con un protocolo			II
d) El cambio se refiere a un medicamento a base de plantas y existe un cambio en el origen geográfico, la ruta de fabricación o la producción			II
e) Cambio de importancia menor a la parte restringida de un archivo principal de sustancia activa		1, 2, 3, 4	IB

Condiciones

1. No debe producirse un cambio adverso en el perfil cualitativo y cuantitativo de impurezas o en las propiedades fisicoquímicas.
2. La ruta de síntesis debe seguir siendo la misma, es decir, los productos intermedios deben ser los mismos y no deben utilizarse nuevos reactivos, catalizadores o disolventes en el proceso. En el caso de los medicamentos a base de plantas, el origen geográfico, la producción de la sustancia a base de plantas y la ruta de fabricación deberán ser los mismos.
3. Las especificaciones de la sustancia activa o productos intermedios no deben sufrir modificaciones.
4. El cambio deberá describirse en su totalidad en la parte pública («del solicitante») de un archivo principal de sustancia activa, en su caso.
5. La sustancia activa no deberá ser una sustancia biológica o inmunológica.
6. El cambio no deberá referirse al origen geográfico, ruta de fabricación o producción de un medicamento a base de plantas.
7. El cambio no deberá referirse a la parte restringida de un archivo principal de sustancia activa.

Documentación

1. Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE o en el formulario del volumen 6B para medicamentos veterinarios de la nota explicativa para los solicitantes, según convenga), y del archivo principal de la sustancia activa aprobado (en su caso), que incluya una comparación directa del proceso actual con el nuevo proceso.
2. Datos del análisis (en formato tabular comparativo) de al menos dos lotes (como mínimo a escala piloto) fabricados de acuerdo con el proceso actual aprobado y el proceso propuesto.
3. Copia de las especificaciones aprobadas de la sustancia activa.
4. Una declaración del titular de la autorización de comercialización o del titular del archivo principal de sustancia activa, según convenga, en la que se indique 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 de la sustancia activa o los productos intermedios no han sufrido modificaciones.

Nota: Para el procedimiento B.I.a.2.b., en el caso de las sustancias activas químicas, este se refiere a cambios sustanciales de la ruta de síntesis o de las condiciones de fabricación, que puedan cambiar características cualitativas importantes de la sustancia activa, como el perfil cualitativo o cuantitativo de impurezas que requieran cualificación, o propiedades fisicoquímicas que influyan sobre la biodisponibilidad.

B.I.a.3. Cambio del tamaño del lote (incluyendo los intervalos de tamaños de lotes) de sustancia activa o productos intermedios	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Hasta un aumento de 10 veces del tamaño de lote aprobado actualmente	1, 2, 3, 4, 6, 7, 8	1, 2, 5	IA
b) Reducción del tamaño del lote	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 5	IA
c) El cambio requiere una evaluación de la comparabilidad de una sustancia activa biológica o inmunológica.			II
d) Un aumento de más de 10 veces del tamaño de lote aprobado actualmente		1, 2, 3, 4	IB

e) La escala de una sustancia activa biológica o inmunológica se aumenta o disminuye sin modificar el proceso (por ejemplo, duplicación de la línea de producción)		1, 2, 3, 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 presentarse los resultados de las pruebas de al menos dos lotes del tamaño propuesto de acuerdo con las especificaciones.
3. El producto de que se trate no deberá ser un medicamento biológico o inmunológico.
4. El cambio no deberá tener un efecto adverso sobre la reproducibilidad del proceso.
5. El cambio no deberá ser resultado de eventos imprevistos surgidos durante la fabricación o por problemas de estabilidad.
6. Las especificaciones de la sustancia activa o productos intermedios deberán seguir siendo las mismas.
7. La sustancia activa no deberá ser estéril.
8. El tamaño del lote aprobado actualmente no debe haber sido autorizado a través de una modificación de tipo IA.

Documentación

1. Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE o en el formulario para medicamentos veterinarios del volumen 6B de la nota explicativa para los solicitantes, según convenga).
2. Los números de los lotes sometidos a prueba que tengan el tamaño de lote propuesto.
3. Datos del análisis (en formato tabular comparativo) de al menos un lote de producción de la sustancia activa o producto intermedio, según convenga, fabricado con el tamaño de lote aprobado actualmente y el propuesto. Previa solicitud se deberán presentar los datos de los siguientes dos lotes completos de producción, y el titular de la autorización de comercialización deberá notificarlos si no corresponden a la especificación (junto con las medidas propuestas).
4. Copia de las especificaciones aprobadas de la sustancia activa (y del producto intermedio, en su caso).
5. Una declaración del titular de la autorización de comercialización o del titular del archivo principal de sustancia activa, según convenga, 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 de la sustancia activa o los productos intermedios siguen siendo las mismas.

B.I.a.4. Cambio de las pruebas o límites en proceso aplicados durante la fabricación de la sustancia activa	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Reducción de los límites en proceso	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Adición de una nueva prueba y límites en proceso	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Supresión de una prueba en proceso no significativa	1, 2	1, 2, 5	IA
d) Ampliación de las pruebas y límites en proceso que puedan tener un efecto importante sobre la calidad de la sustancia activa en general			II
e) Supresión de una prueba en proceso que pueda tener un efecto importante sobre la calidad de la sustancia activa en general			II
f) Adición o sustitución de una prueba en proceso como resultado de un problema de seguridad o calidad		1, 2, 3, 4, 6	IB

Condiciones

1. El cambio no deberá ser consecuencia del compromiso asumido durante evaluaciones anteriores de revisar los límites de las especificaciones (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, por ejemplo, una nueva impureza no cualificada, cambio del total de límites de impurezas.
3. Todos los cambios deberán situarse en el ámbito de los límites aprobados actualmente.
4. El procedimiento de prueba deberá seguir siendo el mismo o bien los cambios en este deberán ser de importancia menor.

5. Los nuevos métodos de prueba no deberán referirse a una nueva técnica no estándar o a una técnica estándar utilizada de forma novedosa.
6. El nuevo método de prueba no deberá ser un método biológico, inmunológico o inmunoquímico o un método que utilice un reactivo biológico para una sustancia activa biológica (no deberá incluir métodos microbiológicos estándar incluidos en la farmacopea).

Documentación

1. Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE o en el formulario para medicamentos veterinarios del volumen 6B de la nota explicativa para los solicitantes, según convenga).
2. Cuadro comparativo de las pruebas en proceso actuales y propuestas.
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 parámetros de las especificaciones de dos lotes de producción (tres lotes de producción en el caso de sustancias activas biológicas, a menos que se justifique lo contrario) de la sustancia activa.
5. Justificación o evaluación de riesgos del titular de la autorización de comercialización o del titular del archivo principal de sustancia activa, según convenga, en la que se justifique que el parámetro no es significativo.
6. Justificación del titular de la autorización de comercialización o del titular del archivo principal de sustancia activa, según convenga, de la nueva prueba y límites en proceso.

B.I.a.5. Cambios de la sustancia activa de una vacuna estacional, prepanémica o panémica 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, prepanémica o panémica contra la gripe humana			II

B.I.b) Control de la sustancia activa

B.I.b.1. Cambio de los parámetros o límites de especificación de una sustancia activa, material de partida, producto intermedio o reactivo utilizado en el proceso de fabricación de la sustancia activa	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Reducción de los límites de especificación de medicamentos con arreglo a la aprobación oficial del lote	1, 2, 3, 4	1, 2	IA _{IN}
b) Reducción de los límites de especificación	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
c) Adición de un nuevo parámetro a la especificación con su correspondiente método de prueba	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 7	IA
d) Supresión de un parámetro de especificación no significativo (por ejemplo, supresión de un parámetro obsoleto)	1, 2	1, 2, 6	IA
e) Supresión de un parámetro de especificación que pueda tener un efecto importante sobre la calidad de la sustancia activa o el producto terminado en general			II
f) Cambio fuera de los límites de las especificaciones aprobados para la sustancia activa			II
g) Ampliación de los límites de las especificaciones aprobados para los materiales de partida o productos intermedios, que puedan tener un efecto importante sobre la calidad de la sustancia activa o el producto terminado en general			II
h) Adición o sustitución (excepto sustancias biológicas o inmunológicas) de un parámetro de especificación como resultado de un problema de seguridad o calidad		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

Condiciones

1. El cambio no deberá ser consecuencia del compromiso asumido durante evaluaciones anteriores de revisar los límites de las especificaciones (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, por ejemplo, una nueva impureza no cualificada, cambio del total de límites de impurezas.

3. Todos los cambios deberán situarse en el ámbito de los límites aprobados actualmente.
4. El procedimiento de prueba deberá seguir siendo el mismo o bien los cambios en este deberán ser de importancia menor.
5. Los nuevos métodos de prueba no deberán referirse a una nueva técnica no estándar o a una técnica estándar utilizada de forma novedosa.
6. El método de prueba no deberá ser un método biológico, inmunológico o inmunoquímico o un método que utilice un reactivo biológico para una sustancia activa biológica (no deberá incluir métodos microbiológicos estándar incluidos en la farmacopea).
7. El cambio no deberá referirse a una impureza genotóxica.

Documentación

1. Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE o en el formulario para medicamentos veterinarios del volumen 6B de la nota explicativa para los solicitantes, según convenga).
2. Cuadro comparativo de las especificaciones actuales y propuestas.
3. Información sobre cualquier método analítico y datos de validación, en su caso.
4. Datos del análisis de todos los parámetros de las especificaciones de dos lotes de producción (tres lotes de producción en el caso de sustancias activas biológicas, a menos que se justifique lo contrario) de la sustancia correspondiente.
5. En su caso, datos comparativos de las características de disolución del producto terminado en al menos un lote a escala piloto que contenga la sustancia activa de acuerdo con la especificación actual y la propuesta. En el caso de los medicamentos a base de plantas, se podrán aceptar datos comparativos de desintegración.
6. Justificación o evaluación de riesgos del titular de la autorización de comercialización o del titular del archivo principal de sustancia activa, según convenga, en la que se justifique que el parámetro no es significativo.
7. Justificación del titular de la autorización de comercialización o del titular del archivo principal de sustancia activa, según convenga, del nuevo parámetro de especificación y sus límites.

B.I.b.2. Cambio del procedimiento de prueba de la sustancia activa o material de partida, reactivo o producto intermedio utilizado en el proceso de fabricación de la sustancia activa	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Cambios de importancia menor de un procedimiento de prueba aprobado	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Supresión de un procedimiento de prueba para la sustancia activa o un material de partida, reactivo o producto intermedio, si ya se ha autorizado procedimiento de prueba alternativo	7	1	IA
c) Otros cambios de un procedimiento de prueba (incluyendo sustitución o adición) para un reactivo, que no tenga un efecto significativo sobre la calidad de la sustancia activa en general	1, 2, 3, 5, 6	1, 2	IA
d) Cambio (sustitución) de un método de prueba biológico, inmunológico o inmunoquímico o un método que utilice un reactivo biológico para una sustancia activa biológica, por ejemplo, mapa de péptidos, perfil de glucoforma, etc.			II
e) Otros cambios de un procedimiento de prueba (incluyendo sustitución o adición) para la sustancia activa o un material de partida o producto intermedio		1, 2	IB

Condiciones

1. Deberán haberse realizado estudios de validación adecuados de conformidad con las directrices aplicables y demostrarse que el procedimiento de prueba actualizado es por lo menos equivalente al anterior.
2. No deberán haberse introducido cambios en los límites totales 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 método de prueba no deberá ser un método biológico, inmunológico o inmunoquímico o un método que utilice un reactivo biológico para una sustancia activa biológica (no deberá incluir métodos microbiológicos estándar incluidos en la farmacopea).
5. Los nuevos métodos de prueba no deberán referirse a una nueva técnica no estándar o a una técnica estándar utilizada de forma novedosa.
6. La sustancia activa no deberá ser una sustancia biológica o inmunológica.
7. Deberá existir un procedimiento de prueba alternativo ya autorizado para el parámetro de especificación y dicho procedimiento no deberá haberse añadido a través de una notificación IA/IA(IN).

Documentación

1. Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE o en el formulario del volumen 6B para medicamentos veterinarios de la nota explicativa para los solicitantes, según convenga), que incluya una descripción del método analítico, un resumen de los datos de validación, especificaciones revisadas para las impurezas (en su caso).
2. Resultados comparativos de validación o, de ser necesario, resultados comparativos de análisis que muestren que la prueba actual y la propuesta son equivalentes. Este requisito no será aplicable en caso de adición de un nuevo procedimiento de prueba.

B.I.c) Sistema de cierre del envase

B.I.c.1. Cambio del acondicionamiento primario de la sustancia activa	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Composición cualitativa o cuantitativa	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA
b) Composición cualitativa o cuantitativa para sustancias activas biológicas o inmunológicas estériles no congeladas			II
c) Sustancias activas líquidas (no estériles)		1, 2, 3, 5, 6	IB

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 deberán haberse evaluado en al menos dos lotes a escala piloto o industrial, y el solicitante deberá contar con datos de estabilidad satisfactorios durante 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/período de reanálisis existen o pueden existir especificaciones no incluidas (indicando las medidas propuestas).
3. Quedan excluidas las sustancias activas estériles, líquidas y biológicas o inmunológicas.

Documentación

1. Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE o en el formulario para medicamentos veterinarios del volumen 6B de la nota explicativa para los solicitantes, según convenga).
2. Datos adecuados sobre el nuevo acondicionamiento (por ejemplo, datos comparativos sobre la permeabilidad, por ejemplo, para O₂, CO₂, humedad), que incluyan una confirmación de que el material cumple los requisitos de la farmacopea o la legislación de la Unión en materia de materiales y objetos de plástico que tienen contacto con alimentos.
3. En su caso deberá demostrarse que no se produce interacción alguna entre el contenido y el material de acondicionamiento (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.
4. Una declaración del titular de la autorización de comercialización o del titular del archivo principal de la sustancia activa 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 o pueden existir especificaciones no incluidas (indicando las medidas propuestas).
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 que los datos se comunicarán de inmediato a las autoridades competentes si al final del período de reanálisis aprobado existen o pueden existir especificaciones no incluidas (indicando las medidas propuestas).
6. En su caso, una comparación entre las especificaciones del acondicionamiento actual y las del acondicionamiento propuesto.

B.I.c.2. Cambio de los parámetros o límites de las especificaciones del acondicionamiento primario de la sustancia activa	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Reducción de los límites de especificación	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Adición de un nuevo parámetro a la especificación con su correspondiente método de prueba	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA

c) Supresión de un parámetro de especificación no significativo (por ejemplo, supresión de un parámetro obsoleto)	1, 2	1, 2, 5	IA
d) Adición o sustitución de un parámetro de especificación como resultado de un problema de seguridad o calidad		1, 2, 3, 4, 6	IB

Condiciones

1. El cambio no deberá ser consecuencia del compromiso asumido durante evaluaciones anteriores de revisar los límites de las especificaciones (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 resultado de eventos imprevistos surgidos durante la fabricación del material de acondicionamiento o durante el almacenamiento de la sustancia activa.
3. Todos los cambios deberán situarse en el ámbito de los límites aprobados actualmente.
4. El procedimiento de prueba deberá seguir siendo el mismo o bien los cambios en este deberán ser de importancia menor.
5. Los nuevos métodos de prueba no deberán referirse a una nueva técnica no estándar o a una técnica estándar utilizada de forma novedosa.

Documentación

1. Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE o en el formulario para medicamentos veterinarios del volumen 6B de la nota explicativa para los solicitantes, según convenga).
2. Cuadro comparativo de las especificaciones actuales y propuestas.
3. Información sobre cualquier método analítico y datos de validación, en su caso.
4. Datos de los análisis de todos los parámetros de especificación de dos lotes del acondicionamiento primario.
5. Justificación o evaluación de riesgos del titular de la autorización de comercialización o del titular del archivo principal de la sustancia activa, según convenga, en la que se justifique que el parámetro no es significativo.
6. Justificación del titular de la autorización de comercialización o del titular del archivo principal de la sustancia activa, según convenga, del nuevo parámetro de especificación y sus límites.

B.I.c.3. Cambio del procedimiento de prueba para el acondicionamiento primario de la sustancia activa	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Cambios de importancia menor de un procedimiento de prueba aprobado	1, 2, 3	1, 2	IA
b) Otros cambios de un procedimiento de prueba (incluyendo sustitución o adición)	1, 3, 4	1, 2	IA
c) Supresión de un procedimiento de prueba si ya se ha autorizado un procedimiento de prueba alternativo	5	1	IA

Condiciones

1. Deberán haberse realizado estudios de validación adecuados de conformidad con las directrices aplicables y demostrarse que el procedimiento de prueba actualizado es por lo menos 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 métodos de prueba no deberán referirse a una nueva técnica no estándar o a una técnica estándar utilizada de forma novedosa.
4. La sustancia activa o producto terminado no deberá ser una sustancia biológica o inmunológica.
5. Deberá existir aún un procedimiento de prueba registrado para el parámetro de especificación y dicho procedimiento no deberá haberse añadido a través de una notificación IA/IA(IN).

Documentación

1. Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE o en el formulario del volumen 6B para medicamentos veterinarios de la nota explicativa para los solicitantes, según convenga), que incluya una descripción del método analítico, un resumen de los datos de validación.
2. Resultados comparativos de validación o, de ser necesario, resultados comparativos de análisis que muestren que la prueba actual y la propuesta son equivalentes. Este requisito no será aplicable en caso de adición de un nuevo procedimiento de prueba.

B.I.d) Estabilidad

B.I.d.1. Cambio del período de reanálisis o de almacenamiento o las condiciones de almacenamiento de la sustancia activa, cuando en el expediente aprobado no figure un certificado de conformidad con la Farmacopea Europea que abarque el período de reanálisis	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Período de reanálisis o almacenamiento			
1. Reducción	1	1, 2, 3	IA
2. Extensión del período de reanálisis basada en la extrapolación de datos de estabilidad no conformes con las directrices ICH (*)			II
3. Extensión del período de almacenamiento de una sustancia activa biológica o inmunológica no conforme con un protocolo de estabilidad aprobado			II
4. Extensión o introducción de un período de reanálisis o almacenamiento basado en datos en tiempo real		1, 2, 3	IB
b) Condiciones de almacenamiento			
1. Adopción de condiciones de almacenamiento más estrictas para la sustancia activa	1	1, 2, 3	IA
2. Cambio de las condiciones de almacenamiento de sustancias activas biológicas o inmunológicas, cuando los estudios de estabilidad no se han realizado de conformidad con el protocolo de estabilidad aprobado vigente			II
3. Cambio de las condiciones de almacenamiento de la sustancia activa		1, 2, 3	IB

Condiciones

1. 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 o en el formulario para medicamentos veterinarios del volumen 6B de la nota explicativa para los solicitantes, según convenga). Deberán incluir los resultados de los estudios de estabilidad en tiempo real correspondientes realizados de conformidad con las directrices de estabilidad aplicables con al menos dos lotes a escala piloto o industrial (tres en el caso de los medicamentos biológicos) de la sustancia activa en el material de acondicionamiento autorizado que correspondan a la duración del período de reanálisis o las condiciones de almacenamiento exigidos.
2. Confirmación de que los estudios de estabilidad se han realizado de conformidad con el protocolo aprobado vigente. Los estudios deberán demostrar que se siguen cumpliendo las especificaciones correspondientes.
3. Copia de las especificaciones aprobadas de la sustancia activa.

(*) Nota: Período de reanálisis no aplicable a las sustancias activas biológicas o inmunológicas

B.I.e) Espacio de diseño

B.I.e.1. Introducción de un nuevo espacio de diseño o extensión de un espacio de diseño aprobado para una sustancia activa, en lo relativo a	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Una operación unitaria del proceso de fabricación de la sustancia activa, incluyendo los controles o procedimientos de prueba del proceso resultantes		1, 2, 3	II
b) Procedimientos de prueba para los materiales de partida, reactivos y productos intermedios, o la sustancia activa		1, 2, 3	II

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 (por ejemplo, se ha estudiado la interacción de los diversos parámetros que forman el espacio de diseño, incluida una evaluación de riesgos y estudios multivariante, en su caso) que demuestren, según proceda, que se ha logrado una idea mecanicista sistemática de los atributos materiales y parámetros del proceso relativos a los atributos críticos de la calidad de la sustancia activa.
2. Descripción del espacio de diseño en formato tabular, que incluya las variables (atributos materiales y parámetros del proceso, en su caso) y sus intervalos propuestos.
3. Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE o en el formulario para medicamentos veterinarios del volumen 6B de la nota explicativa para los solicitantes, según convenga).

B.I.e.2. Introducción de un protocolo de gestión de cambios para la sustancia activa posterior a la autorización	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
		1, 2	II

Documentación

1. Descripción detallada del cambio propuesto.
2. Protocolo de gestión de cambios para la sustancia activa.

B.I.e.3. Supresión de un protocolo de gestión de cambios aprobado para la sustancia activa	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
	1	1	IA _{IN}

Condiciones

1. La supresión del protocolo de gestión de cambios aprobado para la sustancia activa no deberá ser resultado de eventos imprevistos o de resultados no incluidos en la especificación durante la ejecución del cambio o cambios descritos en el protocolo.

Documentación

1. Justificación de la supresión propuesta.

B.II PRODUCTO TERMINADO*B.II.a) Descripción y composición*

B.II.a.1. Cambio o adición de las marcas de impresión, relieve u otras marcas, incluyendo 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 y otras marcas	1, 2, 3	1, 2	IA _{IN}
b) Cambios de las incisiones o líneas de puntos destinadas a dividir el producto en dosis iguales		1, 2, 3	IB

Condiciones

1. Las especificaciones de la liberación del producto terminado 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 deben estar destinadas a dividir el producto en dosis iguales.

Documentación

1. Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE o en el formulario del volumen 6B para medicamentos veterinarios de la nota explicativa para los solicitantes, según convenga), 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. Muestras del producto terminado, en su caso, (véase la nota explicativa para los solicitantes, requisitos que deben cumplir las muestras en los Estados miembros).
3. Resultados de las pruebas de Farmacopea Europea correspondientes que demuestren la equivalencia de las características y dosificación correcta.

B.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, 5	IB

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 comprobar la disolución, el tiempo de desintegración del nuevo producto deberá ser comparable al anterior.
2. Las especificaciones de liberación y del período de validez del producto no deberán haber cambiado (excepto 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.

Documentación

1. Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE o en el formulario del volumen 6B para medicamentos veterinarios de la nota explicativa para los solicitantes, según convenga), incluyendo un dibujo detallado de la situación actual y la nueva, 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 (para medicamentos humanos o veterinarios) sobre biodisponibilidad]. 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 nota explicativa (para medicamentos humanos o veterinarios) sobre biodisponibilidad.
4. Muestras del producto terminado, en su caso, (véase la nota explicativa para los solicitantes, requisitos que deben cumplir las muestras en los Estados miembros).
5. Resultados de las pruebas de Farmacopea Europea correspondientes que demuestren la equivalencia de las características y dosificación correcta.

B.II.a.3. Cambios de la composición (excipientes) del producto terminado	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Cambios 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, 6	IA _{IN}
2. Aumento o reducción	1, 2, 3, 4	1, 2, 4	IA
3. Medicamentos veterinarios biológicos para administración oral en los cuales el agente aromatizante o colorante es importante para la ingestión por parte de las especies animales			II
b) Otros excipientes			
1. Cualquier ajuste de importancia menor de la composición cuantitativa de los excipientes del producto terminado	1, 2, 4, 8, 9, 10	1, 2, 7	IA
2. Cambios cualitativos o cuantitativos de uno o más excipientes que puedan tener efectos importantes para la seguridad, calidad o eficacia del medicamento			II
3. Cambio relacionado con un producto biológico o inmunológico			II
4. Cualquier nuevo excipiente que incluya el uso de materiales de origen humano o animal para los cuales deba realizarse una evaluación de los datos relativos a seguridad viral o riesgo de EET			II

5. Cambios que se basen en un estudio de bioequivalencia			II
6. Sustitución de un único excipiente por un excipiente comparable con las mismas características funcionales y a un nivel similar		1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10	IB

Condiciones

- No deberán producirse cambios de las características funcionales de la forma farmacéutica, por ejemplo, tiempo de desintegración, características de disolución.
- Los ajustes de importancia menor a la fórmula para mantener el peso total deberán realizarse por medio de un excipiente que actualmente constituya una parte importante de la fórmula del producto terminado.
- La especificación del producto determinado solo deberá actualizarse en lo referente a su apariencia, olor o sabor y, en su caso, supresión de una prueba de identificación.
- Deberán haberse iniciado los estudios de estabilidad en condiciones ICH (con indicación de los números de lotes) 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 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 pruebas de fotoestabilidad, en su caso.
- Todos los nuevos componentes propuestos deberán cumplir las Directivas aplicables (por ejemplo, las Directivas 94/36/CE y 2008/128/CE para los colorantes utilizados en alimentos, y la Directiva 88/388/CEE para los aromatizantes).
- Los nuevos componentes no deberán incluir el uso de materiales de origen humano y animal en el proceso para los que deba realizarse una evaluación de los datos de seguridad viral o deban cumplir lo establecido en la versión vigente de la *Nota explicativa sobre minimización del riesgo de transmisión de los agentes de la encefalopatía espongiforme animal a través de medicamentos*.
- En su caso, el cambio no deberá afectar la diferenciación entre dosificaciones ni tener un efecto negativo sobre el sabor en las fórmulas pediátricas.
- Las características de disolución del nuevo producto determinado mediante al menos dos lotes piloto deberá ser comparable a las anteriores [sin diferencias significativas respecto a la comparabilidad, véase la nota explicativa (para medicamentos humanos o veterinarios) sobre biodisponibilidad]. En el caso de los medicamentos a base de plantas en los que no sea posible comprobar la disolución, el tiempo de desintegración del nuevo producto deberá ser comparable al anterior.
- El cambio no deberá ser resultado de problemas de estabilidad o de posibles problemas de seguridad, es decir, diferenciación entre dosificaciones.
- El producto de que se trate no deberá ser un medicamento biológico o inmunológico.

Documentación

- Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE o en el formulario del volumen 6B para medicamentos veterinarios de la nota explicativa para los solicitantes, según convenga), incluyendo un método de identificación para los colorantes nuevos, en su caso, y la información revisada sobre el producto.
- 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 o pueden existir especificaciones no incluidas (indicando las medidas propuestas).
- 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 o pueden existir especificaciones no incluidas (indicando las medidas propuestas).
- Muestras del nuevo producto, en su caso, (véase la nota explicativa para los solicitantes sobre los requisitos que deben cumplir las muestras en los Estados miembros).
- 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 *nota explicativa sobre minimización del riesgo de transmisión de los agentes de la encefalopatía espongiforme animal a través de medicamentos*. Deberá incluirse la siguiente información sobre cada uno de estos materiales: nombre del fabricante, las especies y tejidos de los que se deriva el material, el país de origen de los animales de origen 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.

6. Datos que demuestren que el nuevo excipiente no interfiere con los métodos de prueba de las especificaciones del producto terminado, en su caso.
7. 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).
8. En el caso de formas de administración sólidas, datos comparativos de las características de disolución de al menos dos lotes a escala piloto del producto terminado 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.
9. 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 biodisponibilidad y la bioequivalencia*.
10. En el caso de los medicamentos veterinarios destinados a especies animales que producen alimentos, evidencia de que el excipiente está clasificado de conformidad con el artículo 142, punto 2, letra c), del Reglamento (CE) n° 470/2009 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de mayo de 2009, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la fijación de los límites de residuos de las sustancias farmacológicamente activas en los alimentos de origen animal, se deroga el Reglamento (CEE) n° 2377/90 del Consejo y se modifican la Directiva 2001/82/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, y el Reglamento (CE) n° 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, o, en su defecto, una justificación en la que se indique que el excipiente carece de actividad farmacológica en la dosis en que se administra al animal al que va destinado.

B.II.a.4. Cambio del peso del recubrimiento de las formas de administración oral 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 gastroresistentes modificadas o de liberación prolongada cuyo recubrimiento es un factor crítico para el mecanismo de liberación			II

Condiciones

1. Las características de disolución del nuevo producto, determinadas en al menos dos lotes a escala piloto deberán ser comparables a las del producto anterior. En el caso de los medicamentos a base de plantas en los que no sea posible comprobar la disolución, el tiempo de desintegración del nuevo producto deberá ser comparable al anterior.
2. El recubrimiento no deberá ser un factor crítico para el mecanismo de liberación.
3. Únicamente se habrán modificado las especificaciones de peso y dimensiones del producto terminado, en su caso.
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 o pueden existir especificaciones no incluidas (indicando las medidas propuestas).

Documentación

1. Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE o en el formulario para medicamentos veterinarios del volumen 6B de la nota explicativa para los solicitantes, según convenga).
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 o pueden existir especificaciones no incluidas (indicando las medidas propuestas). Además, deberán realizarse pruebas de fotoestabilidad, en su caso.

B.II.a.5. Cambio de la concentración de un producto de administración parenteral de dosis única, en el que la cantidad de la sustancia activa por unidad de dosificación siga siendo la misma	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
			II
B.II.a.6. Supresión del contenedor 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 eficaz del medicamento.
2. Información revisada sobre el producto.

B.II.b) *Fabricación*

B.II.b.1. Sustitución o adición de un sitio de fabricación para una parte o la totalidad del proceso de fabricación del producto terminado	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Sitio del acondicionamiento secundario	1, 2	1, 3, 8	IA _{IN}
b) Sitio del acondicionamiento primario	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 8, 9	IA _{IN}
c) Sitio en el que se realiza cualquier operación de fabricación, excepto la liberación y control de lotes y el acondicionamiento secundario de medicamentos biológicos o inmunológicos			II
d) Sitio que requiere una inspección inicial o específica para el producto			II
e) Sitio en el que se realiza cualquier operación de fabricación, excepto la liberación y control de lotes y el acondicionamiento primario y secundario de medicamentos no estériles		1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	IB
f) Sitio en el que se realiza cualquier operación de fabricación, excepto la liberación y control de lotes y el acondicionamiento secundario de medicamentos estériles, fabricados con un método aséptico, con excepción de los medicamentos biológicos o inmunológicos		1, 2, 3, 4, 5, 7, 8	IB

Condiciones

- Una inspección satisfactoria en los últimos tres años realizada por un servicio de inspección de uno de los Estados miembros del EEE o de un país que tenga un acuerdo de reconocimiento mutuo en materia de buenas prácticas de fabricación con la UE.
- El sitio 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.
- En el caso, por ejemplo, de las suspensiones y emulsiones, deberá contarse con un sistema de validación o la validación de la fabricación en el nuevo sitio deberá haberse llevado a cabo con éxito de conformidad con el protocolo vigente en al menos tres lotes a escala de producción.
- El producto de que se trate no deberá ser un medicamento biológico o inmunológico.

Documentación

- Prueba de que el sitio propuesto está debidamente autorizado para la forma farmacéutica o el producto de que se trate, es decir:

En el caso de un sitio de fabricación dentro del EEE, una copia de la autorización de fabricación vigente. Bastará con una referencia a la base de datos de EudraGMP una vez que la versión pública haya entrado en funcionamiento.

En el caso de los sitios de fabricación fuera del EEE, en los que exista un acuerdo de reconocimiento mutuo en materia de buenas prácticas de fabricación entre el país de que se trate y la UE: un certificado de buenas prácticas de fabricación expedido en los últimos tres años por la autoridad competente.

En el caso de los sitios de fabricación fuera del EEE, en los que no exista dicho acuerdo de reconocimiento mutuo: un certificado de buenas prácticas de fabricación expedido en los últimos tres años por un servicio de inspección de uno de los Estados miembros del EEE. Bastará con una referencia a la base de datos de EudraGMP una vez que la versión pública haya entrado en funcionamiento.

- 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.
- En el formulario de solicitud de modificación se deberán indicar claramente los fabricantes «actuales» y «propuestos» del producto terminado que figuran en la sección 2.5 (parte IA) del formulario de solicitud.
- Copia de las especificaciones de liberación y de período de validez aprobado, en su caso.
- 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 sitio 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).

6. En el caso de las fórmulas semisólidas y líquidas en las que la sustancia activa está presente sin disolver, datos de validación adecuados, incluyendo imágenes microscópicas de la distribución y morfología del tamaño de las partículas.
7. i) Si el nuevo sitio de fabricación utiliza la sustancia activa como material de partida: Una declaración de la persona cualificada del sitio encargada de la liberación de los lotes en la que se indique que la sustancia activa 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 sitio de fabricación se encuentra dentro del EEE y utiliza la sustancia activa como material de partida: Una declaración de la persona cualificada del nuevo sitio de fabricación en la que se indique que la sustancia activa utilizada se fabrica de conformidad con las directrices detalladas sobre buenas prácticas de fabricación de materiales de partida adoptadas por la Unión.
8. Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE o en el formulario para medicamentos veterinarios del volumen 6B de la nota explicativa para los solicitantes, según convenga).
9. Si el sitio de fabricación y el sitio de acondicionamiento primario son diferentes, deberán indicarse y validarse las condiciones de transporte y almacenamiento a granel.

Notas: En caso de un cambio de sitio o de apertura de un nuevo sitio de fabricación en un país situado fuera del 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 las inspecciones del EEE de los últimos dos o tres años o de cualquier inspección de la 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 las sustancias activas

Los titulares de la autorización de fabricación tienen la obligación de utilizar como materiales de partida exclusivamente sustancias activas que hayan sido producidas de conformidad con las buenas prácticas de fabricación, por lo que cada uno de ellos debe presentar una declaración en la que se indique que utilizan la sustancia activa como material de partida. Además, como la persona cualificada encargada de la certificación de los lotes asume la responsabilidad general de cada lote, la persona cualificada encargada de la certificación de los lotes deberá presentar otra declaración cuando el sitio 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 arreglos se basen 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 de la sustancia activa. Nota: Las autoridades competentes podrán inspeccionar estos arreglos.

Se recuerda a los solicitantes que una persona cualificada debe estar a disposición de los titulares de autorizaciones de fabricación en virtud del artículo 41 de la Directiva 2001/83/CE y del artículo 45 de la Directiva 2001/82/CE, y debe estar establecida en 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, apartado 1, de la Directiva 2001/83/CE y al artículo 50 bis, apartado 1, de la Directiva 2001/82/CE, la fabricación incluye la fabricación parcial o total, la importación, la división, el acondicionamiento o presentación previa a su incorporación en un medicamento, incluyendo el reacondicionamiento o reetiquetado realizado por un distribuidor.

No es necesaria una declaración para la sangre y componentes sanguíneos que deben cumplir lo dispuesto en la Directiva 2002/98/CE.

B.II.b.2. Cambio de las medidas para la liberación de lotes y las pruebas de control de calidad del producto terminado	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Sustitución o adición de un sitio en el que se realizan el control o las pruebas de los lotes	2, 3, 4	1, 2, 5	IA
b) Sustitución o adición de un fabricante responsable de la liberación de los lotes			
1. Sin incluir control o prueba de los lotes	1, 2	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
2. Incluyendo control o prueba de los lotes	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
3. Incluyendo control o prueba de los lotes de un producto biológico o inmunológico y uno de los métodos de prueba realizados en el sitio es un método biológico, inmunológico o inmunológico			II

Condiciones

1. El fabricante responsable de la liberación de los lotes deberá estar establecido dentro del EEE.
2. El sitio deberá contar con las autorizaciones necesarias.
3. El producto no deberá ser un medicamento biológico o inmunológico.
4. La transferencia de métodos del sitio anterior al nuevo o al nuevo laboratorio de pruebas deberá haberse realizado con éxito.

Documentación

1. En el caso de los sitios dentro del EEE: Adjuntar una copia de las autorizaciones de fabricación o, si no existen estas, un certificado de cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación expedido en los últimos tres años por la autoridad competente.

En el caso de los sitios de fabricación fuera del EEE, en los que exista un acuerdo de reconocimiento mutuo en materia de buenas prácticas de fabricación entre el país de que se trate y la UE: un certificado de buenas prácticas de fabricación expedido en los últimos tres años por la autoridad competente. Cuando no exista dicho acuerdo, un certificado de buenas prácticas de fabricación expedido en los últimos tres años por una autoridad competente de la UE o el EEE.

2. En el formulario de solicitud de modificación se deberán indicar claramente los fabricantes «actuales» y «propuestos» del producto terminado que figuran en la sección 2.5 (parte IA) del formulario de solicitud.
3. Únicamente para el procedimiento centralizado: datos de contacto de la nueva persona de contacto en el EEE encargada de defectos de productos y su retirada del mercado, en su caso.
4. Una declaración de la persona cualificada encargada de la certificación de los lotes en la que se indique que el fabricante o fabricantes de la sustancia activa 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 B.II.b.1).
5. Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE o en el formulario del volumen 6B para medicamentos veterinarios de la nota explicativa para los solicitantes, según convenga), incluyendo en su caso la información revisada sobre el producto.

B.II.b.3. Cambios del proceso de fabricación del producto terminado	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Cambio de importancia menor del proceso de fabricación de una forma sólida o soluciones de administración oral de liberación inmediata	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 3, 4, 6, 7, 8	IA
b) Cambios sustanciales del proceso de fabricación que puedan tener efectos significativos para la calidad, seguridad o eficacia del medicamento			II
c) El producto es un medicamento biológico o inmunológico y el cambio requiere una evaluación de comparabilidad			II
d) Introducción de un método de esterilización terminal no estándar			II
e) Introducción o aumento de la sobredosificación utilizada para la sustancia activa			II
f) Cambio de importancia menor del proceso de fabricación de una suspensión acuosa de administración oral		1, 2, 4, 6, 7, 8	IB

Condiciones

1. No deberá producirse un cambio en el perfil cualitativo y cuantitativo de impurezas o en las propiedades fisicoquímicas.
2. El producto de que se trate no deberá ser un medicamento biológico o inmunológico o a base de plantas.
3. El principio de fabricación, incluyendo cada una de las fases de fabricación, deberán seguir siendo los mismos, por ejemplo, los productos intermedios de procesamientos, y no deberán introducirse cambios en los disolventes de fabricación utilizados en el proceso.
4. El proceso registrado actualmente deberá ser regulado por los controles correspondientes y no deberán introducirse cambios (ampliación o supresión de límites) en estos controles.
5. Las especificaciones del producto terminado o productos intermedios no deberán sufrir modificaciones.
6. El nuevo proceso deberá dar lugar a un producto con aspectos idénticos de calidad, seguridad y 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 y el solicitante deberá contar con datos de estabilidad correspondientes a un mínimo de tres meses. 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).

Documentación

1. Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE o en el formulario del volumen 6B para medicamentos veterinarios de la nota explicativa para los solicitantes, según convenga), 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 la sustancia activa está presente sin disolver: validación del cambio, incluyendo imágenes microscópicas de las partículas para comprobar los cambios visibles de la morfología y datos comparativos de la distribución de tamaños obtenidos mediante un método adecuado.
3. En el caso de las formas de administración sólidas: 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 nota explicativa (para medicamentos humanos o veterinarios) sobre biodisponibilidad.
5. Si se cambia el proceso de esterilización, deberán presentarse los datos de validación.
6. Copia de las especificaciones de liberación y de período de validez aprobado.
7. Datos del análisis (en formato tabular comparativo) de al menos un lote fabricado con el proceso aprobado y con el proceso propuesto. Previa solicitud se deberán presentar los datos de los siguientes dos lotes completos de producción, y el titular de la autorización de comercialización deberá notificarlos si no corresponden a la especificación (junto con las medidas propuestas).
8. Una declaración en la que se indique que se han iniciado los estudios de estabilidad pertinentes en condiciones ICH (con indicación de los números de lotes) y los parámetros de estabilidad deberán haberse evaluado en al menos un lote a escala piloto o industrial, y el solicitante deberá contar con datos de estabilidad satisfactorios correspondientes al menos a tres meses en el momento de la notificación 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).

B.II.b.4. Cambio del tamaño del lote (incluyendo los intervalos de tamaños de lotes) del producto terminado	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Hasta un aumento de 10 veces del tamaño de lote aprobado actualmente	1, 2, 3, 4, 5, 7	1, 4	IA
b) Reducción hasta 10 veces	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 4	IA
c) El cambio requiere una evaluación de la comparabilidad de un medicamento biológico o inmunológico			II
d) El cambio se refiere a todas las demás formas farmacéuticas producidas mediante procesos de fabricación complejos			II
e) Un aumento de más de 10 veces del tamaño de lote aprobado actualmente para liberación inmediata		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
f) La escala de un medicamento biológico o inmunológico se aumenta o disminuye 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 estándar de administración oral y liberación inmediata o a formas farmacéuticas a base de líquidos no estériles.
3. Todos los cambios del método de fabricación o de los controles en 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 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.
5. El producto de que se trate no deberá ser un medicamento biológico o inmunológico.
6. El cambio no deberá ser resultado de eventos imprevistos surgidos durante la fabricación o por problemas de estabilidad.
7. El tamaño del lote aprobado actualmente no debe haber sido autorizado a través de una modificación de tipo IA.

Documentación

1. Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE o en el formulario para medicamentos veterinarios del volumen 6B de la nota explicativa para los solicitantes, según convenga).

2. Datos del análisis (en formato tabular comparativo) de al menos un lote de producción fabricado con el tamaño aprobado y el tamaño propuesto. Previa solicitud se deberán presentar los datos de los siguientes dos lotes completos de producción, y el titular de la autorización de comercialización deberá notificarlos si no corresponden a la especificación (junto con las medidas propuestas).
3. Copia de las especificaciones de liberación y de período de validez aprobado.
4. 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.
5. Deberán presentarse los resultados de la validación.
6. 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 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). En el caso de productos biológicos o inmunológicos: una declaración en la que se indique que no es necesaria una evaluación de comparabilidad.

B.II.b.5. Cambio de las pruebas o límites en proceso aplicados durante la fabricación del producto terminado	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Reducción de los límites en proceso	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Adición de nuevas pruebas y límites	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
c) Supresión de una prueba en proceso no significativa	1, 2	1, 2, 6	IA
d) Supresión de una prueba en proceso que pueda tener un efecto importante sobre la calidad del producto terminado en general			II
e) Ampliación de los límites IPC, que pueda tener un efecto importante sobre la calidad del producto terminado en general			II
f) Adición o sustitución de una prueba en proceso como resultado de un problema de seguridad o calidad		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

Condiciones

1. El cambio no deberá ser consecuencia del compromiso asumido durante evaluaciones anteriores de revisar los límites de las especificaciones (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, por ejemplo, una nueva impureza no cualificada, cambio del total de límites de impurezas.
3. Todos los cambios deberán situarse en el ámbito de los límites aprobados actualmente.
4. El procedimiento de prueba deberá seguir siendo el mismo o bien los cambios en este deberán ser de importancia menor.
5. Los nuevos métodos de prueba no deberán referirse a una nueva técnica no estándar o a una técnica estándar utilizada de forma novedosa.
6. El nuevo método de prueba no deberá ser un método biológico, inmunológico o inmunoquímico o un método que utilice un reactivo biológico para una sustancia activa biológica (no deberá incluir métodos microbiológicos estándar incluidos en la farmacopea).

Documentación

1. Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE o en el formulario para medicamentos veterinarios del volumen 6B de la nota explicativa para los solicitantes, según convenga).
2. Cuadro comparativo de las pruebas y límites en proceso actuales y propuestos.
3. Información sobre cualquier método analítico y datos de validación, en su caso.
4. Datos del análisis de todos los parámetros de las especificaciones de dos lotes de producción (tres lotes de producción en el caso de productos biológicos, a menos que se justifique lo contrario) del producto terminado.
5. En su caso, datos comparativos de las características de disolución del producto terminado en al menos un lote a escala piloto fabricado con las pruebas en proceso actuales y propuestas. En el caso de los medicamentos a base de plantas, se podrán aceptar datos comparativos de desintegración.
6. Justificación o evaluación de riesgos que indiquen que el parámetro no es significativo.
7. Justificación de la nueva prueba y nuevos límites en proceso

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

B.II.c.1. Cambio de los parámetros o límites de especificación de un excipiente	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Reducción de los límites de especificación	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Adición de un nuevo parámetro a la especificación con su correspondiente método de prueba	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 6, 8	IA
c) Supresión de un parámetro de especificación no significativo (por ejemplo, supresión de un parámetro obsoleto)	1, 2	1, 2, 7	IA
d) Cambio fuera del intervalo de los límites de especificación aprobados			II
e) Supresión de un parámetro de especificación que pueda tener un efecto importante sobre la calidad del producto terminado en general			II
f) Adición o sustitución (excepto productos biológicos o inmunológicos) de un parámetro de especificación como resultado de un problema de seguridad o calidad		1, 2, 3, 4, 5, 6, 8	IB

Condiciones

1. El cambio no deberá ser consecuencia del compromiso asumido durante evaluaciones anteriores de revisar los límites de las especificaciones (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, por ejemplo, una nueva impureza no cualificada, cambio del total de límites de impurezas.
3. Todos los cambios deberán situarse en el ámbito de los límites aprobados actualmente.
4. El procedimiento de prueba deberá seguir siendo el mismo o bien los cambios en este deberán ser de importancia menor.
5. Los nuevos métodos de prueba no deberán referirse a una nueva técnica no estándar o a una técnica estándar utilizada de forma novedosa.
6. El método de prueba no deberá ser un método biológico, inmunológico o inmunoquímico o un método que utilice un reactivo biológico (no deberá incluir métodos microbiológicos estándar incluidos en la farmacopea).
7. El cambio no deberá referirse a una impureza genotóxica.

Documentación

1. Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE o en el formulario para medicamentos veterinarios del volumen 6B de la nota explicativa para los solicitantes, según convenga).
2. Cuadro comparativo de las especificaciones actuales y propuestas.
3. Información sobre cualquier método analítico y datos de validación, en su caso.
4. Datos del análisis de todos los parámetros de las especificaciones de dos lotes de producción (tres lotes de producción en el caso de excipientes biológicos) del excipiente.
5. En su caso, datos comparativos de las características de disolución del producto terminado en al menos un lote a escala piloto que contenga el excipiente de acuerdo con la especificación actual y la propuesta. En el caso de los medicamentos a base de plantas, se podrán aceptar datos comparativos de desintegración.
6. Justificación de la no presentación de un nuevo estudio de bioequivalencia según la nota explicativa (para medicamentos humanos o veterinarios) sobre biodisponibilidad, en su caso.
7. Justificación o evaluación de riesgos que indiquen que el parámetro no es significativo.
8. Justificación de los nuevos parámetros y límites de especificación.

B.II.c.2. Cambio del procedimiento de prueba para un excipiente	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Cambios de importancia menor de un procedimiento de prueba aprobado	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Supresión de un procedimiento de prueba si ya se ha autorizado un procedimiento de prueba alternativo	5	1	IA
c) Sustitución de un método de prueba biológico, inmunológico o inmunoquímico o de un método que utilice un reactivo biológico			II

d) Otros cambios de un procedimiento de prueba (incluyendo sustitución o adición)		1, 2	IB
--	--	-------------	-----------

Condiciones

1. Deberán haberse realizado estudios de validación adecuados de conformidad con las directrices aplicables y demostrarse que el procedimiento de prueba actualizado es por lo menos equivalente al anterior.
2. No deberán haberse introducido cambios en los límites totales de impurezas, ni detectarse nuevas impurezas no cuantificadas.
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 método de prueba no deberá ser un método biológico, inmunológico o inmunoquímico o un método que utilice un reactivo biológico (no deberá incluir métodos microbiológicos estándar incluidos en la farmacopea).
5. Deberá existir un procedimiento de prueba alternativo ya autorizado para el parámetro de especificación y dicho procedimiento no deberá haberse añadido a través de una notificación IA/IA(IN).

Documentación

1. Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE o en el formulario del volumen 6B para medicamentos veterinarios de la nota explicativa para los solicitantes, según convenga), que incluya una descripción del método analítico, un resumen de los datos de validación, especificaciones revisadas para las impurezas (en su caso).
2. Resultados comparativos de validación o, de ser necesario, resultados comparativos de análisis que muestren que la prueba actual y la propuesta son equivalentes. Este requisito no será aplicable en caso de adición de un nuevo procedimiento de prueba.

B.II.c.3. Cambio del origen de un excipiente o reactivo con riesgo de EET	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) De material de riesgo de EET de origen vegetal o sintético			
1. Para excipientes o reactivos no utilizados en la fabricación de una sustancia activa biológica o inmunológica o en un medicamento biológico o inmunológico	1	1	IA
2. Para excipientes o reactivos utilizados en la fabricación de una sustancia activa biológica o inmunológica o en un medicamento biológico o inmunológico		1, 2	IB
b) Cambio o introducción de un material de riesgo de EET o sustitución de un material de riesgo de EET por otro material de riesgo de EET, no incluido en un certificado de conformidad EET			II

Condiciones

1. Las especificaciones de liberación del excipiente y el producto terminado y del período de validez deberán seguir siendo las mismas.

Documentación

1. 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.
2. Estudio de equivalencia de los materiales, de los efectos sobre la producción del material final y de los efectos sobre el comportamiento (por ejemplo, características de disolución) del producto terminado.

B.II.c.4. Cambio de la síntesis o recuperación de un excipiente no incluido en la farmacopea (si se describe en el expediente)	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Cambio de importancia menor de la síntesis o recuperación de un excipiente no incluido en la farmacopea	1, 2	1, 2, 3, 4	IA
b) Las especificaciones se ven afectadas o se produce un cambio de las propiedades fisicoquímicas del excipiente que podría influir sobre la calidad del producto terminado			II
c) El excipiente es una sustancia biológica o inmunológica			II

Condiciones

1. La ruta y especificaciones de síntesis deberán ser idénticas 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 (V)ICH], o en las propiedades fisicoquímicas.
2. Quedan excluidos los adyuvantes.

Documentación

1. Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE o en el formulario para medicamentos veterinarios del volumen 6B de la nota explicativa para los solicitantes, según convenga).
2. Datos del análisis (en formato tabular comparativo) de al menos dos lotes (como mínimo a escala piloto) del excipiente fabricado de acuerdo con el proceso actual aprobado y el proceso propuesto.
3. En su caso, datos comparativos de las características de disolución del producto terminado 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.

B.II.d) *Control del producto terminado*

B.II.d.1. Cambio de los parámetros o límites de especificación del producto terminado	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Reducción de los límites de especificación	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Reducción de los límites de especificación de medicamentos con arreglo a la aprobación oficial del lote	1, 2, 3, 4	1, 2	IA _{IN}
c) Adición de un nuevo parámetro a la especificación con su correspondiente método de prueba	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
d) Supresión de un parámetro de especificación no significativo (por ejemplo, supresión de un parámetro obsoleto)	1, 2	1, 2, 6	IA
e) Cambio fuera del intervalo de los límites de especificación aprobados			II
f) Supresión de un parámetro de especificación que pueda tener un efecto importante sobre la calidad del producto terminado en general			II
g) Adición o sustitución (excepto productos biológicos o inmunológicos) de un parámetro de especificación como resultado de un problema de seguridad o calidad		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

Condiciones

1. El cambio no deberá ser consecuencia del compromiso asumido durante evaluaciones anteriores de revisar los límites de las especificaciones (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, por ejemplo, una nueva impureza no cualificada, cambio del total de límites de impurezas.
3. Todos los cambios deberán situarse en el ámbito de los límites aprobados actualmente.
4. El procedimiento de prueba deberá seguir siendo el mismo o bien los cambios en este deberán ser de importancia menor.
5. Los nuevos métodos de prueba no deberán referirse a una nueva técnica no estándar o a una técnica estándar utilizada de forma novedosa.
6. El método de prueba no deberá ser un método biológico, inmunológico o inmunoquímico o un método que utilice un reactivo biológico para una sustancia activa biológica.
7. El cambio no deberá referirse a una impureza genotóxica.

Documentación

1. Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE o en el formulario para medicamentos veterinarios del volumen 6B de la nota explicativa para los solicitantes, según convenga).
2. Cuadro comparativo de las especificaciones actuales y propuestas.
3. Información sobre cualquier método analítico y datos de validación, en su caso.

4. Datos del análisis de todos los parámetros de las especificaciones de dos lotes de producción (tres lotes de producción en el caso de productos biológicos, a menos que se justifique lo contrario) del producto terminado.
5. En su caso, datos comparativos de las características de disolución del producto terminado en al menos un lote a escala piloto que cumpla la especificación actual y la propuesta. En el caso de los medicamentos a base de plantas, se podrán aceptar datos comparativos de desintegración.
6. Justificación o evaluación de riesgos que indiquen que el parámetro no es significativo.
7. Justificación de los nuevos parámetros y límites de especificación.

B.II.d.2. Cambio del procedimiento de prueba para el producto terminado	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Cambios de importancia menor de un procedimiento de prueba aprobado	1, 2, 3, 4	1,2	IA
b) Supresión de un procedimiento de prueba si ya se ha autorizado un método alternativo	4	1	IA
c) Sustitución de un método de prueba biológico, inmunológico o inmunoquímico o de un método que utilice un reactivo biológico			II
d) Otros cambios de un procedimiento de prueba (incluyendo sustitución o adición)		1, 2	IB

Condiciones

1. Deberán haberse realizado estudios de validación adecuados de conformidad con las directrices aplicables y demostrarse que el procedimiento de prueba actualizado es por lo menos equivalente al anterior.
2. No deberán haberse introducido cambios en los límites totales 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 método de prueba no deberá ser un método biológico, inmunológico o inmunoquímico o un método que utilice un reactivo biológico (no deberá incluir métodos microbiológicos estándar incluidos en la farmacopea).

Documentación

1. Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE o en el formulario del volumen 6B para medicamentos veterinarios de la nota explicativa para los solicitantes, según convenga), que incluya una descripción del método analítico, un resumen de los datos de validación, especificaciones revisadas para las impurezas (en su caso).
2. Resultados comparativos de validación o, de ser necesario, resultados comparativos de análisis que muestren que la prueba actual y la propuesta son equivalentes. Este requisito no será aplicable en caso de adición de un nuevo procedimiento de prueba.

B.II.d.3. Modificaciones relativas a la introducción de la liberación en tiempo real o la liberación paramétrica en la fabricación del producto terminado	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
			II

Documentación

B.II.e) Sistema de cierre del envase

B.II.e.1. Cambio del acondicionamiento primario del producto terminado	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Composición cualitativa y cuantitativa			
1. Formas farmacéuticas sólidas	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA
2. Formas farmacéuticas semisólidas y no estériles		1, 2, 3, 5, 6	IB
3. Medicamentos estériles y biológicos o inmunológicos			II
4. El cambio se refiere a un acondicionamiento de menor protección, en el que se han introducido cambios de las condiciones de almacenamiento o reducción del período de validez			II

b) Tipo de envase			
1. Formas farmacéuticas sólidas, semisólidas y líquidas no estériles		1, 2, 3, 5, 6, 7	IB
2. Medicamentos estériles y biológicos o inmunológicos			II

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 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 pueden existir especificaciones no incluidas (indicando las medidas propuestas).

Documentación

1. Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE o en el formulario del volumen 6B para medicamentos veterinarios de la nota explicativa para los solicitantes, según convenga), incluyendo en su caso la información revisada sobre el producto.
2. Datos correspondientes al nuevo acondicionamiento (datos comparativos de permeabilidad, por ejemplo para O₂, CO₂, humedad).
3. En su caso, deberá demostrarse que no se produce interacción alguna entre el contenido y el material de acondicionamiento (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.
4. 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 o pueden existir especificaciones no incluidas (indicando las medidas propuestas).
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 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).
6. En su caso, cuadro comparativo entre las especificaciones del acondicionamiento actual y las del acondicionamiento propuesto.
7. Muestras del nuevo envase o cierre, en su caso, (véase la nota explicativa para los solicitantes, requisitos que deben cumplir las muestras en los Estados miembros/EMEA).

Nota: En el caso del procedimiento B.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.

B.II.e.2. Cambio de los parámetros o límites de las especificaciones del acondicionamiento primario del producto terminado	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Reducción de los límites de especificación	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Adición de un nuevo parámetro a la especificación con su correspondiente método de prueba	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Supresión de un parámetro de especificación no significativo (por ejemplo, supresión de un parámetro obsoleto)	1, 2	1, 2, 5	IA
d) Adición o sustitución de un parámetro de especificación como resultado de un problema de seguridad o calidad		1, 2, 3, 4, 6	IB

Condiciones

1. El cambio no deberá ser consecuencia del compromiso asumido durante evaluaciones anteriores de revisar los límites de las especificaciones (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.
3. Todos los cambios deberán situarse en el ámbito de los límites aprobados actualmente.
4. El procedimiento de prueba deberá seguir siendo el mismo o bien los cambios en este deberán ser de importancia menor.

- Los nuevos métodos de prueba no deberán referirse a una nueva técnica no estándar o a una técnica estándar utilizada de forma novedosa.

Documentación

- Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE o en el formulario para medicamentos veterinarios del volumen 6B de la nota explicativa para los solicitantes, según convenga).
- Cuadro comparativo de las especificaciones actuales y propuestas.
- Información sobre cualquier método analítico y datos de validación, en su caso.
- Datos de los análisis de todos los parámetros de especificación de dos lotes del acondicionamiento primario.
- Justificación o evaluación de riesgos que indiquen que el parámetro no es significativo.
- Justificación de los nuevos parámetros y límites de especificación.

B.II.e.3. Cambio del procedimiento de prueba para el acondicionamiento primario del producto terminado	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Cambios de importancia menor de un procedimiento de prueba aprobado	1, 2, 3	1, 2	IA
b) Otros cambios de un procedimiento de prueba (incluyendo sustitución o adición)	1, 3, 4	1, 2	IA
c) Supresión de un procedimiento de prueba si ya se ha autorizado un procedimiento de prueba alternativo	5	1	IA

Condiciones

- Deberán haberse realizado estudios de validación adecuados de conformidad con las directrices aplicables y los estudios de validación deberán demostrar que el procedimiento de prueba actualizado es por lo menos equivalente al anterior.
- 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).
- Los nuevos métodos de prueba no deberán referirse a una nueva técnica no estándar o a una técnica estándar utilizada de forma novedosa.
- La sustancia activa o producto terminado no deberá ser una sustancia biológica o inmunológica.
- Deberá existir un procedimiento de prueba alternativo ya autorizado para el parámetro de especificación y dicho procedimiento no deberá haberse añadido a través de una notificación IA/IA(IN).

Documentación

- Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE o en el formulario del volumen 6B para medicamentos veterinarios de la nota explicativa para los solicitantes, según convenga), que incluya una descripción del método analítico, un resumen de los datos de validación.
- Resultados comparativos de validación y, de ser necesario, resultados comparativos de análisis que muestren que la prueba actual y la propuesta son equivalentes. Este requisito no será aplicable en caso de adición de un nuevo procedimiento de prueba.

B.II.e.4. Cambio de la forma o dimensiones del envase o cierre (acondicionamiento primario)	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Medicamentos no estériles	1, 2, 3	1, 2, 4	IA
b) El cambio de forma o dimensiones se refiere a una parte esencial del material de acondicionamiento que pueda tener efectos importantes para la administración, uso, seguridad o estabilidad del producto terminado.			II
c) Medicamentos estériles		1, 2, 3, 4	IB

Condiciones

- No deberá producirse cambio alguno en la composición cualitativa o cuantitativa del envase.
- El cambio no deberá referirse a una parte esencial del material de acondicionamiento que afecte a la administración, uso, seguridad o estabilidad del producto terminado.
- Si se trata de un cambio del espacio vacío o de la relación entre superficie y volumen, se deberán haber iniciado estudios de estabilidad de conformidad con las directrices aplicables y los parámetros de estabilidad correspondientes deberán haberse evaluado en al menos dos lotes a escala piloto (tres en el caso de los medicamentos biológicos o inmunológicos) o a escala industrial, y el solicitante deberá contar con datos de estabilidad correspondientes como mínimo a tres meses (seis meses en el caso de los medicamentos biológicos o inmunológicos). 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).

Documentación

1. Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE o en el formulario del volumen 6B para medicamentos veterinarios de la nota explicativa para los solicitantes, según convenga), incluyendo una descripción, un dibujo detallado y la composición del material de acondicionamiento o cierre, así como la información revisada sobre el producto, en su caso.
2. Muestras del nuevo envase o cierre, en su caso (véase la nota explicativa para los solicitantes, requisitos que deben cumplir las muestras en los Estados miembros).
3. Se deberán haber realizado estudios de revalidación en el caso de los productos estériles que hayan sido objeto de esterilización terminal. Se deberán indicar los números de los lotes utilizados en dichos estudios, en su caso.
4. En caso de cambio del espacio vacío o de un cambio en 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 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 o pueden existir especificaciones no incluidas (indicando las medidas propuestas).

B.II.e.5. Cambio del tamaño del envase del producto terminado	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Cambio del número de unidades (por ejemplo, comprimidos, ampollas, etc.) en un 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 medicamentos estériles de administración parenteral para múltiples dosis (o de dosis única para uso parcial) y medicamentos biológicos o inmunológicos de administración parenteral para múltiples dosis			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

Condiciones

1. El tamaño del nuevo envase deberá coincidir con la posología y la duración del tratamiento aprobados 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 sección o secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE o en el formulario del volumen 6B para medicamentos veterinarios de la nota explicativa para los solicitantes, según convenga), incluyendo en su caso la información revisada sobre el producto.
2. Justificación del nuevo (o restante) tamaño del envase en la que se demuestre que tal tamaño coincide con el régimen de dosificación y la duración de uso 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).

Nota: En el caso del procedimiento B.II.e.5.c) y d), se recuerda a los solicitantes que cualquier cambio a la «dosificación» del medicamento requiere la presentación de una solicitud de extensión.

B.II.e.6. Cambio de cualquier parte del material del acondicionamiento (primario) que no entre en contacto con la fórmula del producto terminado [como color de los tapones a presión, códigos de color de las anillas de las ampollas, cambio de la protección de las agujas (uso de un plástico diferente)]	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

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 terminado.

Documentación

1. Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE o en el formulario del volumen 6B para medicamentos veterinarios de la nota explicativa para los solicitantes, según convenga), incluyendo en su caso la información revisada sobre el producto.

B.II.e.7. Cambio del proveedor de los componentes o dispositivos del acondicionamiento (si se menciona en el expediente)	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Supresión de un proveedor	1	1	IA
b) Sustitución o adición de un proveedor	1, 2, 3, 4	1, 2, 3	IA
c) Cualquier cambio de los proveedores de separadores para inhaladores dosificadores			II

Condiciones

1. No deberá tratarse de la supresión de un componente o dispositivo del acondicionamiento.
2. La composición cualitativa y cuantitativa de los componentes o dispositivos del acondicionamiento y las especificaciones de diseño deberán seguir siendo las mismas.
3. Las especificaciones y el método de control de calidad deberán ser al menos 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 o en el formulario para medicamentos veterinarios del volumen 6B de la nota explicativa para los solicitantes, según convenga).
2. En el caso de los medicamentos para uso humano, prueba de la marca CE.
3. Cuadro comparativo de las especificaciones actuales y propuestas, en su caso.

B.II.f) *Estabilidad*

B.II.f.1. Cambio del período de validez o de las condiciones de almacenamiento del producto terminado	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Reducción del período de validez del producto terminado			
1. Envasado para su venta	1	1, 2, 3	IA _{IN}
2. Tras ser abierto	1	1, 2, 3	IA _{IN}
3. Después de su dilución o reconstitución	1	1, 2, 3	IA _{IN}
b) Extensión del período de validez del producto terminado			
1. Envasado para su venta (basado en datos en tiempo real)		1, 2, 3	IB
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 basada en la extrapolación de datos de estabilidad no conforme con las directrices ICH (*)			II
5. Extensión del período de almacenamiento de un medicamento biológico o inmunológico conforme con un protocolo de estabilidad aprobado		1, 2, 3	IB
c) Cambio de las condiciones de almacenamiento de medicamentos biológicos, cuando los estudios de estabilidad no se han realizado de conformidad con el protocolo de estabilidad aprobado			II
d) Cambio de las condiciones de almacenamiento del producto terminado o del producto diluido o reconstituido		1, 2, 3	IB

Condiciones

- 1 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 o en el formulario para medicamentos veterinarios del volumen 6B de la nota explicativa para los solicitantes, según convenga). Esta modificación deberá contener los resultados de estudios de estabilidad en tiempo real apropiados (que abarquen todo el período de validez) realizados de conformidad con las directrices de estabilidad aplicables en al menos dos lotes a escala piloto ⁽¹⁾ del producto terminado en el material de acondicionamiento autorizado o tras ser abierto o reconstituido, según convenga, así como los resultados de las correspondientes pruebas microbiológicas, en su caso.

⁽¹⁾ Se aceptarán lotes a escala piloto con el compromiso de verificar el período de validez con lotes a escala de producción.

2. Información revisada sobre el producto.
3. Copia de la especificación aprobada del final del período de validez del producto terminado y, en su caso, especificaciones tras su dilución o reconstitución, o después de ser abierto.

(*) Nota: La extrapolación no será aplicable a los medicamentos biológicos o inmunológicos

B.II.g) *Espacio de diseño*

B.II.g.1. Introducción de un nuevo espacio de diseño o extensión de un espacio de diseño aprobado para el producto terminado, excepto los productos biológicos, en lo relativo a	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Una o varias operaciones unitarias del proceso de fabricación del producto terminado, incluyendo los controles o procedimientos de prueba del proceso resultantes		1, 2, 3	II
b) Los procedimientos de prueba para los excipientes, productos intermedios o el producto terminado		1, 2, 3	II

Documentación

1. 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 mecanicista sistemática de los atributos materiales y parámetros del proceso relativos a los atributos críticos de la calidad del producto terminado.
2. Descripción del espacio de diseño en formato tabular, que incluya las variables (atributos materiales y parámetros del proceso, en su caso) y sus intervalos propuestos.
3. Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE o en el formulario para medicamentos veterinarios del volumen 6B de la nota explicativa para los solicitantes, según convenga).

B.II.g.2. Introducción de un protocolo de gestión de cambios para el producto terminado posterior a la aprobación	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
		1, 2	II

Documentación

1. Descripción detallada del cambio propuesto.
2. Protocolo de gestión de cambios para el producto terminado.

B.II.g.3. Supresión de un protocolo de gestión de cambios aprobado para el producto terminado	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
	1	1	IA _{IN}

Condiciones

1. La supresión del protocolo de gestión de cambios aprobado para el producto terminado no deberá ser resultado de eventos imprevistos o de resultados no incluidos en la especificación durante la ejecución del cambio o cambios descritos en el protocolo.

Documentación

1. Justificación de la supresión propuesta.

B.III. CFE/EET/MONOGRAFÍAS

B.III.1. Presentación de un certificado de conformidad con la Farmacopea Europea nuevo o actualizado:	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
Para una sustancia activa Para un material de partida, reactivo o producto intermedio utilizado en el proceso de fabricación de la sustancia activa Para un excipiente			
a) Certificado de conformidad con la Farmacopea Europea para la monografía de Farmacopea Europea correspondiente			
1. Nuevo certificado de un fabricante ya aprobado	1, 2, 3, 4, 5, 8	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
2. Certificado actualizado de un fabricante ya aprobado	1, 2, 3, 4, 8	1, 2, 3, 4, 5	IA
3. Nuevo certificado de un nuevo fabricante (sustitución o adición)	1, 2, 3, 4, 5, 8	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
b) Certificado de conformidad EET de la Farmacopea Europea para una sustancia activa, material de partida, reactivo, producto intermedio o excipiente			
1. Nuevo certificado para una sustancia activa de un nuevo fabricante o uno ya aprobado	3, 6	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
2. Nuevo certificado para un material de partida, reactivo, producto intermedio o excipiente de un nuevo fabricante o uno ya aprobado	3, 6	1, 2, 3, 4, 5	IA
3. Certificado actualizado de un fabricante ya aprobado	7	1, 2, 3, 4, 5	IA

Condiciones

- Las especificaciones de liberación del producto terminado y del período de validez deberán seguir siendo las mismas.
- Las especificaciones adicionales (para Farmacopea Europea) de impurezas (excepto los disolventes residuales, siempre que sean conformes con ICH/VICH) y, en su caso, los requisitos específicos del producto (por ejemplo, características del tamaño de las partículas, forma polimórfica) no deberán sufrir modificaciones.
- El proceso de fabricación de la sustancia activa, material de partida, reactivo o 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.
- En el caso de las sustancias activas únicamente, estas se someterán a prueba inmediatamente antes de su uso si en el certificado de conformidad con la Farmacopea Europea no se incluye un período de reanálisis o si en el expediente no figuran datos que sustenten un período de reanálisis.
- La sustancia activa, material de partida, reactivo, producto intermedio o excipiente no deberán ser estériles.
- El principio no deberá formar parte de un medicamento veterinario destinado a su uso en animales que puedan contraer la EET.
- En el caso de los medicamentos veterinarios, no deberá haberse producido un cambio en el origen del material.
- En el caso de las sustancias activas a base de plantas, la ruta de fabricación, la forma física, el disolvente de extracción y el coeficiente de extracción de medicamento deberán seguir siendo los mismos.

Documentación

- Copia del certificado de conformidad con la Farmacopea Europea vigente (actualizado).
- En caso de adición de un sitio de fabricación, en el formulario de solicitud de modificación se deberán indicar claramente los fabricantes «actuales» y «propuestos» que figuran en la sección 2.5 (parte IA) del formulario de solicitud.
- Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE).

4. En su caso, un documento que contenga información sobre los materiales que formen parte del ámbito de aplicación de la *Nota explicativa sobre minimización del riesgo de transmisión de los agentes de la encefalopatía espongiforme animal a través de medicamentos*, incluso sobre aquellos utilizados en la fabricación de la sustancia activa o el excipiente. Se deberá incluir la siguiente información sobre cada uno de estos materiales: Nombre del fabricante, las especies y tejidos de los que se deriva el material, el país de origen de los animales de origen 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. En el caso de las sustancias activas, una declaración de la persona cualificada (PC) de cada uno de los titulares de autorizaciones de fabricación que figuran en la solicitud, cuando la sustancia activa se utilice como material de partida, y una declaración de la persona cualificada (PC) 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 de la sustancia activa 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 B.II.b.1). La fabricación de productos intermedios requerirá igualmente una declaración de la persona cualificada, mientras que para la actualización de los certificados de sustancias activas y productos intermedios solo será necesaria una declaración de la persona cualificada si existe un cambio de los sitios de fabricación que aparecen en la lista respecto a la versión registrada anterior del certificado.

B.III.2. Cambio para ajustarse a la Farmacopea Europea o la farmacopea nacional de un Estado miembro	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. Sustancia activa	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
2. Excipiente o material de partida de una sustancia activa	1, 2, 4	1, 2, 3, 4, 5	IA
b) Cambio para ajustarse a una actualización de la monografía correspondiente de la Farmacopea Europea o la farmacopea nacional de un Estado miembro	1, 2, 4, 5	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, 5	1, 2, 3, 4	IA

Condiciones

1. El cambio se efectuará exclusivamente para ajustarse a la farmacopea.
2. Las especificaciones adicionales para la farmacopea correspondientes a las propiedades específicas del producto (por ejemplo, características del tamaño de las partículas, forma polifórmica, bioensayos, agregaciones) no deberán sufrir modificaciones.
3. No deberán producirse cambios significativos de las características cualitativas y cuantitativas de impurezas, a menos que se reduzcan las especificaciones.
4. No será necesaria una validación adicional de un nuevo método de farmacopea o un método modificado.
5. En el caso de las sustancias activas a base de plantas, la ruta de fabricación, la forma física, el disolvente de extracción y el coeficiente de extracción de medicamento deberán seguir siendo los mismos.

Documentación

1. Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE o en el formulario para medicamentos veterinarios del volumen 6B de la nota explicativa para los solicitantes, según convenga).
2. Cuadro comparativo de las especificaciones actuales y propuestas.
3. Datos de los análisis de dos lotes de producción de la sustancia de que se trate para todas las pruebas de la nueva especificación.
4. Datos que demuestren la aptitud 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 su caso, datos del análisis (en formato tabulado comparativo) de dos lotes de producción del producto terminado que contenga la sustancia que cumple con la especificación actual y la propuesta y, además, datos comparativos de las características de disolución del producto terminado de al menos un lote a escala piloto, en su caso. En el caso de los medicamentos a base de plantas, se podrán aceptar datos comparativos de desintegración.

Nota: No es necesario notificar a las autoridades competentes una monografía actualizada de la Farmacopea Europea o de la farmacopea nacional de un Estado miembro en caso de que la monografía actualizada cumpla las normas establecidas en un plazo de seis meses a partir de su publicación y se mencione la «edición vigente» en el expediente de un medicamento autorizado.

B.IV PRODUCTOS SANITARIOS

B.IV.1. Cambio de un dispositivo de dosificación o administración	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Adición o sustitución de un dispositivo que no forme parte integrante del acondicionamiento primario			
1. Dispositivos con marca CE	1, 2, 3	1, 2, 4	IA _{IN}
2. Dispositivos sin marca CE, únicamente para medicamentos veterinarios		1, 3, 4	IB
3. Separadores para inhaladores dosificadores			II
b) Supresión de un dispositivo	4, 5	1, 5	IA _{IN}
c) Adición o sustitución de un dispositivo que forme parte integrante del acondicionamiento primario			II

Condiciones

1. El dispositivo de dosificación propuesto deberá suministrar la dosis requerida del producto de que se trate de acuerdo con la posología aprobada y deberá contarse con los resultados de estos estudios.
2. El nuevo dispositivo deberá ser compatible con el medicamento.
3. El cambio no deberá dar lugar a modificaciones sustanciales de la información sobre el producto.
4. El medicamento se deberá poder administrar con precisión.
5. En el caso de los medicamentos veterinarios, el dispositivo no deberá ser crucial para la seguridad de la persona que administre el producto.

Documentación

1. Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE o en el formulario del volumen 6B para medicamentos veterinarios de la nota explicativa para los solicitantes, según convenga), incluyendo una descripción, un dibujo detallado y la composición del material del dispositivo y del proveedor, en su caso, así como la información revisada sobre el producto.
2. Prueba de la marca CE
3. Datos que demuestren la exactitud, precisión y compatibilidad del dispositivo.
4. Muestras del nuevo dispositivo, en su caso, (véase la nota explicativa para los solicitantes, requisitos que deben cumplir las muestras en los Estados miembros).
5. Justificación de la supresión del dispositivo.

Nota: Para el procedimiento B.IV.1.c), se recuerda a los solicitantes que cualquier cambio que tenga por resultado una «nueva forma farmacéutica» requiere la presentación de una solicitud de extensión.

B.IV.2. Cambio de los parámetros o límites de especificación de un dispositivo de dosificación o administración para medicamentos veterinarios	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Reducción de los límites de especificación	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Adición de un nuevo parámetro a la especificación con su correspondiente método de prueba	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Ampliación de los límites de especificación aprobados, que puedan tener un efecto importante sobre la calidad del dispositivo en general			II
d) Supresión de un parámetro de especificación que tenga un efecto importante sobre la calidad del dispositivo en general			II
e) Adición de un parámetro de especificación como resultado de un problema de seguridad o calidad		1, 2, 3, 4, 6	IB
f) Supresión de un parámetro de especificación no significativo (por ejemplo, supresión de un parámetro obsoleto)		1, 2, 5	IA

Condiciones

1. El cambio no deberá ser consecuencia del compromiso asumido durante evaluaciones anteriores de revisar los límites de las especificaciones (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.

3. Todos los cambios deberán situarse en el ámbito de los límites aprobados actualmente.
4. El procedimiento de prueba deberá seguir siendo el mismo.
5. Los nuevos métodos de prueba no deberán referirse a una nueva técnica no estándar o a una técnica estándar utilizada de forma novedosa.

Documentación

1. Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE o en el formulario para medicamentos veterinarios del volumen 6B de la nota explicativa para los solicitantes, según convenga).
2. Cuadro comparativo de las especificaciones actuales y propuestas.
3. Información sobre cualquier nuevo método analítico y resumen de los datos de validación.
4. Datos de los análisis de dos lotes de producción para todas las pruebas de la nueva especificación.
5. Justificación o evaluación de riesgos que indiquen que el parámetro no es significativo.
6. Justificación de los nuevos parámetros y límites de especificación.

B.IV.3. Cambio del procedimiento de prueba de un dispositivo de dosificación o administración para medicamentos veterinarios	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Cambio de importancia menor de un procedimiento de prueba aprobado	1, 2	1, 2	IA
b) Otros cambios de un procedimiento de prueba (incluyendo sustitución o adición)	1, 3	1, 2	IA
c) Supresión de un procedimiento de prueba si ya se ha autorizado un procedimiento de prueba alternativo	4	1	IA

Condiciones

1. Deberán haberse realizado estudios de validación adecuados de conformidad con las directrices aplicables y demostrarse que el procedimiento de prueba actualizado es por lo menos equivalente al anterior.
2. El método de análisis deberá seguir siendo el mismo.
3. Los nuevos métodos de prueba no deberán referirse a una nueva técnica no estándar o a una técnica estándar utilizada de forma novedosa.
4. Deberá existir un procedimiento de prueba alternativo ya autorizado para el parámetro de especificación y dicho procedimiento no deberá haberse añadido a través de una notificación IA/IA(IN).

Documentación

1. Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE o en el formulario del volumen 6B para medicamentos veterinarios de la nota explicativa para los solicitantes, según convenga), que incluya una descripción del método analítico y un resumen de los datos de validación.
2. Resultados comparativos de validación y, de ser necesario, resultados comparativos de análisis que muestren que la prueba actual y la propuesta son equivalentes. Este requisito no será aplicable en caso de adición de un nuevo procedimiento de prueba.

B.V CAMBIOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN RESULTANTES DE OTROS PROCEDIMIENTOS REGLAMENTARIOS

B.V.a) APP/APAV

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

Condiciones

1. El archivo principal de 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 terminados 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 EMEA (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.

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

Condiciones

1. El archivo principal de 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 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 terminados 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 EMEA (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 APAV a los que hace referencia el medicamento, incluso si no son objeto de la solicitud.

B.V.b) *Consulta*

B.V.b.1. Actualización del expediente de calidad a raíz de una Decisión de la Comisión en virtud del procedimiento contemplado en los artículos 30 o 31 de la Directiva 2001/83/CE o en los artículos 34 o 35 de la Directiva 2001/82/CE (procedimiento de consulta)	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) El cambio aplica los resultados de la consulta (*)		1	IA _{IN}
b) La armonización del expediente de calidad no era parte de la consulta y la actualización tiene por finalidad armonizarlo			II

Documentación

- Se adjuntará a la carta de presentación de la solicitud de modificación una referencia a la Decisión de la Comisión correspondiente.

(*) Nota: Se aplica en aquellos casos en que el titular o titulares de autorizaciones de comercialización tengan que adoptar medidas para permitir que los Estados miembros cumplan la Decisión de la Comisión en un plazo de 30 días tras su notificación de conformidad con el artículo 34, apartado 3, de la Directiva 2001/83/CE y el artículo 38, apartado 3, de la Directiva 2001/82/CE.

B.V.c) *Protocolo de gestión de cambios*

B.V.c.1. Actualización del expediente de calidad a fin de aplicar los cambios solicitados por la EMEA o la autoridad nacional competente tras la evaluación de un protocolo de gestión de cambios	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) La aplicación del cambio no requiere datos de apoyo adicionales	1	1, 2, 4	IA _{IN}
b) La aplicación del cambio requiere datos de apoyo adicionales		1, 2, 3, 4	IB
c) Aplicación de un cambio para un medicamento biológico o inmunológico		1, 2, 3, 4, 5	IB

Condiciones

- El cambio propuesto deberá efectuarse en plena conformidad con el protocolo de gestión de cambios aprobado, lo que requiere su notificación inmediata tras la ejecución.

Documentación

- Referencia al protocolo de gestión de cambios aprobado.
- Declaración en la que se indique que el cambio es conforme con el protocolo de gestión de cambios aprobado y que los resultados del estudio cumplen los criterios de aceptación que se establecen en dicho protocolo. Además, una declaración en la que se indique que no es necesaria una evaluación de comparabilidad para medicamentos biológicos o inmunológicos.
- Resultados de los estudios realizados de conformidad con el protocolo de gestión de cambios aprobado.
- Modificación de la sección o secciones del expediente (presentadas en el formulario UE-CTE o en el formulario para medicamentos veterinarios del volumen 6B de la nota explicativa para los solicitantes, según convenga).
- Copia de las especificaciones aprobadas de la sustancia activa o del producto terminado.

C. CAMBIOS DE SEGURIDAD, EFICACIA Y FARMACOVIGILANCIA

C.I MEDICAMENTOS PARA USO HUMANO Y MEDICAMENTOS VETERINARIOS

C.I.1. Cambio del resumen de las características del producto, etiquetado o prospecto mediante un procedimiento en virtud de los artículos 30 o 31 de la Directiva 2001/83/CE o los artículos 34 o 35 de la Directiva 2001/82/CE (procedimiento de consulta)	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) El medicamento está incluido en el ámbito definido en la consulta (*)		1, 2, 3	IA _{IN}
b) El medicamento no está incluido en el ámbito definido en la consulta, pero el cambio aplica el resultado de esta y el titular de la autorización de comercialización no ha presentado nuevos datos complementarios		1, 2, 3	IB
c) El medicamento no está incluido en el ámbito definido en la consulta, pero el cambio aplica el resultado de esta con nuevos datos complementarios presentados por el titular de la autorización de comercialización		1, 3	II

Documentación

- Se adjuntará a la carta de presentación de la solicitud de modificación una referencia a la Decisión de la Comisión correspondiente, adjuntando el resumen de las características del producto, etiquetado o prospecto.

2. Una declaración que indique que las secciones correspondientes del resumen de las características del producto, etiquetado o prospecto propuestos son idénticas a las adjuntas a la Decisión de la Comisión relativa al procedimiento de consulta para el medicamento de que se trate.
3. Información revisada sobre el producto.

(*) *Nota:* Se aplica en aquellos casos en que el titular o titulares de autorizaciones de comercialización tengan que adoptar medidas para permitir que los Estados miembros cumplan la Decisión de la Comisión en un plazo de 30 días tras su notificación de conformidad con el artículo 34, apartado 3, de la Directiva 2001/83/CE y el artículo 38, apartado 3, de la Directiva 2001/82/CE.

C.I.2. Cambio 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 el titular de la autorización de comercialización no ha presentado nuevos datos complementarios		1, 2	IB
b) Aplicación del cambio o cambios que deben sustentarse mediante nuevos datos complementarios presentados por el titular de la autorización de comercialización (por ejemplo, comparabilidad)			II

Documentación

1. Se adjuntará a la carta de presentación de la solicitud de modificación una solicitud a la EMEA o autoridad nacional competente, en su caso.
2. Información revisada sobre el producto.

C.I.3. Aplicación del cambio o cambios solicitados por la EMEA o la autoridad nacional competente a raíz de la evaluación de una restricción urgente de seguridad, un etiquetado de clase, un informe periódico de actualización, un plan de gestión de riesgos, una medida de seguimiento u obligación específica, la presentación de datos en virtud de los artículos 45 y 46 del Reglamento (CE) n° 1901/2006, o modificaciones para reflejar el resumen de las características del producto Core SPC de una autoridad competente	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Aplicación del cambio o cambios de redacción acordados para los cuales el titular de la autorización de comercialización no ha presentado nuevos datos complementarios		1, 2	IB
b) Aplicación del cambio o cambios que deben sustentarse mediante nuevos datos complementarios presentados por el titular de la autorización de comercialización			II

Documentación

1. Se adjuntará a la carta de presentación de la solicitud de modificación una solicitud a la EMEA o autoridad nacional competente, adjuntando el informe de evaluación correspondiente, si se dispone de este.
2. Información revisada sobre el producto.

Nota: Se recuerda a los titulares de las autorizaciones de comercialización que, una vez que dispongan de nueva información que pueda implicar la modificación de la autorización de comercialización, esta información deberá presentarse sin demora como modificación a las autoridades competentes, sin esperar a la evaluación de estos datos a través de uno de los procedimientos antes mencionados.

C.I.4. Modificaciones relativas a cambios significativos del resumen de las características del producto derivados en particular de nuevos datos de calidad, preclínicos, clínicos o de farmacovigilancia	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
			II
C.I.5. Cambio de la situación jurídica de un medicamento autorizado mediante 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

Documentación

- 1 Se adjuntará a la carta de presentación de la solicitud de modificación una 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.

Nota: En el caso de los medicamentos autorizados mediante 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.I.6. 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			IB

Nota: Cuando la adición o modificación de una indicación terapéutica tenga lugar en el marco de la aplicación de los resultados de un procedimiento de consulta o de cambios de la información sobre un medicamento genérico, híbrido o biosimilar a raíz de la evaluación del mismo cambio para el medicamento de referencia, se aplicarán las modificaciones C.I.1 y C.I.2, respectivamente.

C.I.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.

Nota: 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.I.8. Introducción de un nuevo sistema de farmacovigilancia	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Que no haya sido evaluado por la autoridad nacional competente o la EMEA para otro medicamento del mismo titular de la autorización de comercialización			II
b) Que haya sido evaluado por la autoridad nacional competente o la EMEA para otro medicamento del mismo titular de la autorización de comercialización (*)		1	IB

Documentación

1. La nueva descripción detallada del sistema de farmacovigilancia (DDSF)

(*) *Nota:* Esta modificación comprende la situación en la que la aplicabilidad de un sistema de farmacovigilancia que ya ha sido evaluado tiene que ser evaluado para la nueva autorización de comercialización (por ejemplo, en el momento de la cesión de la autorización de comercialización).

C.I.9. Cambios de un sistema de farmacovigilancia ya existente descrito en la DDSF	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Cambio de la persona cualificada encargada de la farmacovigilancia (QPPV)	1	1	IA _{IN}
b) Cambio de la información de contacto de la QPPV	1	2	IA _{IN}
c) Cambio del procedimiento de suplencia de la QPPV	1	2	IA _{IN}
d) Cambio de la base de datos de seguridad (por ejemplo, introducción de una nueva base de datos de seguridad, incluyendo la transferencia de la colección de datos de seguridad o análisis y notificación del nuevo sistema)	1, 2, 3	2	IA _{IN}
e) Cambios en los principales acuerdos contractuales con otras personas u organizaciones implicadas en el cumplimiento de las obligaciones de farmacovigilancia descritas en la DDSF, en particular cuando se subcontraten la notificación electrónica de los informes sobre casos de seguridad específicos, las principales bases de datos, la detección de señales o la compilación de los informes periódicos actualizados en materia de seguridad	1	2	IA _{IN}

f) Supresión de temas incluidos en los procedimientos escritos que describen actividades de farmacovigilancia	1	2	IA _{IN}
g) Cambio del centro que realiza actividades de farmacovigilancia	1	2	IA _{IN}
h) Otros cambios de la DDSF que no influyan sobre el funcionamiento del sistema de farmacovigilancia (por ejemplo, cambio del principal lugar de almacenamiento o archivo, cambios administrativos, actualización de siglas, cambio de la denominación de funciones o procedimientos)	1	2	IA
i) Cambios de una DDSF a raíz de la evaluación de la misma DDSF en relación con otro medicamento del mismo titular de la autorización de comercialización	4	2, 3	IA _{IN}

Condiciones

1. El sistema de farmacovigilancia no deberá sufrir modificaciones.
2. Se deberá haber validado el sistema de la base de datos.
3. Se deberá haber validado la transferencia de datos procedentes de otros sistemas de bases de datos.
4. Los mismos cambios de la DDSF deberán introducirse para todos los medicamentos del mismo titular de la autorización de comercialización (misma versión final de la DDSF).

Documentación

1. La versión más reciente de la DDSF, incluyendo: a) un CV resumido de la nueva QPPV, b) prueba del registro de la QPPV en EudraVigilance, y c) una nueva declaración del titular de la autorización de comercialización y de la QPPV sobre su disponibilidad y los medios de notificación de reacciones adversas firmada por la nueva QPPV y el titular de la autorización de comercialización, en la que se reflejen otros cambios trascendentes, por ejemplo, para el organigrama.
2. Versión más reciente de la DDSF o versión más reciente de las adiciones específicas de productos, en su caso. En el caso de la letra b), si la información de contacto de la QPPV no se había incluido inicialmente en la DDSF, no será necesario presentar una versión revisada de esta, sino tan solo un formulario de solicitud o notificación.
3. Referencia de la solicitud o procedimiento y producto en el que se aceptaron los cambios.

Nota para el inciso i): La evaluación de una DDSF presentada como parte de una nueva modificación, extensión o autorización de comercialización puede dar lugar a cambios a petición de la autoridad nacional competente o la EMEA en dicha DDSF. En tal caso, los mismos cambios pueden introducirse en la DDSF de otras autorizaciones de comercialización del mismo titular mediante la presentación de una modificación (agrupada) de tipo IA_{IN}.

C.II. MEDICAMENTOS VETERINARIOS – CAMBIOS ESPECÍFICOS

C.II.1. Modificaciones relativas a un cambio o adición de una especie no productora de alimentos	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
			II
C.II.2 Supresión de una especie productora o no de alimentos	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Supresión resultante de un problema de seguridad			II
b) Supresión no resultante de un problema de seguridad		1, 2	IB
Documentación			
1. Justificación de la supresión de la especie.			
2. Información revisada sobre el producto.			
C.II.3. Cambio del período de retirada de un medicamento veterinario	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
			II
C.II.4. Modificaciones relativas a la sustitución o adición de un serotipo, cepa, antígeno o combinación de serotipos, cepas o antígenos para una vacuna veterinaria contra la gripe aviar, la fiebre aftosa o la fiebre catarral ovina	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
			II

C.II.5. Modificaciones relativas a la sustitución de una cepa para una vacuna veterinaria contra la gripe equina	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
			II
C.II.6. Cambios del etiquetado o prospecto no relacionados con el resumen de las características del producto	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
			IB

Nota: En el presente anexo no se abordan los cambios del etiquetado o prospecto no relacionados con el resumen de las características de los medicamentos para uso humano, ya que en el artículo 61, apartado 3, de la Directiva 2001/83/CE se establece un procedimiento de notificación específico para estos cambios. Puesto que la Directiva 2001/82/CE no recoge una disposición correspondiente para los medicamentos veterinarios, estos cambios se incluyen en esta modificación.

D. APP/APAV

D.1. Cambio del nombre o dirección del titular del certificado del APAV	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
	1	1	IA _{IN}

Condiciones

1. El titular del certificado del APAV deberá seguir siendo la misma persona jurídica.

Documentación

1. Un documento formal del órgano oficial competente (por ejemplo, la Cámara de Comercio), en el que se mencione el nuevo nombre o nueva dirección.

D.2. Cambio del nombre o dirección del titular del APP	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
	1	1	IA _{IN}

Condiciones

1. El titular del certificado del APP deberá seguir siendo la misma persona jurídica.

Documentación

1. Un documento formal del órgano oficial competente (por ejemplo, la Cámara de Comercio), en el que se mencione el nuevo nombre o nueva dirección.

D.3. Cambio o cesión del actual titular del certificado del APP a un nuevo titular de este certificado, es decir, 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 cesión propuesta, firmado por ambas empresas.
2. Copia de la página más reciente «Certificado de conformidad con la legislación de la Unión del archivo principal de plasma (APP) de la EMEA» del certificado del APP.
3. Prueba de establecimiento del nuevo titular (extracto del registro de sociedades y su traducción inglesa), firmada por ambas empresas.
4. Confirmación de la cesión de la documentación completa del APP desde la certificación inicial del APP para el cesionario, firmada por ambas empresas.
5. Carta de autorización, incluyendo la información de contacto de la persona encargada 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.

D.4. Cambio del nombre o dirección de un centro de transfusión sanguínea, incluidos 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 carácter administrativo (por ejemplo, fusión, adquisición), en nombre del centro de transfusión sanguínea o centro de recogida, siempre que el primero siga siendo el mismo.

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.

D.5. Sustitución o adición 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
		1, 2, 3	IB

Documentación

1. Datos epidemiológicos de los marcadores virales relacionados con el centro de recogida de sangre o plasma correspondientes a los tres últimos años. En el caso de los centros recién abiertos o si no se dispone aún de datos, una declaración en la que se indique que los datos epidemiológicos se presentarán con ocasión de la próxima actualización anual.
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. Secciones y anexos actualizados correspondientes del expediente del APP.

D.6. Supresión o cambio de situación (en funcionamiento o fuera de servicio) de los establecimientos o centros utilizados para la recogida de sangre o plasma o para analizar donaciones o bancos de plasma	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
	1, 2	1	IA

Condiciones

1. El motivo de la supresión o cambio de situación no debe estar relacionado con cuestiones relacionadas con las buenas prácticas de fabricación.
2. Los establecimientos o centros deberán cumplir con las inspecciones contempladas en la legislación en caso de entrar en servicio después de no estar en funcionamiento.

Documentación

1. Secciones y anexos actualizados correspondientes del expediente del APP.

D.7. Adición de un nuevo centro de transfusión sanguínea no incluido en el APP para la recogida de sangre o plasma	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
			II
D.8. Sustitución o adición de un centro de recogida de sangre para analizar donaciones o bancos de plasma dentro de un centro que ya figure en el APP	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
		1, 2	IB

Documentación

1. Declaración en la que se indique que las pruebas se realizan siguiendo los mismos procedimientos operativos normalizados (PON) o métodos de prueba ya aceptados.
2. Secciones y anexos actualizados correspondientes del expediente del APP.

D.9. Adición de un nuevo centro de transfusión sanguínea 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
D.10. Sustitución o adición de un nuevo centro de transfusión sanguínea en el que se almacene plasma	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
		1, 2	IB

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 ya aceptado.
2. Secciones y anexos actualizados correspondientes del expediente del APP.

D.11. Supresión de un centro de transfusión sanguínea en el que se almacene plasma	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
	1	1	IA
Condiciones			
1. El motivo de la supresión no deberá estar relacionado con cuestiones relativas a las buenas prácticas de fabricación.			
Documentación			
1. Secciones y anexos actualizados correspondientes del expediente del APP.			
D.12. Sustitución o adición de una organización que interviene en el transporte de plasma	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
		1	IB
Documentación			
1. Secciones y anexos actualizados del expediente del APP, incluyendo una lista de todos los centros de transfusión sanguínea que utilicen esta organización de transporte, un resumen del sistema existente para garantizar que el transporte se realice en condiciones adecuadas (tiempo, temperatura y cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación) y confirmación de que se han validado las condiciones de transporte.			
D.13. Supresión de una organización que interviene en el transporte de plasma	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
	1	1	IA
Condiciones			
1. El motivo de la supresión no deberá estar relacionado con cuestiones relativas a las buenas prácticas de fabricación.			
Documentación			
1. Secciones y anexos actualizados correspondientes del expediente del APP.			
D.14. Adición de un kit de prueba provisto de la marca CE para analizar donaciones, cuando sea nuevo o una sustitución de uno ya existente	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
	1	1, 2	IA
Condiciones			
1. El nuevo kit de prueba deberá llevar la marca CE.			
Documentación			
1. Lista del sitio o sitios en los que se utiliza el kit.			
2. Secciones y anexos actualizados correspondientes del expediente del APP, incluyendo la información actualizada sobre las pruebas contemplada en la «Directriz sobre los requisitos de información científica de un APP» (<i>Guideline on the scientific data requirements for a PMF</i>).			
D.15. Adición de un kit de prueba no provisto de la marca CE para analizar donaciones, cuando sea nuevo o una sustitución de uno ya existente	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) El nuevo kit no ha sido aprobado previamente en el APP para analizar donaciones en un centro de transfusión sanguínea			II
b) El nuevo kit ha sido aprobado previamente en el APP para analizar donaciones en un centro de transfusión sanguínea		1, 2	IA
Documentación			
1. Lista de los centros de prueba donde se utiliza actualmente el kit y lista de los centros de prueba en los que se utilizará.			
2. Secciones y anexos actualizados correspondientes del expediente del APP, incluyendo la información actualizada sobre las pruebas contemplada en la «Directriz sobre los requisitos de información científica de un APP».			
D.16. Cambio del kit o método utilizado para analizar bancos (análisis de anticuerpos o antígenos, o pruebas de NAT)	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
			II
D.17. Introducción o extensión de un procedimiento para el período de retención	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
	1	1	IA
Condiciones			
1. El procedimiento para el período de retención deberá ser más estricto (por ejemplo, liberación únicamente tras un nuevo análisis de los donantes).			

Documentación			
1. Secciones actualizadas correspondientes del expediente del APP, incluyendo la razón de la introducción o extensión del período de retención, los lugares en los que se aplica el período de retención y, para los cambios del procedimiento, un esquema arbóreo de las decisiones en el que se indiquen las nuevas condiciones.			
D.18. Retirada de un período de retención o reducción de su duración	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
		1	IB
Documentación			
1. Secciones actualizadas correspondientes del expediente del APP.			
D.19. Sustitución o adición 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, 2	1	IA
b) Los nuevos contenedores de sangre no llevan la marca CE			II
Condiciones			
1. El contenedor deberá llevar la marca CE.			
2. 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.			
D.20. Cambio de 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 hacer más estrictas las condiciones y ser conforme con 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).			
D.21. Introducción de una prueba para los marcadores virales, cuando esta introducción tenga efectos importantes para la evaluación del riesgo viral	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
			II
D.22. 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.			
D.23. Cambio de las medidas que se adoptarían si se descubriera posteriormente que algunas donaciones deberían haberse excluido del procesamiento (procedimiento retrospectivo)	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
			II