

Comunicación de la Comisión — Directriz sobre la aplicación de los procedimientos establecidos en los capítulos II, III y IV del Reglamento (CE) n° 1234/2008 de la Comisión, relativo al examen de las modificaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización de medicamentos para uso humano y medicamentos veterinarios

(2009/C 323/04)

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 «el Reglamento sobre modificaciones», se publicó en el Diario Oficial el 12 de diciembre de 2008. El Reglamento sobre modificaciones tiene por objetivo establecer un marco jurídico más simple, más claro y más flexible para tratar las modificaciones de las autorizaciones de comercialización de medicamentos y garantizar un elevado nivel de protección de la salud pública y la salud animal.

El artículo 4, apartado 1, letra b), del Reglamento de modificaciones encarga a la Comisión el cometido de elaborar directrices sobre la aplicación de los procedimientos establecidos en sus capítulos II, III y IV, y sobre la documentación que debe presentarse de conformidad con estos procedimientos.

Por lo tanto, la presente directriz proporciona pormenores sobre la aplicación de dichos procedimientos y contempla los pasos que deben seguirse desde la presentación de una solicitud de examen de modificaciones de los términos de una autorización de comercialización, hasta el resultado definitivo del procedimiento relativo a dicha solicitud y el calendario y el procedimiento aplicables para que las autoridades competentes modifiquen los términos de la autorización de comercialización cuando ello sea necesario a raíz de la aprobación de una modificación.

La presente directriz pretende facilitar la interpretación y la aplicación del Reglamento sobre modificaciones. Si surgen dudas en cuanto a las normas aplicables, se hará referencia a las disposiciones pertinentes del Reglamento sobre modificaciones.

Las definiciones pertinentes para la presente directriz proceden de la Directiva 2001/82/CE, la Directiva 2001/83/CE, el Reglamento (CE) n° 726/2004 y del propio Reglamento sobre modificaciones. Además, para los fines de la presente directriz, los solicitantes pertenecientes a la misma empresa matriz o al mismo grupo de empresas y los solicitantes que hayan concluido acuerdos o hayan concertado prácticas para la comercialización del medicamento de que se trate, serán considerados como un mismo titular de autorización de comercialización⁽²⁾.

La presente directriz se aplica a las modificaciones enumeradas en el artículo 1, apartado 1, del Reglamento sobre modificaciones. Cuando se haga referencia en la presente directriz al pro-

cedimiento centralizado, se entenderá el que se aplica al tratamiento de las modificaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización concedidas de conformidad con el Reglamento (CE) n° 726/2004; cuando se haga referencia al procedimiento nacional, se entenderá el que se aplica al tratamiento de las modificaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización concedidas de conformidad con la Directiva 87/22/CEE, los artículos 32 y 33 de la Directiva 2001/82/CE, y los artículos 28 y 29 de la Directiva 2001/83/CE, así como las autorizaciones concedidas a raíz de los procedimientos contemplados en los artículos 36, 37 y 38 de la Directiva 2001/82/CE o de los artículos 32, 33 y 34 de la Directiva 2001/83/CE, que ha llevado a una armonización completa. Se excluyen del objeto de la presente directriz las modificaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización concedidas con arreglo a procedimientos puramente nacionales.

Cuando se haga referencia en la presente directriz a los «Estados miembros interesados», de conformidad con el artículo 2, apartado 6, del Reglamento sobre modificaciones, se entenderán los Estados miembros cuyas autoridades competentes hayan concedido una autorización de comercialización del medicamento en cuestión; cuando se haga referencia a los «Estados miembros interesados», se entenderán todos los Estados miembros excepto el Estado miembro de referencia.

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

El tratamiento de las modificaciones abarca las categorías siguientes, definidas en el artículo 2 del Reglamento sobre modificaciones:

- modificaciones de importancia menor de tipo IA,
- modificaciones de importancia menor de tipo IB,
- modificaciones de importancia mayor de tipo II,
- extensiones,
- restricciones urgentes de seguridad.

Respecto de cada categoría mencionada, se facilitará orientación sobre la solicitud de modificaciones, la agrupación de modificaciones y el tratamiento de las modificaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización de medicamentos para uso humano y medicamentos veterinarios enumeradas en el artículo 1, apartado 1, del Reglamento sobre modificaciones.

⁽¹⁾ DO L 334 de 12.12.2008, p. 7.

⁽²⁾ DO C 229 de 22.7.1998, p. 4.

Para permitir una planificación óptima, la disponibilidad de recursos y la previsión de posibles cuestiones de procedimiento (como la tramitación de solicitudes coincidentes), se pide encarecidamente a los titulares de autorizaciones de comercialización que informen al Estado miembro de referencia o a la Agencia Europea de Medicamentos (en lo sucesivo «la Agencia») ⁽¹⁾ de las solicitudes de modificación que tengan previstas para los siguientes seis a doce meses. En particular, se recomienda que los titulares de autorizaciones de comercialización informen, como mínimo con dos meses de antelación, al Estado miembro de referencia o a la Agencia de su intención de presentar modificaciones agrupadas no enumeradas en el anexo III del Reglamento sobre modificaciones, junto con una justificación de la agrupación.

Los titulares de autorizaciones de comercialización podrán plantear al Estado miembro de referencia o a la Agencia sus preguntas sobre próximas solicitudes de modificación. Cuando proceda, podrá organizarse un intercambio de puntos de vista previo a la solicitud con el Estado miembro de referencia o la Agencia con el fin de obtener asesoramiento adicional en materia reglamentaria y de procedimiento, centrado específicamente en las próximas solicitudes.

Nótese que cuando un grupo de modificaciones consiste en modificaciones de tipos diferentes, el grupo se presentará y será tramitado con arreglo al tipo «máximo» de modificación de las comprendidas en el grupo. Por ejemplo, un grupo que consista en una extensión y una modificación de importancia mayor de tipo II será tratado como una solicitud de extensión; un grupo que consista en modificaciones de importancia menor de tipo IB y de tipo IA se tramitará como una notificación de tipo IB.

Cuando se haga referencia en la presente directriz a la presentación de notificaciones o solicitudes de modificación, en los procedimientos centralizados la Agencia publicará el número de ejemplares que deberán presentarse respecto de cada tipo de procedimiento, y en los procedimientos nacionales lo harán los grupos de coordinación establecidos en virtud del artículo 31 de la Directiva 2001/82/CE por lo que se refiere a los medicamentos veterinarios y del artículo 27 de la Directiva 2001/83/CE por lo que se refiere a los medicamentos para uso humano (en lo sucesivo, «el grupo de coordinación»).

Se advierte a los titulares de autorizaciones de comercialización de que deben facilitar inmediatamente a la autoridad competente todas las informaciones que solicite sobre la aplicación de una modificación determinada.

2.1. Modificaciones de importancia menor de tipo IA

En este punto se ofrece orientación sobre la aplicación de los artículos 7, 8, 11, 14, 17, 23 y 24 del Reglamento sobre modificaciones, relativos a modificaciones de importancia menor de tipo IA.

El Reglamento sobre modificaciones y la «directriz de la Comisión sobre los detalles de las diversas categorías de modificaciones» (en lo sucesivo, «directriz de la Comisión sobre clasificación») establecen una lista de las modificaciones que deben considerarse como modificaciones de importancia menor de

tipo IA. Estas modificaciones de importancia menor no precisan de aprobación previa, pero el titular de la autorización de comercialización debe notificarlas en un plazo de doce meses a partir de su aplicación (procedimiento «Hacer y notificar») No obstante, determinadas modificaciones de importancia menor de tipo IA requieren una notificación inmediata después de su aplicación, para garantizar que no se interrumpa el control del medicamento.

La directriz de la Comisión sobre clasificación aclara las condiciones que deben cumplirse para que un cambio siga un procedimiento de notificación de tipo IA y especifica cuáles son las modificaciones de importancia menor de tipo IA que deben notificarse inmediatamente después de su aplicación.

2.1.1. Presentación de notificaciones de tipo IA

En un plazo de doce meses o inmediatamente después de la aplicación de una variación de importancia menor de tipo IA, el titular de la autorización de comercialización presentará una notificación simultáneamente a todos los Estados miembros interesados o a la Agencia. El titular de la autorización de comercialización podrá incluir una modificación de importancia menor de tipo IA que no esté sujeta a notificación inmediata en la presentación de una modificación de importancia menor de tipo IA para notificación inmediata o a cualquier otra modificación. Se cumplirán las condiciones establecidas en el artículo 7, apartado 2, letras a) y b), del Reglamento sobre modificaciones.

El plazo de doce meses establecido para notificar modificaciones de importancia menor de tipo IA permite que se informe sobre estas modificaciones anualmente, de manera que un titular de autorización de comercialización puede presentar varias modificaciones de importancia menor de tipo IA que se han aplicado en los doce meses anteriores.

El titular de la autorización de comercialización podrá agrupar varias modificaciones de importancia menor de tipo IA en una sola notificación, conforme a lo establecido en el artículo 7, apartado 2, del Reglamento sobre modificaciones. El Reglamento sobre modificaciones prevé varias maneras de hacerlo. El titular de la autorización puede presentar un grupo de modificaciones de importancia menor de tipo IA de los términos de una autorización de comercialización en una sola notificación siempre que se notifiquen al mismo tiempo a la misma autoridad competente. El titular de la autorización de comercialización también puede agrupar varias modificaciones de importancia menor de tipo IA de los términos de una autorización de comercialización en una sola notificación siempre que estas modificaciones sean las mismas para todas las autorizaciones de comercialización y se notifiquen al mismo tiempo a la misma autoridad competente.

Cuando se combinen la presentación del informe anual y la agrupación de modificaciones de importancia menor de tipo IA, podrá ocurrir que el llamado «informe anual» incluya varias notificaciones; algunas de esas notificaciones se referirán a modificaciones aisladas de importancia menor de tipo IA, otras, a un grupo de modificaciones de importancia menor de tipo IA de los términos de una autorización de comercialización y otras, a un grupo de modificaciones de importancia menor de tipo IA de los términos de varias autorizaciones de comercialización, conforme a lo previsto en el artículo 7, apartado 2, letra a), del Reglamento sobre modificaciones.

⁽¹⁾ Cuando se haga referencia en este contexto al «Estado miembro de referencia», se tratará de productos aprobados mediante un procedimiento nacional. Cuando se haga referencia a la Agencia, se tratará de productos aprobados mediante el procedimiento centralizado.

Cuando no se cumplan las condiciones para la agrupación, figurará en el informe anual una notificación por cada modificación presentada.

La notificación contendrá los elementos enumerados en el anexo IV del Reglamento sobre modificaciones, presentados del modo siguiente con arreglo a las rúbricas y la numeración adecuadas del formato de las «Normas sobre medicamentos de la Comunidad Europea», volumen 2B, Nota explicativa para los solicitantes (en lo sucesivo, EU-CTD) o en el formato de la Nota explicativa para los solicitantes, volumen 6B, (medicamentos para uso veterinario, si no está disponible el formato EU-CTD):

- carta de presentación,
- el correspondiente formulario UE de solicitud de modificación (publicado en la Nota explicativa para los solicitantes) completado, con los datos de la autorización o las autorizaciones de comercialización de que se trate y la indicación de todas las modificaciones presentadas, junto con su fecha de aplicación. Cuando una modificación sea consecuencia de otra o esté vinculada con otra, se facilitará una descripción de la relación entre dichas modificaciones en la sección pertinente del formulario de solicitud,
- referencia a la parte de la directriz de la Comisión sobre clasificación, con indicación de que se cumplen todas las condiciones y todos los requisitos en materia de documentación, o referencia a la recomendación emitida de conformidad con el artículo 5, si procede, utilizada para la solicitud,
- toda la documentación especificada en la directriz de la Comisión sobre clasificación,
- si las modificaciones afectan al resumen de las características del producto, al etiquetado o al prospecto: la versión revisada del resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto (en lo sucesivo «la información sobre el producto»), presentada en el formato adecuado. Cuando una modificación de tipo IA afecte al diseño general y a la legibilidad del embalaje exterior y del acondicionamiento primario o del prospecto, deberán proporcionarse maquetas o muestras de conformidad con lo dispuesto en el capítulo 7 del volumen 2A o del volumen 6A de la Nota explicativa para los solicitantes o conforme a lo acordado con el Estado miembro de referencia o la Agencia caso por caso.

Por lo que se refiere a las modificaciones en el marco del procedimiento nacional, conviene que el Estado miembro de referencia reciba además la lista de fechas de expedición con indicación del número de procedimiento de la modificación de tipo IA, las fechas de envío de las solicitudes a los Estados miembros interesados y la confirmación del pago de las tasas correspondientes con arreglo a lo establecido por las autoridades nacionales competentes.

Por lo que se refiere a las modificaciones en el marco del procedimiento centralizado, como se establece en el Reglamento (CE) n° 297/95 del Consejo, la tasa correspondiente a las modificaciones de importancia menor de tipo IA debe pagarse de conformidad con los procedimientos financieros de la Agencia.

Para modificaciones de importancia menor de tipo IA agrupadas que se refieran a varias autorizaciones de comercialización de un mismo titular se presentarán, de conformidad con el artículo 7 del Reglamento sobre modificaciones, una carta de

presentación y un formulario comunes, acompañados de justificantes separados y, si procede, de información revisada sobre el producto referentes a cada uno de los medicamentos afectados. De este modo, las autoridades competentes podrán actualizar el expediente de cada una de las autorizaciones de comercialización incluidas en el grupo con la información modificada o nueva pertinente.

2.1.2. Examen de modificaciones de tipo IA en el marco del procedimiento nacional

El Estado miembro de referencia examinará la notificación de tipo IA en un plazo de treinta días a partir de la fecha de recepción.

A los treinta días a más tardar, el Estado miembro de referencia informará de los resultados de su examen al titular de la autorización de comercialización y a los Estados miembros interesados. Si la autorización de comercialización requiere alguna enmienda de la decisión por la que se concedió la autorización de comercialización, todos los Estados miembros interesados actualizarán la autorización de comercialización en un plazo de dos meses a partir de la fecha de recepción de los resultados del examen enviados por el Estado miembro de referencia o en un plazo de seis meses a partir de la recepción de los resultados del examen enviados por el Estado miembro de referencia por lo que se refiere a las modificaciones de importancia menor de tipo IA que requieren notificación inmediata.

Cuando se presenten una o varias modificaciones de importancia menor de tipo IA como parte de una notificación, el Estado miembro de referencia informará al titular de la autorización de comercialización de la modificación o las modificaciones que hayan sido aceptadas o rechazadas a raíz del examen. El titular de la autorización de comercialización dejará inmediatamente de aplicar la modificación o modificaciones rechazadas. Aunque en el caso de las variaciones de importancia menor de tipo IA no aportar con la solicitud toda la documentación requerida no da lugar necesariamente al rechazo inmediato de la modificación si el solicitante proporciona inmediatamente cualquier documento que le reclame la autoridad competente, cabe destacar que, en determinadas circunstancias, es posible que sean rechazadas modificaciones de importancia menor de tipo IA, lo que tendría como consecuencia que el solicitante debería dejar de aplicar modificaciones que ya estuvieran aplicándose.

2.1.3. Examen de modificaciones de tipo IA en el marco del procedimiento centralizado

La Agencia examinará la notificación de tipo IA en un plazo de treinta días a partir de la fecha de recepción, sin participación del ponente para el producto afectado designado por el Comité de Medicamentos de Uso Humano o por el Comité de Medicamentos Veterinarios. No obstante, la Agencia transmitirá al ponente, para información, una copia de la notificación de tipo IA.

A los treinta días a más tardar, la Agencia informará de los resultados de su examen al titular de la autorización de comercialización y a la Comisión, y asimismo de si la decisión de la Comisión por la que se concedió la autorización de comercialización requiere alguna enmienda. En este caso, la Comisión actualizará la autorización de comercialización en un plazo de dos meses, o en un plazo de seis meses por lo que se refiere a las modificaciones de importancia menor de tipo IA que requieren notificación inmediata.

Cuando se presenten una o varias modificaciones de importancia menor de tipo IA como parte de una notificación, la Agencia informará con claridad al titular de la autorización de comercialización y a la Comisión de las variaciones que hayan sido aceptadas o rechazadas a raíz del examen. El titular de la autorización de comercialización dejará inmediatamente de aplicar la modificación o modificaciones rechazadas. Aunque en el caso de las variaciones de importancia menor de tipo IA no aportar con la solicitud toda la documentación requerida no da lugar necesariamente al rechazo inmediato de la modificación si el solicitante proporciona inmediatamente cualquier documento que le reclame la Agencia, cabe destacar que, en determinadas circunstancias, es posible que sean rechazadas modificaciones de importancia menor de tipo IA, lo que tendría como consecuencia que el solicitante debería dejar de aplicar modificaciones que ya estuvieran aplicándose.

Cuando se haya aprobado un grupo de modificaciones de importancia menor de tipo IA a los términos de una autorización de comercialización, la Comisión actualizará la autorización de comercialización mediante una sola decisión que contemplará todas las modificaciones de importancia menor de tipo IA aprobadas.

Cuando se haya aprobado un grupo de modificaciones de importancia menor de tipo IA a los términos de varias autorizaciones de comercialización, la Comisión actualizará la autorización de comercialización mediante una decisión por cada autorización de comercialización modificada.

2.2. Modificaciones de importancia menor de tipo IB

En este punto se ofrece orientación sobre la aplicación de los artículos 7, 9, 11, 15, 17, 23 y 24 del Reglamento sobre modificaciones, relativos a modificaciones de importancia menor de tipo IB.

El Reglamento sobre modificaciones y la directriz de la Comisión sobre clasificación establecen los cambios que se deben considerar variaciones de importancia menor de tipo IB. Estas modificaciones de importancia menor deben notificarse antes de aplicarlas. Antes de aplicar los cambios, el titular de la autorización de comercialización esperará durante treinta días hasta estar seguro de que las autoridades competentes consideran aceptable la notificación (procedimiento de «Notificar, esperar y hacer»).

2.2.1. Presentación de notificaciones de tipo IB

El titular de la autorización de comercialización presentará simultáneamente a todos los Estados miembros interesados o a la Agencia una notificación de modificaciones de importancia menor de tipo IB.

Los titulares de autorizaciones de comercialización podrán agrupar en una sola notificación la presentación de varias modificaciones de importancia menor de tipo IB, o la presentación de una modificación de importancia menor de tipo IB con otras modificaciones de importancia menor referentes a la misma autorización de comercialización, siempre que se trate de una de las posibilidades enumeradas en el anexo III del Reglamento sobre modificaciones o cuando ello se haya acordado previamente con el Estado miembro de referencia o con la Agencia.

Cuando la misma modificación de importancia menor de tipo IB o el mismo grupo de modificaciones de importancia menor de conformidad con el párrafo anterior afecten a varias autori-

zaciones de comercialización del mismo titular, el titular podrá optar por presentar estas modificaciones como una solicitud de «división del trabajo» (véase el capítulo 3 sobre «división del trabajo»).

La notificación contendrá los elementos enumerados en el anexo IV del Reglamento sobre modificaciones, presentados del modo siguiente con arreglo a las rúbricas y la numeración adecuadas del formato EU-CTD o en el formato de la Nota explicativa para los solicitantes, volumen 6B, (medicamentos para uso veterinario, si no está disponible el formato EU-CTD):

- carta de presentación,
- el correspondiente formulario UE de solicitud de modificación (publicado en la Nota explicativa para los solicitantes) completado, con los datos de la autorización o las autorizaciones de comercialización de que se trate. Cuando una modificación sea consecuencia de otra o esté vinculada con otra, se facilitará una descripción de la relación entre dichas modificaciones en la sección pertinente del formulario de solicitud. Cuando una modificación se considere no clasificada, se incluirá una justificación de su presentación como modificación de tipo IB,
- referencia a la parte de la directriz de la Comisión sobre clasificación o referencia a la recomendación emitida de conformidad con el artículo 5, si procede, utilizada para la solicitud,
- documentación pertinente que justifique la modificación propuesta, incluida la documentación especificada en la directriz de la Comisión sobre clasificación,
- respecto de las modificaciones solicitadas por la autoridad competente derivadas de nuevos datos presentados, por ejemplo, a raíz de condiciones posteriores a la autorización o en el marco de obligaciones de farmacovigilancia, se adjuntará a la carta de presentación una copia de la solicitud,
- si las modificaciones afectan al resumen de las características del producto, al etiquetado o al prospecto: la información sobre el producto revisada, presentada en el formato adecuado. Cuando una modificación de importancia menor de tipo IB afecte al diseño general y a la legibilidad del embalaje exterior y del acondicionamiento primario o del prospecto, deberán proporcionarse maquetas o muestras de conformidad con lo dispuesto en el capítulo 7 del volumen 2A o del volumen 6A de la Nota explicativa para los solicitantes o conforme a lo acordado con el Estado miembro de referencia o la Agencia caso por caso.

Por lo que se refiere a las modificaciones en el marco del procedimiento nacional, conviene que el Estado miembro de referencia reciba además la lista de fechas de expedición con indicación del número de procedimiento de la modificación de tipo IB, las fechas de envío de las solicitudes a los Estados miembros interesados y la confirmación del pago de las tasas correspondientes con arreglo a lo establecido por las autoridades nacionales competentes.

Por lo que se refiere a las modificaciones en el marco del procedimiento centralizado, como se establece en el Reglamento (CE) n° 297/95 del Consejo, la tasa correspondiente a las modificaciones de importancia menor de tipo IB debe pagarse de conformidad con los procedimientos financieros de la Agencia.

2.2.2. Examen de modificaciones de tipo IB en el marco del procedimiento nacional

A su recepción, las notificaciones de tipo IB se tramitarán del modo siguiente.

Antes de iniciar el procedimiento de evaluación, el Estado miembro de referencia comprobará, en un plazo de siete días naturales, si el cambio propuesto puede considerarse una modificación de importancia menor de tipo IB y si la notificación es correcta y está completa («validación»).

Cuando la modificación propuesta no se considere una modificación de importancia menor de tipo IB de acuerdo con la directriz de la Comisión sobre clasificación o no se haya clasificado como una modificación de importancia menor de tipo IB mediante una recomendación de conformidad con el artículo 5 del Reglamento sobre modificaciones, y el Estado miembro de referencia opine que dicha modificación podría tener repercusiones significativas en la calidad, seguridad o eficacia del medicamento, el Estado miembro de referencia informará inmediatamente a los Estados miembros interesados y al titular de la autorización de comercialización.

Si los Estados miembros interesados no manifiestan su desacuerdo en un plazo de siete días naturales más, se solicitará al titular de la autorización de comercialización que revise y complete su solicitud de modificación de manera que se cumplan los requisitos de una solicitud de modificación de importancia mayor de tipo II. Después de la recepción de la solicitud de modificación válida revisada, se iniciará un procedimiento de evaluación de tipo II (véase el punto 2.3.2).

Si los Estados miembros interesados no están de acuerdo con el Estado miembro de referencia, este tomará la decisión definitiva sobre la clasificación de la modificación propuesta teniendo en cuenta los comentarios recibidos.

Si el Estado miembro de referencia opina que la modificación propuesta puede considerarse una modificación de importancia menor de tipo IB, se informará al titular de la autorización de comercialización del resultado de la validación y de la fecha de inicio del procedimiento.

En un plazo de treinta días a partir del acuse de recibo de una notificación válida, el Estado miembro de referencia notificará al titular de la autorización de comercialización el resultado del procedimiento. Si el Estado miembro de referencia no envía al titular su dictamen sobre la notificación en un plazo de treinta días a partir de la fecha del acuse de recibo de una notificación válida, la modificación notificada se considerará aceptable.

Si el resultado es desfavorable, el titular de la autorización de comercialización dispondrá de un plazo de treinta días para modificar la notificación a fin de tener debidamente en cuenta las razones por las que no fue aceptada la modificación. Si el titular de la autorización de comercialización no modifica la notificación en el plazo de treinta días con arreglo a lo solicitado, la modificación se considerará rechazada por todos los Estados miembros interesados.

En un plazo de treinta días a partir del acuse de recibo de la notificación modificada, el Estado miembro de referencia informará al titular de la autorización de comercialización de la aceptación definitiva de la modificación o las modificaciones o de su rechazo definitivo (y expondrá las razones del resultado desfavorable). Los Estados miembros interesados serán informados debidamente.

Cuando se presente un grupo de modificaciones de importancia menor como parte de una notificación, el Estado miembro de referencia informará al titular de la autorización de comercialización y al Estado miembro interesado de la modificación o las modificaciones que hayan sido aceptadas o rechazadas a raíz del examen.

Si es necesario, las autoridades competentes actualizarán la autorización de comercialización en un plazo de seis meses a partir de la fecha en que el Estado miembro de referencia ponga fin al procedimiento. No obstante, las modificaciones de importancia menor de tipo IB aceptadas podrán aplicarse sin esperar a la actualización de la autorización de comercialización.

2.2.3. Examen de modificaciones de tipo IB en el marco del procedimiento centralizado

A su recepción, la Agencia tramitará las notificaciones de tipo IB del modo siguiente.

Antes de iniciar el procedimiento de evaluación, la Agencia comprobará, en un plazo de siete días naturales, si el cambio propuesto puede considerarse una modificación de importancia menor de tipo IB y si la notificación es correcta y está completa («validación»).

Cuando la modificación propuesta no se considere una modificación de importancia menor de tipo IB de acuerdo con la directriz de la Comisión sobre clasificación o no se haya clasificado como una modificación de importancia menor de tipo IB mediante una recomendación de conformidad con el artículo 5 del Reglamento sobre modificaciones, y la Agencia opine que dicha modificación podría tener repercusiones significativas en la calidad, seguridad o eficacia del medicamento, el titular de la autorización de comercialización será informado de ello y se le solicitará que revise y complete su solicitud de modificación de manera que se cumplan los requisitos de una solicitud de modificación de importancia mayor de tipo II. Después de la recepción de la solicitud de modificación válida revisada, se iniciará un procedimiento de evaluación de tipo II (véase el punto 2.3.4).

Si la Agencia opina que la modificación propuesta puede considerarse una modificación de importancia menor de tipo IB, se informará al titular de la autorización de comercialización del resultado de la validación y de la fecha de inicio del procedimiento.

El ponente participará en el examen de la notificación de tipo IB.

En un plazo de treinta días a partir de la fecha del acuse de recibo de una notificación válida, la Agencia notificará al titular de la autorización de comercialización y a la Comisión el resultado del procedimiento. Si la Agencia no envía al titular su dictamen sobre la notificación en un plazo de treinta días desde la fecha del acuse de recibo de una notificación válida, la modificación notificada se considerará aceptable.

Si el resultado es desfavorable, el titular de la autorización de comercialización dispondrá de un plazo de treinta días para modificar la notificación a fin de tener debidamente en cuenta las razones por las que no fue aceptada la modificación. Si el titular de la autorización de comercialización no modifica la notificación en el plazo de treinta días con arreglo a lo solicitado, la notificación se considerará rechazada.

En un plazo de treinta días a partir del acuse de recibo de la notificación modificada, la Agencia informará al titular de la autorización de comercialización y a la Comisión de la aceptación definitiva de la modificación o las modificaciones o de su rechazo definitivo (y expondrá las razones del resultado desfavorable) y asimismo de si la decisión de la Comisión por la que se concedió la autorización de comercialización requiere alguna enmienda.

Cuando se presente un grupo de modificaciones de importancia menor como parte de una notificación, la Agencia informará con claridad al titular de la autorización de comercialización y a la Comisión de la modificación o las modificaciones que hayan sido aceptadas o rechazadas a raíz del examen.

Si es necesario, la Comisión actualizará la autorización de comercialización en un plazo de seis meses a partir de la fecha de recepción de la notificación de la Agencia. No obstante, la modificación o modificaciones de importancia menor de tipo IB aceptadas podrán aplicarse sin esperar a la actualización semestral de la autorización de comercialización y el cambio o los cambios acordados se incluirán en los anexos del siguiente procedimiento de reglamentación.

Cuando se haya aprobado un grupo de modificaciones de importancia menor a los términos de una autorización de comercialización presentadas como parte de una notificación, la Comisión actualizará la autorización de comercialización mediante una sola decisión que contemplará todas las modificaciones de importancia menor aprobadas.

2.3. Modificaciones de importancia mayor de tipo II

En este punto se ofrece orientación sobre la aplicación de los artículos 7, 10, 11, 13, 16, 17, 23 y 24 del Reglamento sobre modificaciones, relativos a modificaciones de importancia mayor de tipo II.

El Reglamento sobre modificaciones y la directriz de la Comisión sobre clasificación establecen los cambios que se deben considerar variaciones de importancia mayor de tipo II. Estas variaciones de importancia mayor requieren aprobación previa a su aplicación (procedimiento de «autorización previa»).

2.3.1. Presentación de solicitudes de tipo II

Cuando se efectúe una modificación de importancia mayor de tipo II, el titular de la autorización de comercialización presentará una solicitud simultáneamente a todos los Estados miembros interesados o a la Agencia.

Los titulares de autorizaciones de comercialización podrán agrupar en una sola solicitud la presentación de varias modificaciones de importancia mayor de tipo II, o la presentación de una o varias modificaciones de importancia mayor de tipo II con otras modificaciones de importancia menor referentes a la misma autorización de comercialización, siempre que se dé alguno de los casos enumerados en el anexo III del Reglamento sobre modificaciones o cuando ello se haya acordado previamente con el Estado miembro de referencia o con la Agencia.

Cuando la misma modificación de importancia mayor de tipo II o el mismo grupo de modificaciones de conformidad con el párrafo anterior afecten a varias autorizaciones de comercialización del mismo titular, el titular de la autorización de comercialización podrá optar por presentar estas modificaciones como una solicitud de «división del trabajo» (véase el capítulo 3 sobre «división del trabajo»).

La solicitud contendrá los elementos enumerados en el anexo IV del Reglamento, presentados del modo siguiente con arreglo a las rúbricas y la numeración adecuadas del formato EU-CTD o en el formato de la Nota explicativa para los solicitantes, volumen 6B, (medicamentos para uso veterinario, si no está disponible el formato EU-CTD):

- carta de presentación,
- el correspondiente formulario UE de solicitud de modificación (publicado en la Nota explicativa para los solicitantes) completado, con los datos de la autorización o las autorizaciones de comercialización de que se trate. Cuando una modificación sea consecuencia de otra o esté vinculada con otra, se facilitará una descripción de la relación entre dichas modificaciones en la sección pertinente del formulario de solicitud,
- referencia a la parte de la directriz de la Comisión sobre clasificación o referencia a la recomendación emitida de conformidad con el artículo 5, si procede, utilizada para la solicitud,
- datos que justifiquen la modificación o modificaciones propuestas,
- actualizaciones o adiciones a resúmenes de la calidad, síntesis no clínicas y síntesis clínicas (o informes de expertos respecto de los medicamentos para uso veterinario), según lo que proceda en cada caso. Cuando se presenten informes de estudios no clínicos o clínicos, incluso si solo se presenta uno, se incluirán en el módulo 2 su resumen o resúmenes pertinentes,
- respecto de las modificaciones solicitadas por la autoridad competente derivadas de nuevos datos presentados, por ejemplo, a raíz de condiciones posteriores a la autorización o en el marco de obligaciones de farmacovigilancia, se adjuntará a la carta de presentación una copia de la solicitud,
- si las modificaciones afectan al resumen de las características del producto, al etiquetado o al prospecto: la información sobre el producto revisada, presentada en el formato adecuado. Cuando una modificación de tipo II afecte al diseño general y a la legibilidad del embalaje exterior y del acondicionamiento primario o del prospecto, deberán proporcionarse maquetas o muestras de conformidad con lo dispuesto en el capítulo 7 del volumen 2A o del volumen 6A de la Nota explicativa para los solicitantes o conforme a lo acordado con el Estado miembro de referencia o la Agencia caso por caso.

Por lo que se refiere a las modificaciones en el marco del procedimiento nacional, conviene que el Estado miembro de referencia reciba además la lista de fechas de expedición con indicación del número de procedimiento de la modificación de tipo II, las fechas de envío de las solicitudes a los Estados miembros interesados y la confirmación del pago de las tasas correspondientes con arreglo a lo establecido por las autoridades nacionales competentes.

Por lo que se refiere a las modificaciones en el marco del procedimiento centralizado, como se establece en el Reglamento (CE) n° 297/95 del Consejo, la tasa correspondiente a las modificaciones de importancia menor de tipo II debe pagarse de conformidad con los procedimientos financieros de la Agencia.

2.3.2. Examen de modificaciones de tipo II en el marco del procedimiento nacional

A su recepción, el Estado miembro de referencia tramitará las solicitudes de tipo II del modo siguiente.

Si la solicitud ha sido presentada simultáneamente a todos los Estados miembros interesados y contiene los elementos enumerados en el punto 2.3.1, el Estado miembro de referencia acusará recibo de una solicitud válida de modificación de importancia mayor de tipo II. El procedimiento se iniciará en la fecha del acuse de recibo de una solicitud válida por el Estado miembro de referencia. Se informará del calendario al titular de la autorización de comercialización y a los Estados miembros interesados al inicio del procedimiento.

Por regla general, para variaciones de importancia mayor de tipo II, se establecerá un calendario de sesenta días. El Estado miembro de referencia podrá reducir este periodo atendiendo a la urgencia del asunto, en particular en cuestiones de seguridad, o podrá ampliarlo a noventa días para modificaciones consistentes en introducir cambios o adiciones en la indicación terapéutica. Para modificaciones relativas a los medicamentos veterinarios enumerados en la parte 2 del anexo V del Reglamento de modificaciones, se establecerá un calendario de noventa días.

El Estado miembro de referencia preparará un proyecto de informe de evaluación con arreglo al calendario comunicado y lo transmitirá a los Estados miembros interesados para que formulen sus comentarios, y asimismo al titular de la autorización de comercialización, para información. Los Estados miembros interesados deberán enviar al Estado miembro de referencia sus comentarios sobre el proyecto de evaluación en el plazo establecido en el calendario.

Durante el periodo de evaluación, el Estado miembro de referencia podrá solicitar al titular de la autorización de comercialización que aporte información complementaria.

Se suspenderá el procedimiento hasta la recepción de la información complementaria. Por regla general, se aplicará una suspensión de un mes. Para suspensiones más prolongadas, el titular de la autorización de comercialización deberá enviar una solicitud justificada al Estado miembro de referencia, para su autorización.

El plazo para la evaluación de las respuestas podrá ser de treinta o de sesenta días dependiendo de la complejidad del asunto y de la cantidad de datos solicitados al titular de la autorización de comercialización.

La solicitud de información complementaria deberá enviarse al titular de la autorización de comercialización junto con un calendario en el que se indicarán la fecha límite para que el titular de la autorización de comercialización presente los datos solicitados y, si procede, el plazo de evaluación ampliado.

Tras recibir la respuesta del solicitante, el Estado miembro de referencia preparará un proyecto de informe de evaluación con arreglo al calendario comunicado y lo transmitirá a los Estados miembros interesados para que formulen sus comentarios, y asimismo, al titular de la autorización de comercialización, para información. Los Estados miembros interesados deberán

enviar sus comentarios sobre el proyecto de informe de evaluación en el plazo establecido en el calendario.

2.3.3. Resultado del examen de modificaciones de tipo II en el marco del procedimiento nacional

A la conclusión del periodo de evaluación comunicado, el Estado miembro de referencia finalizará el informe de evaluación y tomará su decisión definitiva sobre la solicitud y los enviará a los Estados miembros interesados.

En un plazo de treinta días a partir de la fecha de recepción del informe de evaluación y de la decisión, los Estados miembros interesados reconocerán la decisión e informarán de ello al Estado miembro de referencia.

Si, en un plazo de treinta días a partir de la fecha de recepción del informe de evaluación y la decisión, un Estado miembro interesado descubre un posible riesgo grave para la salud pública o, en el caso de los medicamentos veterinarios, un posible riesgo grave para la salud humana o animal o para el medio ambiente que le impidan reconocer la decisión, este Estado miembro interesado informará al Estado miembro de referencia y le expondrá pormenorizadamente las razones de su posición.

El Estado miembro de referencia remitirá la solicitud a los grupos de coordinación para la aplicación del artículo 33, apartados 3, 4 y 5, de la Directiva 2001/82/CE o del artículo 29, apartados 3, 4 y 5, de la Directiva 2001/83/CE al asunto objeto de desacuerdo e informará de ello al titular de la autorización de comercialización y a los Estados miembros interesados.

Si se somete una solicitud de modificaciones agrupadas al grupo de coordinación, se suspenderá la solicitud agrupada completa hasta que se tome una decisión, salvo que el Estado miembro de referencia disponga otra cosa. Sin embargo, el grupo de coordinación y, si procede, el Comité de Medicamentos de Uso Humano o el Comité de Medicamentos Veterinarios debatirán solamente las modificaciones afectadas, y no todo el grupo.

Al igual que el procedimiento inicial de autorización de la comercialización, cabe señalar que el Reglamento de modificaciones no prevé que el solicitante someta asuntos al grupo de coordinación.

El Estado miembro de referencia informará a los Estados miembros interesados y al titular de la autorización de comercialización de la aprobación de las modificaciones o de su rechazo (y expondrá las razones del resultado desfavorable). Si se presentan en una sola solicitud varias modificaciones de tipo II o un grupo de modificaciones de tipo II con otras modificaciones de importancia menor, el Estado miembro de referencia informará al solicitante y a los Estados miembros interesados de la modificación o las modificaciones que han sido aceptadas o rechazadas. Durante el procedimiento, el solicitante podrá retirar modificaciones individuales de la solicitud agrupada.

Después de que se haya comunicado una decisión positiva sobre modificaciones que afecten al resumen de las características del producto, al etiquetado o al prospecto, el solicitante presentará a todos los Estados miembros interesados en un plazo de siete días traducciones de los textos de información sobre el producto.

Después de la aprobación de la modificación o las modificaciones, si es necesario, las autoridades competentes de los Estados miembros interesados modificarán la autorización de comercialización para reflejar las modificaciones en un plazo de dos meses, o de treinta días si la modificación da lugar a una prórroga de seis meses del certificado complementario de protección contemplado en el artículo 13, apartados 1 y 2, del Reglamento (CEE) n° 1768/92 del Consejo, de conformidad con el artículo 36 del Reglamento (CE) n° 1901/2006.

La modificación o las modificaciones de importancia mayor de tipo II aceptadas podrán aplicarse treinta días después de que el titular de la autorización de comercialización haya sido informado de su aceptación por el Estado miembro de referencia, siempre que se hayan transmitido al Estado miembro interesado los documentos necesarios para enmendar la autorización de comercialización.

Las modificaciones relacionadas con cuestiones de seguridad se aplicarán dentro de un plazo acordado entre el Estado miembro de referencia y el titular de la autorización de comercialización.

2.3.4. Examen de modificaciones de tipo II en el marco del procedimiento centralizado

A su recepción, la Agencia tramitará las notificaciones de tipo II del modo siguiente.

Si la solicitud presentada a la Agencia contiene los elementos enumerados en el punto 2.3.1, la Agencia acusará recibo de una solicitud válida de modificación de importancia mayor de tipo II. La Agencia iniciará el procedimiento en la fecha del acuse de recibo de una solicitud válida. Se informará del calendario adoptado al titular de la autorización de comercialización al inicio del procedimiento.

Por regla general, para variaciones de importancia mayor de tipo II, se establecerá un calendario de sesenta días. La Agencia podrá reducir este periodo atendiendo a la urgencia del asunto, en particular en cuestiones de seguridad, o podrá ampliarlo a noventa días para modificaciones consistentes en introducir cambios o adiciones en la indicación terapéutica. Para modificaciones relativas a los medicamentos veterinarios enumerados en la parte 2 del anexo V del Reglamento de modificaciones, se establecerá un calendario de noventa días.

Durante el periodo de evaluación, el Comité de Medicamentos de Uso Humano o el Comité de Medicamentos Veterinarios podrán solicitar información complementaria y adoptar un calendario en el que se indicarán la fecha en la que el titular de la autorización de comercialización deberá presentar los datos solicitados y, si procede, el plazo de evaluación ampliado.

Se suspenderá el procedimiento hasta la recepción de la información complementaria. Por regla general, se aplicará una suspensión de un mes como máximo. Para suspensiones por más de un mes, el titular de la autorización de comercialización deberá enviar una solicitud justificada a la Agencia, para su autorización por el comité pertinente.

Respecto de subsiguientes solicitudes de información complementaria, se aplicará una suspensión adicional del procedimiento, por regla general por un mes como máximo; en casos debidamente justificados, podrá aplicarse una suspensión de dos meses como máximo.

El plazo para la evaluación de las respuestas por el Comité podrá ser de hasta treinta o sesenta días, dependiendo de la

complejidad del asunto y de la cantidad de datos que deban solicitarse al titular de la autorización de comercialización.

La solicitud de información complementaria o la solicitud subsiguiente deberán enviarse al titular de la autorización de comercialización junto con un calendario en el que se indicarán la fecha límite para que el titular de la autorización de comercialización presente los datos solicitados y, si procede, el plazo de evaluación ampliado.

Cuando proceda, podrá efectuarse una exposición oral ante el Comité de Medicamentos de Uso Humano o el Comité de Medicamentos Veterinarios, a petición del Comité o del titular de la autorización de comercialización.

2.3.5. Resultado del examen de modificaciones de tipo II en el marco del procedimiento centralizado

Después de la adopción de un dictamen por el Comité de Medicamentos de Uso Humano o el Comité de Medicamentos Veterinarios, la Agencia informará al titular de la autorización de comercialización y a la Comisión en un plazo de quince días de si el dictamen es favorable o desfavorable (y expondrá las razones del resultado desfavorable) y asimismo de si la decisión de la Comisión por la que se concedió la autorización de comercialización requiere alguna enmienda. Si se presentan en una sola solicitud varias modificaciones de tipo II o un grupo de modificaciones de tipo II con otras modificaciones de importancia menor, la Agencia emitirá un dictamen en el que se recogerá el resultado final del procedimiento. En este dictamen se enumerarán también todas las modificaciones que no se consideraron admisibles. Durante el procedimiento, el solicitante podrá retirar modificaciones individuales de la solicitud agrupada.

El procedimiento de reexamen contemplado en el artículo 9, apartado 2, y en el artículo 34, apartado 2, del Reglamento (CE) n° 726/2004 también se aplicará a los dictámenes adoptados sobre solicitudes de modificaciones de importancia mayor de tipo II.

Después de la recepción del dictamen definitivo, si es necesario la Comisión modificará la autorización de comercialización para reflejar las modificaciones en un plazo de dos meses, o de treinta días si la modificación da lugar a una prórroga de seis meses del certificado complementario de protección.

Cuando se haya aprobado un grupo de modificaciones a los términos de una autorización de comercialización presentadas como parte de una notificación, la Comisión actualizará la autorización de comercialización mediante una sola decisión que contemplará todas las modificaciones aprobadas.

La modificación o las modificaciones de importancia mayor de tipo II aprobadas solamente podrán aplicarse una vez que la Comisión haya enmendado su decisión por la que se concedió la autorización de comercialización y lo haya notificado al titular de la autorización de comercialización. Si no ha sido necesario modificar la decisión por la que se concedió la autorización de comercialización a raíz de la aprobación de una modificación de importancia mayor de tipo II, la modificación aprobada solamente podrá aplicarse una vez que la Comisión haya informado de ello al titular de la autorización de comercialización.

Las modificaciones relacionadas con cuestiones de seguridad se aplicarán dentro de un plazo acordado entre la Comisión y el titular de la autorización de comercialización.

2.4. Extensiones

El anexo I del Reglamento sobre modificaciones contiene una lista de los cambios que deben considerarse extensiones. Como se establece en el artículo 19 del Reglamento sobre modificaciones, estas solicitudes se evaluarán con arreglo al mismo procedimiento que la autorización original de comercialización correspondiente. Se concederá a una extensión una nueva autorización de comercialización, o bien se la incluirá en la autorización original de comercialización correspondiente.

2.4.1. Presentación de solicitudes de extensión

Las solicitudes de extensión se presentarán a todos los Estados miembros interesados o a la Agencia.

Los titulares de autorizaciones de comercialización podrán optar por agrupar la solicitud de una o más extensiones con una o más modificaciones referentes al mismo producto en una sola solicitud, siempre que se trate de una de las posibilidades enumeradas en el anexo III del Reglamento sobre modificaciones o cuando ello se haya acordado previamente con el Estado miembro de referencia o con la Agencia. No obstante, el Reglamento sobre modificaciones no prevé que se aplique la división del trabajo a las solicitudes de extensión.

La solicitud deberá presentarse del modo siguiente, con arreglo a las rúbricas y la numeración adecuadas del formato EU-CTD o en el formato de la Nota explicativa para los solicitantes, volumen 6B, (medicamentos para uso veterinario, si no está disponible el formato EU-CTD):

- carta de presentación,
- el formulario UE de solicitud (publicado en la Nota explicativa para los solicitantes) completado,
- datos que justifiquen la extensión propuesta. Se facilita orientación sobre los estudios complementarios adecuados requeridos para las solicitudes de extensión en el apéndice IV del capítulo 1 del volumen 2A o del volumen 6A de la Nota explicativa para los solicitantes,
- deberá facilitarse un módulo 1 completo (parte 1 en el caso de los medicamentos veterinarios), con justificación de las ausencias de datos o documentos comprendidos en las secciones pertinentes del módulo 1 o la parte 1,
- actualizaciones o adiciones a resúmenes de la calidad, síntesis no clínicas y síntesis clínicas (o informes de expertos respecto de los medicamentos para uso veterinario), según lo que proceda en cada caso. Cuando se presenten informes de estudios no clínicos o clínicos, incluso si solo se presenta uno, se incluirán en el módulo 2 su resumen o resúmenes pertinentes,
- si las extensiones afectan al resumen de las características del producto, al etiquetado o al prospecto: la información sobre el producto revisada, presentada en el formato adecuado.

Por lo que se refiere a las solicitudes de extensión en el marco del procedimiento nacional, conviene que el Estado miembro de referencia reciba además la lista de fechas de expedición con indicación del número de procedimiento, las fechas de envío de las solicitudes a los Estados miembros interesados y la confirmación del pago de las tasas correspondientes con arreglo a lo establecido por las autoridades nacionales competentes.

Por lo que se refiere a las extensiones en el marco del procedimiento centralizado, como se establece en el Reglamento (CE) n° 297/95 del Consejo, la tasa correspondiente a las extensiones debe pagarse de conformidad con los procedimientos financieros de la Agencia.

2.4.2. Examen de extensiones en el marco del procedimiento nacional

A su recepción, las solicitudes de extensión se tramitarán como una solicitud inicial de autorización de comercialización, de conformidad con la Directiva 2001/82/CE o la Directiva 2001/83/CE y con el capítulo 2 del volumen 2A o del volumen 6A de la Nota explicativa para los solicitantes.

2.4.3. Examen de extensiones en el marco del procedimiento centralizado

A su recepción, la Agencia tramitará las solicitudes de extensión como una solicitud inicial de autorización de comercialización, de conformidad con el Reglamento (CE) n° 726/2004.

2.5. Vacunas contra la gripe humana

En este punto se ofrece orientación sobre la aplicación de los artículos 12 y 18 del Reglamento sobre modificaciones a la actualización anual de las vacunas contra la gripe humana.

Debido a las características específicas inherentes a la fabricación de vacunas contra la gripe humana, puede aplicarse un procedimiento rápido especial de modificación al cambio anual de la sustancia activa para la actualización anual de las vacunas contra la gripe humana con el fin de cumplir la recomendación de la UE sobre la composición de la vacuna contra la cepa o cepas del virus de la gripe humana de la siguiente temporada.

Aparte de la introducción de la actualización anual, todas las demás modificaciones relativas a las vacunas contra la gripe humana seguirán los procedimientos de modificación previstos en otras secciones de la presente directriz. No obstante, cuando sea necesario, como en una situación de pandemia de gripe humana, como se establece en el artículo 21 del Reglamento sobre modificaciones, será posible tramitar estas modificaciones con arreglo a un procedimiento especial de urgencia.

El procedimiento «rápido» se desarrolla en dos etapas. La primera parte consiste en la evaluación de los documentos administrativos y cualitativos enumerados en el anexo IV (resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto, y documentación química, farmacéutica y biológica). La segunda fase consiste en la evaluación de los datos clínicos y los relativos a la estabilidad del medicamento.

Se recomienda a los titulares de las autorizaciones de comercialización que debatan por adelantado las solicitudes de actualización anual con el Estado miembro de referencia o con la Agencia.

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

Las modificaciones relativas a cambios de la sustancia activa para la actualización anual deberán presentarse al Estado miembro de referencia y a todos los Estados miembros interesados, o a la Agencia.

La solicitud deberá presentarse del modo siguiente, con arreglo a las rúbricas y la numeración adecuadas del formato EU-CTD:

- carta de presentación,
- el formulario UE de solicitud (publicado en la Nota explicativa para los solicitantes) completado,
- actualizaciones o adiciones a resúmenes de la calidad, síntesis no clínicas y síntesis clínicas, según lo que proceda en cada caso. Cuando se presenten informes de estudios no clínicos o clínicos, incluso si solo se presenta uno, se incluirán en el módulo 2 su resumen o resúmenes pertinentes. Datos químicos, farmacéuticos y biológicos que justifiquen la modificación propuesta:

Un informe químico-farmacéutico-biológico revisado elaborado por expertos o una adición al informe actual elaborado por expertos. Además, es necesaria la información siguiente:

Composición del medicamento.

Fórmula o fórmulas del ensayo clínico: fórmula actual (cepas de la nueva temporada).

Fórmula de fabricación: fórmula actual.

Copia de las especificaciones aprobadas en formato tabular.

Proceso de fabricación:

- lotes de siembra, historia:
 - nivel de pase,
 - caracterización de hemaglutinina y neuraminidasa,
 - protocolos de análisis (incluidos los resultados de los ensayos con lotes de siembra),
- graneles monovalentes:
 - proceso de fabricación,
 - cambios específicos en las cepas,
 - validación de pasos de fabricación críticos (nueva cepa):
 - 1) inactivación,
 - 2) eficiencia del fraccionamiento.

Ensayo de control de calidad específico: validación del ensayo de inmunodifusión radial simple de las nuevas cepas.

Resultados del análisis de lotes (graneles monovalentes): resultados de los tres primeros graneles monovalentes de cada lote de siembra de trabajo de las nuevas cepas (incluidos los ensayos de neuramidas).

Copia de las especificaciones aprobadas y métodos analíticos de los ensayos de rutina en formato tabular.

Ensayos de estabilidad de las sustancias activas: resultados de los graneles monovalentes que son utilizados durante más de un año.

Ensayos de estabilidad del producto final: resultados de la vacuna anterior.

Compromiso de comunicar los datos de estabilidad de la nueva vacuna si no se cumplen las especificaciones.

Protocolo de los ensayos de estabilidad anuales. Datos clínicos justificativos de la información relativa a la modificación propuesta:

Un informe químico-farmacológico revisado elaborado por expertos o una adición al informe actual elaborado por expertos.

Se deberán presentar como informe sucinto final los resultados de estudios clínicos efectuados con la nueva vacuna, con los elementos siguientes:

- datos brutos,
- características de la población del estudio (demografía, comorbilidad, comedicación),
- tablas estandarizadas de inmunogenicidad y reactogenicidad,

Se indicará con claridad el tipo de ensayo serológico utilizado.

Se pide encarecidamente a los solicitantes que añadan los siguientes IPAS entre los datos clínicos:

- IPAS sobre el periodo comprendido entre el 1 de septiembre y el 30 de abril de la temporada anterior,
- IPAS sobre el periodo comprendido entre el 1 de mayo y el 31 de agosto de la penúltima temporada,
- la información sobre el producto revisada, presentada en el formato adecuado.

Por lo que se refiere a las solicitudes de actualización anual de las vacunas contra la gripe humana en el marco del procedimiento nacional, conviene que el Estado miembro de referencia reciba además la lista de fechas de expedición con indicación del número de procedimiento, las fechas de envío de las solicitudes a los Estados miembros interesados y la confirmación del pago de las tasas correspondientes con arreglo a lo establecido por las autoridades nacionales competentes.

Por lo que se refiere a las solicitudes de actualización anual de las vacunas contra la gripe humana en el marco del procedimiento centralizado, como se establece en el Reglamento (CE) nº 297/95 del Consejo, la tasa correspondiente a las extensiones debe pagarse de conformidad con los procedimientos financieros de la Agencia.

2.5.2. Examen de modificaciones en el marco del procedimiento nacional

A su recepción, el Estado miembro de referencia tramitará las solicitudes de modificación anual de las vacunas contra la gripe humana del modo siguiente.

El Estado miembro de referencia acusará recibo de una solicitud válida de modificación anual de las vacunas contra la gripe humana en un plazo de siete días e informará al titular de la autorización de comercialización y a los Estados miembros interesados del inicio del procedimiento.

En un plazo de quince días como máximo a partir del inicio del procedimiento, el Estado miembro de referencia enviará a los Estados miembros interesados un informe preliminar sobre la evaluación de los documentos administrativos y cualitativos. Los Estados miembros interesados deben remitir sus comentarios sobre la evaluación preliminar en un plazo de seis días.

Durante el periodo de evaluación, el Estado miembro de referencia podrá solicitar al titular de la autorización de comercialización que aporte información complementaria e informará de ello a los Estados miembros interesados. Deberá aportarse el documento de respuesta en un plazo de siete días como máximo. Sin embargo, no se suspenderá el procedimiento.

El Estado miembro de referencia preparará el informe de evaluación final, con su decisión sobre los datos administrativos y la parte dedicada a los aspectos cualitativos, en un plazo máximo de treinta días a partir del inicio del procedimiento.

Los Estados miembros interesados reconocerán la decisión sobre los documentos administrativos y cualitativos en un plazo de doce días e informarán de ello al Estado miembro de referencia. El Estado miembro de referencia informará del resultado al titular de la autorización de comercialización.

Después de la decisión sobre los documentos administrativos y cualitativos, en caso de que el Estado miembro de referencia se lo solicite, el titular de la autorización de comercialización dispondrá de un plazo máximo de doce días para presentar la documentación clínica y los datos sobre la estabilidad del medicamento a todos los Estados miembros interesados.

El Estado miembro de referencia transmitirá a los Estados miembros interesados el informe de evaluación de la documentación clínica junto con su decisión final en un plazo de siete días a partir de la fecha de recepción de los documentos clínicos.

Los Estados miembros interesados reconocerán dicha decisión final y adoptarán una decisión de conformidad con ella en los siete días siguientes.

2.5.3. Examen de modificaciones en el marco del procedimiento centralizado

A su recepción, la Agencia tramitará las solicitudes de modificación anual de las vacunas contra la gripe humana del modo siguiente.

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

El Comité de Medicamentos de Uso Humano dispondrá de un plazo de cuarenta y cinco días como máximo a partir del inicio del procedimiento para emitir su dictamen inicial sobre la documentación cualitativa presentada.

Está previsto que el Comité de Medicamentos de Uso Humano adopte su dictamen a los treinta días o bien solicite información adicional. Si el Comité solicita información adicional, el titular de la autorización de comercialización responderá en un plazo

de tres días y el Comité adoptará su dictamen sobre la documentación cualitativa a más tardar a los cuarenta y cinco días. Se transmitirá el dictamen a la Comisión que, en caso necesario y sobre la base de ese dictamen, adoptará una decisión sobre la modificación de los términos de la autorización de comercialización e informará de ello al titular.

Después del dictamen sobre los documentos cualitativos, en caso de que la Agencia se lo solicite, el titular de la autorización de comercialización presentará a la Agencia la documentación clínica y los datos sobre la estabilidad del medicamento a más tardar a los cincuenta y siete días. A partir de la fecha de recepción de estos documentos, el Comité dispondrá de un plazo máximo de diez días para adoptar su dictamen final, que la Agencia transmitirá a la Comisión y al titular de la autorización de comercialización en un plazo máximo de tres días.

Si procede y sobre la base del dictamen final del Comité, la Comisión enmendará su decisión por la que se concedió la autorización de comercialización y actualizará el Registro comunitario de medicamentos.

2.6. Restricciones urgentes de seguridad

El artículo 22 del Reglamento sobre modificaciones establece que, ante un riesgo para la salud pública, en el caso de los medicamentos de uso humano, o un riesgo para la salud humana o animal o para el medio ambiente en el caso de los medicamentos veterinarios, el titular de la autorización de comercialización podrá aplicar «restricciones urgentes de seguridad» por propia iniciativa.

Las restricciones urgentes de seguridad consisten en uno o más cambios provisionales de la información sobre el producto practicados a raíz de indicios de farmacovigilancia, preclínicos, de seguridad o de calidad que causan una preocupación seria y, en la opinión del titular de la autorización de comercialización, podrían presentar un riesgo para la salud humana o animal o para el medio ambiente, por lo que deben ser comunicados inmediatamente a médicos y usuarios; esta nueva información estará relacionada con la seguridad de la utilización del medicamento y se referirá, en particular, a uno o más de los siguientes aspectos del resumen de características del producto: las indicaciones terapéuticas, la posología, las contraindicaciones, las advertencias, la especie destinataria del medicamento o el plazo de espera. Estos cambios urgentes se introducirán posteriormente en la autorización de comercialización mediante la modificación correspondiente.

El titular de la autorización de comercialización notificará inmediatamente a todos los Estados miembros interesados, a la Agencia y a la Comisión la restricciones que deben introducirse.

Si las autoridades competentes o la Comisión no plantean objeciones en un plazo de veinticuatro horas a partir de la recepción de esta información, las restricciones urgentes de seguridad se considerarán aceptadas. Se aplicarán con arreglo a un plazo acordado entre la Comisión o el Estado miembro de referencia y el titular.

Ante un riesgo para la salud pública, en el caso de los medicamentos de uso humano, o un riesgo para la salud humana o animal en el caso de los medicamentos veterinarios, también podrán imponer restricciones urgentes de seguridad la Comisión (respecto de medicamentos autorizados por el procedimiento centralizado) o las autoridades nacionales competentes (respecto de medicamentos autorizados por el procedimiento nacional).

La solicitud de modificación correspondiente que incorpora las restricciones urgentes de seguridad (solicitadas por el titular o impuestas por la Comisión o las autoridades nacionales competentes) deberá presentarse lo antes posible dentro de un plazo de quince días a partir de la fecha de inicio de las restricciones urgentes de seguridad.

3. ORIENTACIONES RELATIVAS AL PROCEDIMIENTO DE DIVISIÓN DEL TRABAJO

El artículo 20 del Reglamento sobre modificaciones contempla la posibilidad de que un titular de autorización de comercialización presente en una sola solicitud la misma modificación de tipo IB, la misma modificación de tipo II o el mismo grupo de modificaciones correspondientes a alguna de las posibilidades enumeradas en el anexo III del Reglamento sobre modificaciones o con arreglo a lo acordado previamente con el Estado miembro de referencia o con la Agencia, que no comprendan ninguna extensión que afecte a más de una autorización de comercialización de un mismo titular.

Para evitar la duplicación del trabajo al evaluar estas modificaciones, se ha establecido un procedimiento de división del trabajo por el cual una autoridad («la autoridad de referencia»), elegida entre las autoridades competentes de los Estados miembros y la Agencia, examinará en nombre de las demás autoridades afectadas las modificaciones de que se trate.

Si alguna de las autorizaciones de comercialización de que se trate se ha concedido mediante el procedimiento centralizado, la autoridad de referencia será la Agencia (punto 3.4). En todos los demás casos, actuará como autoridad de referencia una autoridad nacional competente elegida por el grupo de coordinación teniendo en cuenta la recomendación del titular (punto 3.2).

Para facilitar la planificación del procedimiento, se pide encarecidamente a los titulares de autorizaciones de comercialización que informen a la Agencia o al grupo de coordinación y a la autoridad de referencia propuesta con al menos tres meses de antelación de su intención de presentar una modificación o un grupo de modificaciones para someterlas al procedimiento de división del trabajo.

Para acogerse al procedimiento de división del trabajo, tendrán que aplicarse el mismo o los mismos cambios a los diferentes medicamentos de que se trate, sin necesidad de evaluación —o con solamente una evaluación limitada— del impacto potencial para cada producto. Por lo tanto, si el «mismo» o los «mismos» cambios de diferentes autorizaciones de comercialización requieren la presentación de documentación de apoyo referente a cada medicamento afectado y la realización de evaluaciones específicas para cada medicamento, estos cambios no podrán acogerse a la división del trabajo.

3.1. Presentación de solicitudes de modificación en el marco de la división del trabajo

Las modificaciones o los grupos de modificaciones para división del trabajo deben presentarse como se indica en los puntos 2.2

y 2.3, en un expediente conjunto que cubra todas las modificaciones de todos los medicamentos. El expediente comprenderá una carta de presentación y un formulario comunes, acompañados de justificantes separados y, si procede, de información sobre el producto revisada referentes a cada uno de los medicamentos afectados. De este modo, la Agencia y las autoridades nacionales competentes podrán actualizar el expediente de cada una de las autorizaciones de comercialización objeto del procedimiento de división del trabajo con la información modificada o nueva pertinente.

La solicitud de división del trabajo se presentará a todas las autoridades pertinentes, es decir, para el procedimiento centralizado, a la Agencia y a todos los Estados miembros en los que estén autorizados los medicamentos afectados.

3.2. Examen de procedimientos de división del trabajo en el marco del procedimiento nacional

Cuando el titular de una autorización de comercialización informe al grupo de coordinación de un próximo procedimiento de división del trabajo, el grupo de coordinación tomará en su siguiente reunión una decisión en cuanto a la autoridad de referencia, teniendo en cuenta la propuesta del titular y, si procede de conformidad con el artículo 20, apartado 3, tercer párrafo, del Reglamento sobre modificaciones, otra autoridad pertinente para que asista a la autoridad de referencia. El grupo de coordinación informará al titular de la autorización de comercialización de la decisión sobre la autoridad nacional competente que actuará como autoridad de referencia.

A su recepción, la autoridad de referencia tramitará las solicitudes de división del trabajo del modo siguiente.

La autoridad de referencia acusará recibo de una solicitud válida de división del trabajo. Inmediatamente después de la recepción de una solicitud válida, la autoridad de referencia iniciará el procedimiento. Se informará del calendario al titular de la autorización de comercialización y a los Estados miembros interesados al inicio del procedimiento.

Por regla general, para los procedimientos de división del trabajo se establecerá un calendario de evaluación de sesenta días, o bien de noventa días para las modificaciones enumeradas en la parte 2 del anexo V del Reglamento de modificaciones. No obstante, la autoridad de referencia podrá reducir este periodo atendiendo a la urgencia del asunto, en particular en cuestiones de seguridad, o podrá ampliarlo a noventa días si el procedimiento de división del trabajo afecta a modificaciones enumeradas en la parte 1 del anexo V del Reglamento de modificaciones.

La autoridad de referencia preparará un proyecto de informe de evaluación con arreglo al calendario comunicado y lo transmitirá a los Estados miembros interesados para que formulen sus comentarios, y asimismo al titular de la autorización de comercialización, para información. Los Estados miembros interesados deben enviar sus comentarios al proyecto de informe de evaluación dentro del plazo establecido en el calendario.

Durante el periodo de evaluación, la autoridad de referencia podrá solicitar al titular de la autorización de comercialización que aporte información complementaria.

Se suspenderá el procedimiento hasta la recepción de la información complementaria. Por regla general, se aplicará una suspensión de un mes como máximo. Para suspensiones más prolongadas, el titular de la autorización de comercialización deberá enviar una solicitud justificada a la autoridad de referencia, para su autorización.

El plazo para la evaluación de las respuestas podrá ser de treinta o de sesenta días dependiendo de la complejidad del asunto y de la cantidad de datos solicitados al titular de la autorización de comercialización.

La solicitud de información complementaria debe enviarse al titular de la autorización de comercialización junto con un calendario en el que se indicarán la fecha límite para que el titular de la autorización de comercialización presente los datos solicitados y, si procede, el plazo de evaluación ampliado.

Tras recibir la respuesta del solicitante, la autoridad de referencia preparará un proyecto de informe de evaluación y lo transmitirá a los Estados miembros interesados y al titular de la autorización de comercialización, para información, con arreglo al calendario comunicado. Los Estados miembros interesados deben enviar sus comentarios al proyecto definitivo de informe de evaluación dentro del plazo establecido en el calendario.

3.3. Resultado de la evaluación en el marco del procedimiento nacional

A la conclusión del examen de las modificaciones sometidas al procedimiento de división del trabajo, la autoridad de referencia emitirá un dictamen en el que se recogerá el resultado final del procedimiento.

Si la decisión sobre la solicitud de división del trabajo es positiva, la autoridad de referencia informará al solicitante y a los Estados miembros interesados de la aprobación de la división del trabajo. En este dictamen se enumerarán también las modificaciones que no se consideren admisibles (por ejemplo, por formar parte de un grupo o las relativas a un medicamento concreto).

Si la decisión es negativa, la autoridad de referencia informará al solicitante y a los Estados miembros interesados de la denegación de la división del trabajo (y expondrá las razones del resultado desfavorable).

En un plazo de treinta días a partir su recepción, los Estados miembros interesados aprobarán el dictamen e informarán de ello al Estado miembro de referencia y enmendarán en consecuencia las autorizaciones de comercialización afectadas.

Si, en un plazo de treinta días a partir de la fecha de recepción del dictamen, alguno de los Estados miembros interesados descubre un posible riesgo grave para la salud pública o, en el caso de los medicamentos veterinarios, un posible riesgo grave para la salud humana o animal o para el medio ambiente, este Estado miembro informará de ello a la autoridad de referencia y la autoridad de referencia someterá la solicitud al grupo de coordinación para la aplicación del artículo 33, apartados 3, 4 y 5, de la Directiva 2001/82/CE o del artículo 29, apartados 3, 4 y 5, de la Directiva 2001/83/CE al asunto objeto de desacuerdo.

El Reglamento de modificaciones no prevé que el solicitante someta asuntos al grupo de coordinación.

Después de que se haya comunicado un dictamen favorable sobre modificaciones que afecten al resumen de las características del producto, al etiquetado o al prospecto, el solicitante deberá presentar a todos los Estados miembros interesados en un plazo de siete días traducciones de los textos de información sobre el producto.

Las modificaciones de importancia menor de tipo IB aprobadas mediante un procedimiento de división del trabajo podrán aplicarse tras la recepción del dictamen favorable de la autoridad de referencia.

Las modificaciones de importancia mayor de tipo II (incluidas las que contengan modificaciones de importancia menor de tipo IB agrupadas) aprobadas mediante un procedimiento de división del trabajo podrán aplicarse treinta días después de la recepción del dictamen favorable de la autoridad de referencia, a menos que la solicitud se haya remitido al grupo de coordinación para la aplicación del artículo 33, apartados 3, 4 y 5, de la Directiva 2001/82/CE o del artículo 29, apartados 3, 4 y 5, de la Directiva 2001/83/CE al asunto objeto de desacuerdo.

Las modificaciones relacionadas con cuestiones de seguridad se aplicarán dentro de un plazo acordado entre el titular de la autorización de comercialización y la autoridad de referencia.

3.4. Examen de procedimientos de división del trabajo en el marco del procedimiento centralizado

A su recepción, la Agencia tramitará las solicitudes de división del trabajo del modo siguiente.

La Agencia acusará recibo de una solicitud válida de división del trabajo. Inmediatamente después de la recepción de una solicitud válida, la Agencia iniciará el procedimiento. Se informará del calendario adoptado al titular de la autorización de comercialización al inicio del procedimiento.

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

Por regla general, para los procedimientos de división del trabajo se establecerá un calendario de evaluación de sesenta días, o bien de noventa días para las modificaciones enumeradas en la parte 2 del anexo V del Reglamento de modificaciones. No obstante, la autoridad de referencia podrá reducir este periodo atendiendo a la urgencia del asunto, en particular en cuestiones de seguridad, o podrá ampliarlo a noventa días si el procedimiento de división del trabajo afecta a modificaciones enumeradas en la parte 1 del anexo V del Reglamento de modificaciones.

Durante el periodo de evaluación, el Comité de Medicamentos de Uso Humano o el Comité de Medicamentos Veterinarios podrán solicitar información complementaria y adoptar un calendario en el que se indicarán la fecha en la que el titular de la autorización de comercialización deberá presentar los datos solicitados y, en caso necesario, el plazo de evaluación ampliado.

Se suspenderá el procedimiento hasta la recepción de la información complementaria. Por regla general, se aplicará una suspensión de un mes como máximo. Para suspensiones por más de un mes, el titular de la autorización de comercialización deberá enviar una solicitud justificada a la Agencia, para su autorización por el Comité de Medicamentos de Uso Humano o el Comité de Medicamentos Veterinarios.

Respecto de subsiguientes solicitudes de información complementaria, se aplicará una suspensión adicional del procedimiento, por regla general, por un mes como máximo; en casos debidamente justificados, podrá aplicarse una suspensión de dos meses como máximo.

El plazo para la evaluación de las respuestas por el Comité podrá ser de treinta o de sesenta días, dependiendo de la complejidad del asunto y de la cantidad de datos solicitados al titular de la autorización de comercialización.

La solicitud de información complementaria o la solicitud subsiguiente deberán enviarse al titular de la autorización de comercialización junto con un calendario en el que se indicarán la fecha límite para que el titular de la autorización de comercialización presente los datos solicitados y, si procede, el plazo de evaluación ampliado.

Cuando proceda, podrá efectuarse una exposición oral ante el Comité de Medicamentos de Uso Humano o el Comité de Medicamentos Veterinarios, a petición del Comité pertinente o del titular de la autorización de comercialización.

3.5. Resultado de la evaluación en el marco del procedimiento nacional

A la conclusión del examen de las modificaciones sometidas al procedimiento de división del trabajo, la Agencia emitirá un dictamen en el que se recogerá el resultado final del procedimiento. En este dictamen se enumerarán también las modificaciones que no se consideren admisibles (por ejemplo, por formar parte de un grupo o las relativas a un medicamento concreto).

Después de la adopción del dictamen del Comité sobre el procedimiento de división del trabajo, la Agencia informará al titular de la autorización de comercialización, a la Comisión y, si procede, a los Estados miembros interesados de si el dictamen es favorable o desfavorable (y expondrá las razones del resultado desfavorable) y asimismo de si requiere alguna en-

mienda la decisión por la que se concedió la autorización de comercialización de la UE.

El procedimiento de reexamen contemplado en el artículo 9, apartado 2, y en el artículo 34, apartado 2, del Reglamento (CE) n° 726/2004 también se aplicará a los dictámenes adoptados sobre procedimientos de división del trabajo.

Después de la recepción del dictamen definitivo, si es necesario la Comisión modificará, en un plazo de treinta días, las autorizaciones de la UE y, si procede, los Estados miembros interesados, en un plazo de treinta días, aprobarán el dictamen definitivo, informarán de ello a la Agencia y, si es necesario, modificarán las autorizaciones nacionales de comercialización, a menos que se haya iniciado un procedimiento de conformidad con el artículo 35 de la Directiva 2001/82/CE o con el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE en un plazo de treinta días a partir de la fecha de recepción del dictamen definitivo.

En el caso de las solicitudes de división del trabajo relativas a los términos de varias autorizaciones de comercialización del mismo titular, la decisión de la Comisión se aplicará solamente a los medicamentos autorizados por el procedimiento centralizado. Si la modificación afecta a más de un medicamento autorizado por el procedimiento centralizado, la actualización de las autorizaciones de comercialización se hará mediante una decisión por cada medicamento autorizado por el procedimiento centralizado.

Las modificaciones de importancia menor de tipo IB aprobadas mediante un procedimiento de división del trabajo podrán aplicarse tras la recepción del dictamen favorable.

Las modificaciones de importancia mayor de tipo II (incluidas las que contengan modificaciones de importancia menor de tipo IB agrupadas) aprobadas mediante un procedimiento de división del trabajo podrán aplicarse treinta días después de la recepción del dictamen favorable de la Agencia, a menos que se haya iniciado un procedimiento de conformidad con el artículo 35 de la Directiva 2001/82/CE o con el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE en un plazo de treinta días a partir de la fecha de recepción del dictamen definitivo.

Las modificaciones relacionadas con cuestiones de seguridad se aplicarán dentro de un plazo acordado entre el titular de la autorización de comercialización y la Comisión.