

Este documento es un instrumento de documentación y no compromete la responsabilidad de las instituciones

► **B**

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

(Texto pertinente a efectos del EEE)

(DO L 334 de 12.12.2008, p. 7)

Modificado por:

► **M1**

Reglamento (UE) n° 712/2012 de la Comisión de 3 de agosto de 2012

L 209

Diario Oficial

n° página fecha

4

4.8.2012

**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****(Texto pertinente a efectos del EEE)**

LA COMISIÓN DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS,

Visto el Tratado constitutivo de la Comunidad Europea,

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

Vista la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano ⁽²⁾, y, en particular, su artículo 35, apartado 1,

Visto el Reglamento (CE) n° 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos ⁽³⁾, y, en particular, su artículo 16, apartado 4, y su artículo 41, apartado 6,

Considerando lo siguiente:

- (1) El marco jurídico comunitario relativo a las modificaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización se establece en el Reglamento (CE) n° 1084/2003 de la Comisión, de 3 de junio de 2003, relativo al examen de las modificaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización de medicamentos para uso humano y medicamentos veterinarios concedidas por la autoridad competente de un Estado miembro ⁽⁴⁾, y en el Reglamento (CE) n° 1085/2003 de la Comisión, de 3 de junio de 2003, relativo al examen de las modificaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización de medicamentos para uso humano y medicamentos veterinarios pertenecientes al ámbito de aplicación del Reglamento (CEE) n° 2309/93 del Consejo ⁽⁵⁾. A la vista de la experiencia adquirida en la aplicación de estos dos Reglamentos, procede revisarlos para establecer un marco jurídico más simple, claro y flexible, a la vez que se garantiza el mismo nivel de protección de la salud de las personas y de los animales.
- (2) Conviene adaptar los procedimientos establecidos en los Reglamentos (CE) n° 1084/2003 y (CE) n° 1085/2003, sin alejarse de los principios generales en los que se basan. Por razones de proporcionalidad, deben seguir excluidos del ámbito de aplicación del Reglamento los medicamentos homeopáticos y los medicamentos tradicionales a base de plantas que no han recibido autorización de comercialización pero que están sujetos a un procedimiento simplificado de registro.

⁽¹⁾ DO L 311 de 28.11.2001, p. 1.

⁽²⁾ DO L 311 de 28.11.2001, p. 67.

⁽³⁾ DO L 136 de 30.4.2004, p. 1.

⁽⁴⁾ DO L 159 de 27.6.2003, p. 1.

⁽⁵⁾ DO L 159 de 27.6.2003, p. 24.

▼B

- (3) Las modificaciones de los medicamentos pueden clasificarse en diversas categorías, según su nivel de riesgo para la salud de las personas o de los animales y según sus repercusiones en la calidad, seguridad y eficacia del medicamento en cuestión. Por tanto, conviene definir cada una de esas categorías. Para que sean más predecibles, es preciso establecer directrices detalladas para cada categoría de modificaciones y actualizarlas con regularidad a la vista del progreso técnico y científico, en particular los avances en cuanto a la armonización internacional. También conviene autorizar a la Agencia Europea de Medicamentos (en adelante, «la Agencia») y a los Estados miembros a hacer recomendaciones sobre la clasificación de modificaciones imprevistas.
- (4) Hay que dejar claro que algunos cambios, que pueden tener grandes repercusiones en la calidad, seguridad o eficacia de medicamentos, requieren una evaluación científica completa, como en el caso de la evaluación de nuevas solicitudes de autorización de comercialización.
- (5) Para seguir reduciendo el número total de procedimientos de modificación y que las autoridades competentes puedan centrarse en las modificaciones que tienen un verdadero impacto en la calidad, la seguridad o la eficacia, debe introducirse un sistema anual de notificación de determinadas modificaciones de importancia menor. Tales modificaciones no deben requerir aprobación previa y deben notificarse en el plazo de doce meses tras su aplicación. En cambio, otros tipos de modificaciones de importancia menor cuya notificación inmediata es necesaria para la supervisión continua del medicamento afectado no deben estar sometidas al sistema anual de notificación.
- (6) Cada modificación debe requerir una solicitud por separado. No obstante, en ciertos casos debe permitirse agrupar varias modificaciones para facilitar su estudio y reducir la carga administrativa. La agrupación de modificaciones de los términos de varias autorizaciones de comercialización ostentadas por el mismo titular debe permitirse solamente en la medida en que todas estas autorizaciones se vean afectadas exactamente por el mismo grupo de modificaciones.
- (7) Para evitar la duplicación del trabajo al evaluar modificaciones de los términos de varias autorizaciones de comercialización, debe establecerse un procedimiento de división del trabajo por el cual una autoridad, elegida entre las autoridades competentes de los Estados miembros y de la Agencia, examine la modificación en cuestión en nombre de las demás autoridades interesadas.
- (8) Deben establecerse disposiciones que reflejen las establecidas en la Directiva 2001/82/CE y la Directiva 2001/83/CE en cuanto al cometido de los grupos de coordinación establecidos de conformidad con el artículo 31 de la Directiva 2001/82/CE y el artículo 27 de la Directiva 2001/83/CE, para aumentar la cooperación entre los Estados miembros y permitir la resolución de desacuerdos al evaluar determinadas modificaciones.
- (9) El presente Reglamento debe aclarar cuándo se permite al titular de una autorización de comercialización aplicar una modificación dada, pues tal clarificación es esencial para los operadores económicos.

▼B

- (10) Debe establecerse un período transitorio para que todas las partes interesadas, en especial las autoridades de los Estados miembros y la industria, tengan tiempo de adaptarse al nuevo marco jurídico.
- (11) Las medidas previstas en el presente Reglamento se ajustan al dictamen del Comité permanente de medicamentos de uso humano y del Comité permanente de medicamentos veterinarios.

HA ADOPTADO EL PRESENTE REGLAMENTO:

CAPÍTULO I

DISPOSICIONES GENERALES

*Artículo 1***Objeto y ámbito de aplicación****▼M1**

1. El presente Reglamento establece disposiciones referentes al examen de las modificaciones de los términos de todas las autorizaciones de comercialización de medicamentos de uso humano y de medicamentos veterinarios concedidas de conformidad con el Reglamento (CE) n° 726/2004, la Directiva 2001/83/CE, la Directiva 2001/82/CE y la Directiva 87/22/CEE del Consejo ⁽¹⁾.

▼B

2. El presente Reglamento no se aplicará a las transferencias de autorización de comercialización de un titular de la autorización de comercialización (en adelante «el titular») a otro.

3. El capítulo II se aplicará solamente a las modificaciones de los términos de autorizaciones de comercialización concedidas de conformidad con la Directiva 87/22/CEE, el capítulo 4 de la Directiva 2001/82/CE o el capítulo 4 de la Directiva 2001/83/CE.

▼M1

3 bis. El capítulo II *bis* se aplicará solamente a las modificaciones de los términos de autorizaciones de comercialización puramente nacionales.

▼B

4. El capítulo III se aplicará solamente a las modificaciones de los términos de autorizaciones de comercialización concedidas de conformidad con el Reglamento (CE) n° 726/2004 (en adelante «las autorizaciones de comercialización por procedimiento centralizado»).

*Artículo 2***Definiciones**

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

▼M1

- 1) Por «modificación de los términos de una autorización de comercialización» o «modificación» se entenderá todo cambio de:
- a) la información mencionada en los artículos 12, apartado 3, a 14 de la Directiva 2001/82/CE y en su anexo I, los artículos 8, apartado 3, a 11 de la Directiva 2001/83/CE y en su anexo I, los artículos 6, apartado 2, y 31, apartado 2, del Reglamento (CE) n° 726/2004, o el artículo 7 del Reglamento (CE) n° 1394/2007;

⁽¹⁾ DO L 15 de 17.1.1987, p. 38.

▼ M1

- b) los términos de la decisión por la que se concedió la autorización de comercialización de un medicamento para uso humano, incluido el resumen de características del producto, y cualesquiera condiciones, obligaciones o restricciones que afectan a la autorización de comercialización, o cambios en el etiquetado o el prospecto relacionados con cambios en el resumen de características del producto;
- c) los términos de la decisión por la que se concedió la autorización de comercialización de un medicamento veterinario, incluido el resumen de características del producto, y cualesquiera condiciones, obligaciones o restricciones que afectan a la autorización de comercialización, o cambios en el etiquetado o el prospecto.

▼ B

- 2) Por «modificación de importancia menor de tipo IA» se entenderá aquella que tenga solamente un impacto mínimo, o ninguno, en la calidad, seguridad o eficacia del medicamento en cuestión.
- 3) Por «modificación de importancia mayor de tipo II» se entenderá la que, sin ser una extensión, puede tener repercusiones significativas en la calidad, seguridad o eficacia del medicamento en cuestión.
- 4) Por «extensión de una autorización de comercialización» o «extensión» se entenderá una modificación indicada en el anexo I y que cumple las condiciones que este establece.
- 5) Por «modificación de importancia menor de tipo IB» se entenderá la que no sea ni una modificación de importancia menor de tipo IA, ni una modificación de importancia mayor de tipo II, ni una extensión.
- 6) Por «Estado miembro interesado» se entenderá aquel cuya autoridad competente ha concedido una autorización de comercialización del medicamento en cuestión.
- 7) Por «autoridad pertinente» se entenderá:
 - a) la autoridad competente de cada Estado miembro interesado;
 - b) en el caso de las autorizaciones de comercialización por procedimiento centralizado, la Agencia.

▼ M1

- 8) Por «restricción urgente de seguridad» se entenderá un cambio provisional de los términos de la autorización de comercialización motivado por la existencia de información nueva relacionada con la seguridad de la utilización del medicamento;
- 9) Por «autorización de comercialización puramente nacional» se entenderá toda autorización de comercialización concedida por un Estado miembro de conformidad con el acervo fuera del procedimiento de reconocimiento mutuo o del descentralizado, que no haya sido objeto de una armonización completa después de un procedimiento de recurso.

▼B*Artículo 3***Clasificación de las modificaciones**

1. En relación con cualquier modificación que no sea una extensión, se aplicará la clasificación establecida en el anexo II.

▼M1

2. Una modificación que no sea una extensión y cuya clasificación siga estando indeterminada después de aplicar lo dispuesto en el presente Reglamento, teniendo en cuenta las directrices mencionadas en el artículo 4, apartado 1, y, en su caso, las recomendaciones emitidas de conformidad con el artículo 5, se considerará por defecto modificación de importancia menor de tipo IB.

▼B

3. No obstante lo dispuesto en el apartado 2, una modificación que no sea una extensión y cuya clasificación siga estando indeterminada después de aplicar lo dispuesto en el presente Reglamento se considerará una modificación de importancia mayor de tipo II en los siguientes casos:

a) a petición del titular al presentar la modificación;

▼M1

b) cuando la autoridad competente del Estado miembro de referencia a que hacen referencia el artículo 32 de la Directiva 2001/82/CE y el artículo 28 de la Directiva 2001/83/CE (en adelante, «el Estado miembro de referencia»), en consulta con los demás Estados miembros afectados, o la Agencia, en el caso de una autorización de comercialización por procedimiento centralizado, o la autoridad competente, en el caso de una autorización de comercialización puramente nacional, concluya, tras la evaluación de la validez de una notificación de conformidad con el artículo 9, apartado 1, el artículo 13 *ter*, apartado 1, o el artículo 15, apartado 1, y teniendo en cuenta las recomendaciones que se hayan hecho de conformidad con el artículo 5, que la modificación puede tener repercusiones significativas en la calidad, seguridad o eficacia del medicamento en cuestión.

*Artículo 4***Directrices**

1. La Comisión, previa consulta a los Estados miembros y a la Agencia, elaborará directrices sobre los detalles de las diversas categorías de modificaciones, sobre la aplicación de los procedimientos establecidos en los capítulos II, II *bis*, III y IV del presente Reglamento, y sobre la documentación que debe presentarse de conformidad con estos procedimientos.

2. Las directrices mencionadas en el apartado 1 se actualizarán con regularidad.

▼B*Artículo 5***Recomendación sobre modificaciones imprevistas****▼M1**

1. Antes de la presentación de una modificación para la cual el presente Reglamento no ofrece clasificación, un titular podrá solicitar que se emita una recomendación sobre la clasificación de la modificación:

a) a la Agencia, cuando la modificación se refiera a una autorización de comercialización concedida de conformidad con el Reglamento (CE) n° 726/2004;

▼ M1

- b) a la autoridad competente del Estado miembro de que se trate, cuando la modificación se refiera a un autorización de comercialización puramente nacional;
- c) a la autoridad competente del Estado miembro de referencia, en los demás casos.

La recomendación a que hace referencia el párrafo primero será coherente con las directrices mencionadas en el artículo 4, apartado 1. Se emitirá en el plazo de 45 días tras la recepción de la solicitud y se enviará al titular, a la Agencia y al grupo de coordinación mencionado en el artículo 31 de la Directiva 2001/82/CE o en el artículo 27 de la Directiva 2001/83/CE.

El plazo de 45 días mencionado en el segundo párrafo podrá ampliarse en 25 días si la autoridad pertinente lo considera necesario para consultar al grupo de coordinación.

1 *bis*. Antes del examen de una modificación para la cual el presente Reglamento no ofrece clasificación, una autoridad competente de un Estado miembro podrá solicitar que el grupo de coordinación emita una recomendación sobre la clasificación de la modificación.

La recomendación a que hace referencia el párrafo primero será coherente con las directrices mencionadas en el artículo 4, apartado 1. Se emitirá en el plazo de 45 días tras la recepción de la solicitud y se enviará al titular, a la Agencia y a las autoridades competentes de todos los Estados miembros.

▼ B

- 2. La Agencia y los dos grupos de coordinación mencionados en el apartado 1 cooperarán para asegurar la coherencia de las recomendaciones emitidas de acuerdo con dicho apartado, que harán públicas tras suprimir toda información de carácter comercial confidencial.

*Artículo 6***Modificaciones que conllevan la revisión de la información sobre el medicamento**

En los casos en que una modificación conlleve la revisión del resumen de características del producto, del etiquetado o del prospecto, la revisión se considerará parte de la propia modificación.

▼ M1*Artículo 7***Agrupación de modificaciones**

- 1. Cuando se notifiquen o soliciten varias modificaciones, para cada una de ellas se presentará una notificación o solicitud independiente con arreglo a los capítulos II y III, o al artículo 19, según proceda.
- 2. No obstante lo dispuesto en el apartado 1, se aplicará lo siguiente:
 - a) cuando se notifiquen al mismo tiempo y a la misma autoridad pertinente la misma modificación o las mismas modificaciones de importancia menor de tipo IA de los términos de una o varias autorizaciones de comercialización del mismo titular, una única notificación, según lo mencionado en los artículos 8 o 14, podrá abarcar todas esas modificaciones;

▼ M1

- b) cuando se presenten al mismo tiempo varias modificaciones de los términos de la misma autorización de comercialización, una única presentación podrá abarcarlas todas, siempre que las modificaciones en cuestión correspondan a uno de los casos indicados en el anexo III;
- c) cuando se presenten al mismo tiempo varias modificaciones de los términos de la misma autorización de comercialización y las modificaciones no correspondan a uno de los casos indicados en el anexo III, una única presentación podrá abarcarlas todas, siempre que la autoridad competente del Estado miembro de referencia, en consulta con las autoridades competentes del Estado miembro afectado o, en el caso de una autorización de comercialización por procedimiento centralizado, la Agencia, acepte esta presentación única.

La presentación mencionada en las letras b) y c) se realizará simultáneamente ante todas las autoridades pertinentes del siguiente modo:

- i) una única notificación con arreglo a los artículos 9 o 15, cuando al menos una de las modificaciones sea de importancia menor de tipo IB y las demás sean de importancia menor,
- ii) una única solicitud con arreglo a los artículos 10 o 16, cuando al menos una de las modificaciones sea de importancia mayor de tipo II y ninguna de ellas sea una extensión,
- iii) una única solicitud con arreglo al artículo 19, cuando al menos una de las modificaciones sea una extensión.

▼ B

CAPÍTULO II

MODIFICACIONES DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN CONCEDIDAS DE CONFORMIDAD CON LA DIRECTIVA 87/22/CEE, EL CAPÍTULO 4 DE LA DIRECTIVA 2001/82/CE O EL CAPÍTULO 4 DE LA DIRECTIVA 2001/83/CE

Artículo 8

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

1. En caso de modificación de importancia menor de tipo IA, el titular presentará simultáneamente a todas las autoridades pertinentes una notificación con los elementos enumerados en el anexo IV, en el plazo de doce meses tras la aplicación de la modificación.

Sin embargo, la notificación se presentará inmediatamente tras la aplicación de la modificación en caso de modificaciones de importancia menor que requieran notificación inmediata para la supervisión continua del medicamento en cuestión.

2. En el plazo de 30 días tras la recepción de la notificación, se tomarán las medidas establecidas en el artículo 11.

Artículo 9

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

1. El titular presentará simultáneamente a todas las autoridades pertinentes una notificación con los elementos enumerados en el anexo IV.

▼ B

Si la notificación cumple el requisito establecido en el párrafo primero, la autoridad competente del Estado miembro de referencia, tras consultar con los demás Estados miembros afectados, acusará recibo de una notificación válida.

2. Si en el plazo de 30 días tras el acuse de recibo de una notificación válida, la autoridad competente del Estado miembro de referencia no envía al titular un dictamen desfavorable, la notificación se considerará aceptada por todas las autoridades pertinentes.

Cuando la notificación sea aceptada por la autoridad competente del Estado miembro de referencia, se tomarán las medidas establecidas en el artículo 11.

3. Cuando la autoridad competente del Estado miembro de referencia considere que la notificación no puede aceptarse, lo comunicará al titular y a las demás autoridades pertinentes, exponiendo los motivos en los que se fundamenta su dictamen desfavorable.

En el plazo de 30 días tras recibir el dictamen desfavorable, el titular podrá presentar a todas las autoridades pertinentes una notificación modificada que tome en consideración lo expuesto en dicho dictamen.

Si el titular no modifica la notificación de conformidad con el párrafo segundo, la notificación se considerará rechazada por todas las autoridades pertinentes y se tomarán las medidas establecidas en el artículo 11.

4. Cuando se haya presentado una notificación modificada, la autoridad competente del Estado miembro de referencia la evaluará en el plazo de 30 días tras su recepción y se tomarán las medidas establecidas en el artículo 11.

▼ M1

5. El presente artículo no se aplicará cuando se presente una solicitud de modificación de tipo IB en una agrupación que incluya una modificación de tipo II y no contenga ninguna extensión. En ese caso, se aplicará el procedimiento de aprobación previa del artículo 10.

El presente artículo no se aplicará cuando se presente una solicitud de modificación de tipo IB en una agrupación que incluya una extensión. En ese caso, se aplicará el procedimiento del artículo 19.

▼ B*Artículo 10***Procedimiento de «aprobación previa» para modificaciones de importancia mayor de tipo II**

1. El titular presentará simultáneamente a todas las autoridades pertinentes una solicitud con los elementos indicados en el anexo IV.

Si la solicitud cumple el requisito establecido en el párrafo primero, la autoridad competente del Estado miembro de referencia acusará recibo de una solicitud válida y comunicará al titular y a las demás autoridades pertinentes que el procedimiento se inicia en la fecha de dicho acuse de recibo.

2. En el plazo de 60 días tras el acuse de recibo de una solicitud válida, la autoridad competente del Estado miembro de referencia elaborará un informe de evaluación y una decisión sobre la solicitud, que comunicará a las demás autoridades pertinentes.

▼ M1

La autoridad competente del Estado miembro de referencia podrá reducir el período mencionado en el párrafo primero, teniendo en cuenta la urgencia del asunto, o ampliarlo a 90 días en el caso de las modificaciones indicadas en el anexo V, parte 1, o en el caso de una agrupación de modificaciones de conformidad con el artículo 7, apartado 2, letra c).

▼B

El período mencionado en el párrafo primero será de 90 días para las modificaciones indicadas en el anexo V, parte 2.

3. Dentro del plazo fijado en el apartado 2, la autoridad competente del Estado miembro de referencia podrá solicitar al titular que aporte información complementaria en un plazo que ella determinará. En ese caso:

- a) la autoridad competente del Estado miembro de referencia comunicará a las demás autoridades competentes afectadas su petición de información complementaria;
- b) el procedimiento se suspenderá hasta que se haya proporcionado dicha información complementaria;
- c) la autoridad competente del Estado miembro de referencia podrá ampliar el plazo mencionado en el apartado 2.

4. Sin perjuicio de lo establecido en el artículo 13, y en el plazo de 30 días tras la recepción de la decisión y del informe de evaluación mencionados en el apartado 2, las autoridades pertinentes reconocerán la decisión e informarán de ello a la autoridad competente del Estado miembro de referencia.

Si, en el plazo mencionado en el párrafo primero, una autoridad pertinente no ha expresado su desacuerdo, de conformidad con el artículo 13, se considerará que esa autoridad pertinente reconoce la decisión.

5. Cuando la decisión mencionada en el apartado 2 haya sido reconocida por todas las autoridades pertinentes de conformidad con el apartado 4, se tomarán las medidas establecidas en el artículo 11.

▼M1

6. El presente artículo no se aplicará cuando se presente una solicitud de modificación de tipo II en una agrupación que incluya una extensión. En ese caso, se aplicará el procedimiento del artículo 19.

▼B*Artículo 11***Medidas para finalizar los procedimientos de los artículos 8 a 10**

1. Cuando se haga referencia al presente artículo, la autoridad competente del Estado miembro de referencia tomará las siguientes medidas:

- a) comunicará al titular y a las demás autoridades pertinentes si se acepta o se rechaza la modificación;
- b) cuando la modificación se rechace, comunicará al titular y a las demás autoridades pertinentes los motivos del rechazo;
- c) comunicará al titular y a las demás autoridades pertinentes si la modificación requiere alguna enmienda de la decisión por la que se concedió la autorización de comercialización.

2. Cuando se haga referencia al presente artículo, cada autoridad competente modificará, en caso necesario y en el plazo establecido en el artículo 23, apartado 1, la decisión por la que se concedió la autorización de comercialización de conformidad con la modificación aceptada.

*Artículo 12***Vacunas contra la gripe humana****▼M1**

1. No obstante lo dispuesto en el artículo 10, se aplicará el procedimiento establecido en los apartados 2 a 5 al examen de las modificaciones relativas a cambios de la sustancia activa con vistas a la actualización anual de una vacuna contra la gripe humana.

▼B

2. El titular presentará simultáneamente a todas las autoridades pertinentes una solicitud con los elementos indicados en el anexo IV.

Si la solicitud cumple el requisito establecido en el párrafo primero, la autoridad competente del Estado miembro de referencia acusará recibo de una solicitud válida y comunicará al titular y a las demás autoridades pertinentes que el procedimiento se inicia en la fecha de dicho acuse de recibo.

▼M1

3. La autoridad competente del Estado miembro de referencia evaluará la solicitud presentada. Cuando se considere necesario, la autoridad competente del Estado miembro de referencia podrá solicitar al titular que aporte datos adicionales a fin de completar su evaluación.

4. La autoridad competente preparará una decisión y un informe de evaluación en un plazo de 45 días a partir de la recepción de una solicitud válida.

El período de 45 días mencionado en el primer párrafo quedará suspendido desde el momento en que se soliciten los datos adicionales a que hace referencia el apartado 3 hasta que se presenten los datos.

5. En el plazo de 12 días a partir de la recepción de la decisión y del informe de evaluación de la autoridad competente del Estado miembro de referencia, las autoridades pertinentes adoptarán una decisión al respecto e informarán de ello a la autoridad competente del Estado miembro de referencia y al titular.

▼B*Artículo 13***Grupo de coordinación y arbitraje**

1. Cuando no sea posible reconocer una decisión de conformidad con el artículo 10, apartado 4, o aprobar un dictamen, de conformidad con el artículo 20, apartado 8, letra b), por el posible riesgo grave para la salud pública, en el caso de los medicamentos de uso humano, o, en el caso de los medicamentos veterinarios, por el posible riesgo grave para la salud humana o animal, o para el medio ambiente, una autoridad pertinente pedirá que se remita inmediatamente el asunto de desacuerdo al grupo de coordinación.

La parte en desacuerdo expondrá detalladamente las razones de su posición a todos los Estados miembros interesados y al solicitante.

2. Al asunto de desacuerdo mencionado en el apartado 1 se aplicará el artículo 33, apartados 3, 4 y 5, de la Directiva 2001/82/CE, o el artículo 29, apartados 3, 4 y 5, de la Directiva 2001/83/CE.

▼M1CAPÍTULO II *BIS***MODIFICACIONES DE AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN PURAMENTE NACIONALES***Artículo 13 bis***Procedimiento de notificación de las modificaciones de importancia menor de tipo IA**

1. En caso de modificación de importancia menor de tipo IA, el titular presentará a la autoridad competente una notificación con los elementos enumerados en el anexo IV. Dicha notificación se presentará en un plazo de 12 meses tras la aplicación de la modificación.

▼ M1

Sin embargo, la notificación se presentará inmediatamente tras la aplicación de la modificación en caso de modificaciones de importancia menor que requieran notificación inmediata para la supervisión continua del medicamento en cuestión.

2. En el plazo de 30 días tras la recepción de la notificación, se tomarán las medidas establecidas en el artículo 13 *sexies*.

*Artículo 13 ter***Procedimiento de notificación de las modificaciones de importancia menor de tipo IB**

1. El titular presentará a la autoridad competente una notificación con los elementos enumerados en el anexo IV.

Si la notificación cumple el requisito establecido en el párrafo primero, la autoridad competente acusará recibo de una notificación válida.

2. Si en el plazo de 30 días tras el acuse de recibo de una notificación válida, la autoridad competente no envía al titular un dictamen desfavorable, la notificación se considerará aceptada por la autoridad competente.

Cuando la notificación sea aceptada por la autoridad competente, se tomarán las medidas establecidas en el artículo 13 *sexies*.

3. Cuando la autoridad competente considere que la notificación no puede aceptarse, lo comunicará al titular, exponiendo los motivos en los que se fundamenta su dictamen desfavorable.

En el plazo de 30 días tras recibir el dictamen desfavorable, el titular podrá presentar a la autoridad competente una notificación modificada que tome en consideración lo expuesto en dicho dictamen.

Si el titular no modifica la notificación de conformidad con el párrafo segundo, la notificación se considerará rechazada.

4. Cuando se haya presentado una notificación modificada, la autoridad competente la evaluará en el plazo de 30 días tras su recepción y se tomarán las medidas establecidas en el artículo 13 *sexies*.

5. El presente artículo no se aplicará cuando se presente una solicitud de modificación de tipo IB en una agrupación que incluya una modificación de tipo II y no contenga ninguna extensión. En ese caso, se aplicará el procedimiento de aprobación previa del artículo 13 *quater*.

El presente artículo no se aplicará cuando se presente una solicitud de modificación de tipo IB en una agrupación que incluya una extensión. En ese caso, se aplicará el procedimiento del artículo 19.

*Artículo 13 quater***Procedimiento de «aprobación previa» para modificaciones de importancia mayor de tipo II**

1. El titular presentará a la autoridad competente una solicitud con los elementos indicados en el anexo IV.

Si la solicitud cumple el requisito establecido en el párrafo primero, la autoridad competente acusará recibo de una solicitud válida.

▼ M1

2. En el plazo de 60 días tras el acuse de recibo de una solicitud válida, la autoridad competente concluirá la evaluación.

La autoridad competente podrá reducir el período mencionado en el párrafo primero, teniendo en cuenta la urgencia del asunto, o ampliarlo a 90 días en el caso de las modificaciones indicadas en el anexo V, parte 1, o de una agrupación de modificaciones de conformidad con el artículo 13 *quinquies*, apartado 2, letra c).

El período mencionado en el párrafo primero será de 90 días para las modificaciones indicadas en el anexo V, parte 2.

3. Dentro de los plazos fijados en el apartado 2, la autoridad competente podrá solicitar al titular que aporte información complementaria en un plazo que ella determinará. En este caso, el procedimiento se suspenderá hasta que se haya proporcionado dicha información complementaria y la autoridad competente podrá ampliar el plazo mencionado en el apartado 2.

4. En el plazo de 30 días tras la conclusión de la evaluación, se tomarán las medidas establecidas en el artículo 13 *sexies*.

5. El presente artículo no se aplicará cuando se presente una solicitud de modificación de tipo II en una agrupación que incluya una extensión. En ese caso, se aplicará el procedimiento del artículo 19.

Artículo 13 quinquies

Agrupación de modificaciones de autorizaciones de comercialización puramente nacionales

1. Cuando se notifiquen o soliciten varias modificaciones, para cada una de ellas se presentará una notificación o solicitud independiente a la autoridad competente, con arreglo a los artículos 13 *bis*, 13 *ter*, 13 *quater* o 19, según proceda.

2. No obstante lo dispuesto en el apartado 1, se aplicará lo siguiente:

- a) cuando se notifiquen al mismo tiempo y a la misma autoridad competente las mismas modificaciones de importancia menor de tipo IA de los términos de una o varias autorizaciones de comercialización del mismo titular, una única presentación, según lo mencionado en el artículo 13 *bis*, podrá abarcar todas esas modificaciones;
- b) cuando se presenten al mismo tiempo a la misma autoridad competente varias modificaciones de los términos de la misma autorización de comercialización, una única presentación podrá abarcarlas todas, siempre que las modificaciones en cuestión correspondan a uno de los casos indicados en el anexo III;
- c) cuando se presenten al mismo tiempo a la misma autoridad competente la misma o las mismas modificaciones de los términos de una o varias autorizaciones de comercialización del mismo titular que no estén contempladas en las letras a) o b), una única presentación podrá abarcarlas todas, siempre que la autoridad competente acepte esta presentación única.

La presentación mencionada en las letras b) y c) se hará del siguiente modo:

- i) una única notificación, de conformidad con el artículo 13 *ter*, cuando al menos una de las modificaciones sea de importancia menor de tipo IB y las demás sean de importancia menor,

▼M1

- ii) una única solicitud, de conformidad con el artículo 13 *quater*, cuando al menos una de las modificaciones sea una modificación de importancia mayor de tipo II y ninguna de ellas sea una extensión,
- iii) una única solicitud, de conformidad con el artículo 19, cuando al menos una de las modificaciones sea una extensión.

*Artículo 13 sexies***Medidas para finalizar los procedimientos de los artículos 13 bis a 13 quater**

Cuando se haga referencia al presente artículo, la autoridad competente tomará las siguientes medidas:

- a) comunicará al titular si se acepta o se rechaza la modificación;
- b) cuando la modificación se rechaza, comunicará al titular los motivos del rechazo;
- c) modificará, en caso necesario y en el plazo establecido en el artículo 23, apartado 1, la decisión por la que se concedió la autorización de comercialización, de conformidad con la modificación aceptada.

*Artículo 13 septies***Vacunas contra la gripe humana**

1. No obstante lo dispuesto en el artículo 13 *quater*, se aplicará el procedimiento establecido en los apartados 2 a 4 al examen de las modificaciones relativas a cambios de la sustancia activa con vistas a la actualización anual de una vacuna contra la gripe humana.

2. El titular presentará a la autoridad competente una solicitud con los elementos indicados en el anexo IV.

Si la solicitud cumple el requisito establecido en el párrafo primero, la autoridad competente acusará recibo de una solicitud válida.

3. La autoridad competente evaluará la solicitud presentada. Cuando se considere necesario, la autoridad competente podrá solicitar al titular que aporte datos adicionales a fin de completar su evaluación.

4. La autoridad competente adoptará una decisión en un plazo de 45 días a partir de la recepción de una solicitud válida y tomará las medidas previstas en el artículo 13 *sexies*.

El período de 45 días mencionado en el primer párrafo quedará suspendido desde el momento en que se soliciten los datos adicionales a que hace referencia el apartado 3 hasta que se presenten los datos.

▼B

CAPÍTULO III

MODIFICACIONES DE AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN POR PROCEDIMIENTO CENTRALIZADO*Artículo 14***Procedimiento de notificación de las modificaciones de importancia menor de tipo IA**

1. En caso de modificación de importancia menor de tipo IA, el titular presentará a la Agencia una notificación con los elementos enumerados en el anexo IV. Dicha notificación se presentará en el plazo de doce meses tras la aplicación de la modificación.

▼B

Sin embargo, la notificación se presentará inmediatamente tras la aplicación de la modificación en caso de modificaciones de importancia menor que requieran notificación inmediata para la supervisión continua del medicamento en cuestión.

2. En el plazo de 30 días tras la recepción de la notificación, se tomarán las medidas establecidas en el artículo 17.

*Artículo 15***Procedimiento de notificación de las modificaciones de importancia menor de tipo IB**

1. El titular presentará a la Agencia una notificación con los elementos indicados en el anexo IV.

Si la notificación cumple el requisito establecido en el párrafo primero, la Agencia acusará recibo de una notificación válida.

2. Si en el plazo de 30 días tras el acuse de recibo de una notificación válida la Agencia no envía al titular un dictamen desfavorable, su dictamen se considerará favorable.

Cuando el dictamen de la Agencia sobre la notificación sea favorable, se tomarán las medidas establecidas en el artículo 17.

3. Cuando la Agencia considere que la notificación no puede aceptarse, lo comunicará al titular, exponiendo los motivos en los que se fundamenta su dictamen desfavorable.

En el plazo de 30 días tras recibir el dictamen desfavorable, el titular podrá presentar a la Agencia una notificación modificada que tome en consideración lo expuesto en dicho dictamen.

▼M1

Si el titular no modifica la notificación de conformidad con el párrafo segundo, la notificación se considerará rechazada.

▼B

4. Cuando se haya presentado una notificación modificada, la Agencia la evaluará en el plazo de 30 días tras su recepción y se tomarán las medidas establecidas en el artículo 17.

▼M1

5. El presente artículo no se aplicará cuando se presente una solicitud de modificación de tipo IB en una agrupación que incluya una modificación de tipo II y no contenga ninguna extensión. En ese caso, se aplicará el procedimiento de aprobación previa del artículo 16.

El presente artículo no se aplicará cuando se presente una solicitud de modificación de tipo IB en una agrupación que incluya una extensión. En ese caso, se aplicará el procedimiento del artículo 19.

▼B*Artículo 16***Procedimiento de «aprobación previa» para modificaciones de importancia mayor de tipo II**

1. El titular presentará a la Agencia una solicitud con los elementos indicados en el anexo IV.

Si la solicitud cumple el requisito establecido en el párrafo primero, la Agencia acusará recibo de una solicitud válida.

▼B

2. En el plazo de 60 días tras su recepción, la Agencia emitirá un dictamen sobre la solicitud válida mencionada en el apartado 1.

▼M1

La Agencia podrá reducir el período mencionado en el párrafo primero, teniendo en cuenta la urgencia del asunto, o ampliarlo a 90 días en el caso de las modificaciones indicadas en el anexo V, parte 1, o de una agrupación de modificaciones de conformidad con el artículo 7, apartado 2, letra c).

▼B

El período mencionado en el párrafo primero será de 90 días para las modificaciones indicadas en el anexo V, parte 2.

3. Dentro del plazo fijado en el apartado 2, la Agencia podrá solicitar al titular que aporte información complementaria en un plazo que ella determinará. El procedimiento quedará en suspenso hasta que se aporte la información complementaria. En este caso, la Agencia podrá ampliar el plazo mencionado en el apartado 2.

4. Se aplicarán al dictamen sobre la solicitud válida el artículo 9, apartados 1 y 2, y el artículo 34, apartados 1 y 2, del Reglamento (CE) n° 726/2004.

En el plazo de 15 días desde la adopción del dictamen final sobre la solicitud válida, se tomarán las medidas establecidas en el artículo 17.

▼M1

5. El presente artículo no se aplicará cuando se presente una solicitud de modificación de tipo II en una agrupación que incluya una extensión. En ese caso, se aplicará el procedimiento del artículo 19.

*Artículo 17***Medidas para finalizar los procedimientos de los artículos 14 a 16**

1. Cuando se haga referencia al presente artículo, la Agencia tomará las siguientes medidas:

- a) comunicará al titular el resultado de la evaluación;
- b) cuando la modificación se rechace, comunicará al titular los motivos del rechazo;
- c) cuando el resultado de la evaluación sea favorable y la modificación afecte a los términos de la decisión de la Comisión por la que se concedió la autorización de comercialización, la Agencia enviará a la Comisión su dictamen y los motivos del mismo, así como las versiones revisadas de los documentos contemplados en el artículo 9, apartado 4, o el artículo 34, apartado 4, del Reglamento (CE) n° 726/2004, según proceda.

2. En los casos identificados con arreglo al apartado 1, letra c), la Comisión, visto el dictamen de la Agencia y en el plazo previsto en el artículo 23, apartado 1 *bis*, deberá, en su caso, modificar la decisión por la que se concedió la autorización de comercialización. Se actualizará en consecuencia el registro comunitario de medicamentos previsto en el artículo 13, apartado 1, y en el artículo 38, apartado 1, del Reglamento (CE) n° 726/2004.

▼B*Artículo 18***Vacunas contra la gripe humana****▼M1**

1. No obstante lo dispuesto en el artículo 16, se aplicará el procedimiento establecido en los apartados 2 a 6 al examen de las modificaciones relativas a cambios de la sustancia activa con vistas a la actualización anual de una vacuna contra la gripe humana.

▼B

2. El titular presentará a la Agencia una solicitud con los elementos indicados en el anexo IV.

Si la solicitud cumple el requisito establecido en el párrafo primero, la Agencia acusará recibo de una solicitud válida y comunicará al titular que el procedimiento se inicia en la fecha de dicho acuse de recibo.

▼M1

3. La Agencia evaluará la solicitud presentada. Cuando se considere necesario, la Agencia podrá solicitar datos adicionales a fin de completar su evaluación.

4. En el plazo de 55 días tras la recepción de una solicitud válida, la Agencia adoptará un dictamen. El dictamen de la Agencia acerca de la solicitud se transmitirá al solicitante. Cuando el dictamen de la Agencia sea favorable, esta también transmitirá a la Comisión su dictamen y los motivos del mismo, así como las versiones revisadas de los documentos contemplados en el artículo 9, apartado 4, del Reglamento (CE) n° 726/2004.

5. El período de 55 días mencionado en el apartado 4 quedará suspendido desde el momento en que se soliciten los datos adicionales a que hace referencia el apartado 3 hasta que se presenten los datos.

6. Visto el dictamen favorable de la Agencia, la Comisión modificará, en caso necesario, la decisión por la que se concedió la autorización de comercialización. Se actualizará en consecuencia el registro comunitario de medicamentos previsto en el artículo 13, apartado 1, del Reglamento (CE) n° 726/2004.

▼B

CAPÍTULO IV

SECCIÓN 1

Procedimientos especiales*Artículo 19***Extensiones de las autorizaciones de comercialización**

1. Una solicitud de extensión de una autorización de comercialización se evaluará con arreglo al mismo procedimiento que la autorización original de comercialización correspondiente.

2. Se concederá una autorización de comercialización a una extensión con arreglo al mismo procedimiento que la autorización original de comercialización correspondiente, o bien la extensión se incluirá en dicha autorización de comercialización.

▼B*Artículo 20***Procedimiento de división del trabajo****▼M1**

1. No obstante lo dispuesto en los artículos 7, apartado 1, 9, 10, 13 *ter*, 13 *quater*, 13 *quinquies*, 15 y 16, el titular de una autorización de comercialización podrá optar por aplicar el procedimiento de división del trabajo establecido en los apartados 3 a 9 en los casos siguientes:

- a) para las autorizaciones de comercialización a que hacen referencia los capítulos II y III, en los casos en que una modificación de importancia menor de tipo IB, una modificación de importancia mayor de tipo II o una agrupación de modificaciones tal como se establece en el artículo 7, apartado 2, letras b) o c), que no contengan ninguna extensión, estén relacionadas con varias autorizaciones de comercialización que sean propiedad del mismo titular;
- b) para las autorizaciones de comercialización puramente nacionales a que se hace referencia en el capítulo II *bis*, en los casos en que una modificación de importancia menor de tipo IB, una modificación de importancia mayor de tipo II o una agrupación de modificaciones tal como se establece en el artículo 13 *quinquies*, apartado 2, letras b) o c), que no contengan ninguna extensión, estén relacionadas con varias autorizaciones de comercialización que sean propiedad del mismo titular;
- c) para las autorizaciones de comercialización puramente nacionales a que se hace referencia en el capítulo II *bis*, en los casos en que una modificación de importancia menor de tipo IB, una modificación de importancia mayor de tipo II o una agrupación de modificaciones tal como se establece en el artículo 13 *quinquies*, apartado 2, letras b) o c), que no contengan ninguna extensión, estén relacionadas con una autorización de comercialización que sean propiedad del mismo titular en más de un Estado miembro.

Las modificaciones contempladas en las letras a), b) o c) podrán ser objeto del mismo procedimiento de división del trabajo.

La autoridad de referencia o, en el caso de las autorizaciones de comercialización puramente nacionales, la autoridad competente, podrá negarse a tramitar una solicitud mediante el procedimiento de división del trabajo cuando el mismo cambio o los mismos cambios de distintas autorizaciones de comercialización requieran la presentación de datos de apoyo específicos para cada medicamento afectado o una evaluación específica de cada producto.

2. A efectos del presente artículo, por «autoridad de referencia» se entenderá una de las siguientes:

- a) la Agencia, en los casos en que al menos una de las autorizaciones de comercialización a las que hace referencia el apartado 1 haya sido concedida por procedimiento centralizado;
- b) la autoridad competente de un Estado miembro afectado determinado por el grupo de coordinación, teniendo en cuenta una recomendación del titular, en los demás casos.

3. El titular presentará a todas las autoridades pertinentes una solicitud con los elementos enumerados en el anexo IV, en la que se indicará la autoridad de referencia preferida.

El grupo de coordinación elegirá una autoridad de referencia. Si la solicitud cumple el requisito establecido en el párrafo primero, dicha autoridad de referencia acusará recibo de una solicitud válida.

▼B

Cuando la autoridad de referencia elegida sea la autoridad competente de un Estado miembro que no ha concedido autorización de comercialización a todos los medicamentos afectados por la solicitud, el grupo de coordinación podrá pedir que otra autoridad pertinente asista a la autoridad de referencia en lo referente a la evaluación de dicha solicitud.

▼ M1

4. La autoridad de referencia emitirá un dictamen sobre una solicitud válida tal como se menciona en el apartado 3 en uno de los siguientes plazos:

- a) 60 días tras el acuse de recibo de una solicitud válida en el caso de modificaciones de importancia menor de tipo IB o de modificaciones de importancia mayor de tipo II;
- b) 90 días tras el acuse de recibo de una solicitud válida en el caso de las modificaciones indicadas en el anexo V, parte 2.

5. La autoridad de referencia podrá reducir el período mencionado en el apartado 4, letra a), teniendo en cuenta la urgencia del asunto, o ampliarlo a 90 días en el caso de las modificaciones indicadas en el anexo V, parte 1, o de la agrupación de modificaciones de conformidad con el artículo 7, apartado 2, letra c), o el artículo 13 *quinquies*, apartado 2, letra c).

▼ B

6. Dentro del plazo fijado en el apartado 4, la autoridad de referencia podrá solicitar al titular que aporte información complementaria en un plazo que ella determinará. En ese caso:

- a) la autoridad de referencia informará a las demás autoridades pertinentes de su petición de información complementaria;
- b) el procedimiento se suspenderá hasta que se haya proporcionado dicha información complementaria;
- c) la autoridad de referencia podrá ampliar el plazo mencionado en el apartado 4, letra a).

▼ M1

7. Cuando la autoridad de referencia sea la Agencia, se aplicarán el artículo 9, apartados 1 y 2, y el artículo 34, apartados 1 y 2, del Reglamento (CE) n° 726/2004, al dictamen a que hace referencia el apartado 4.

El dictamen de la Agencia acerca de la solicitud se transmitirá al solicitante y a los Estados miembros, junto con el informe de evaluación. Cuando el resultado de la evaluación sea favorable y la modificación afecte a los términos de la decisión de la Comisión por la que se concedió la autorización de comercialización, la Agencia también transmitirá a la Comisión su dictamen y los motivos del mismo, así como las versiones revisadas de los documentos contemplados en el artículo 9, apartado 4, del Reglamento (CE) n° 726/2004.

Cuando la Agencia emita un dictamen favorable, se aplicará lo siguiente:

- a) en caso de que el dictamen recomiende la modificación de los términos de una decisión de la Comisión por la que se concedió una autorización de comercialización, la Comisión, visto el dictamen final y dentro de los plazos previstos en el artículo 23, apartado 1 *bis*, modificará la decisión o las decisiones en consecuencia, siempre y cuando se hayan recibido las versiones revisadas de los documentos a que hacen referencia el artículo 9, apartado 4, o el artículo 34, apartado 4, del Reglamento (CE) n° 726/2004; se actualizará en consecuencia el registro comunitario de medicamentos previsto en el artículo 13, apartado 1, y en el artículo 38, apartado 1, del Reglamento (CE) n° 726/2004;
- b) en el plazo de 60 días tras la recepción del dictamen final de la Agencia, los Estados miembros interesados aprobarán dicho dictamen final, informarán de ello a la Agencia y, en caso necesario, modificarán en consecuencia las autorizaciones de comercialización en cuestión, siempre que se hayan transmitido a los Estados miembros afectados los documentos necesarios para la modificación de la autorización de comercialización.

▼ M1

8. Cuando la autoridad de referencia sea la autoridad competente de un Estado miembro:
- a) enviará su dictamen al titular y a todas las autoridades pertinentes;
 - b) no obstante lo dispuesto en el artículo 13 y en el plazo de 30 días tras la recepción del dictamen, las autoridades pertinentes aprobarán dicho dictamen e informarán a la autoridad de referencia;
 - c) las autorizaciones de comercialización en cuestión se modificarán en consecuencia en el plazo de 30 días tras la aprobación del dictamen, siempre que se hayan transmitido a los Estados miembros afectados los documentos necesarios para la modificación de la autorización de comercialización.

▼ B

9. A petición de la autoridad de referencia, los Estados miembros afectados proporcionarán la información relacionada con las autorizaciones de comercialización afectadas por la modificación con el fin de verificar la validez de la solicitud y de la emisión del dictamen sobre la solicitud válida.

▼ M1

10. Si la armonización de una sección del resumen de características del producto de una autorización de comercialización puramente nacional se ha conseguido mediante un procedimiento de división del trabajo, toda presentación de una modificación que afecte a la sección armonizada se transmitirá simultáneamente a todos los Estados miembros afectados.

▼ B*Artículo 21***Situación de pandemia de gripe humana****▼ M1**

1. No obstante lo dispuesto en los capítulos I, II, II *bis* y III, cuando la Organización Mundial de la Salud o la Unión, en el marco de la Decisión nº 2119/98/CE del Parlamento Europeo y del Consejo ⁽¹⁾, reconozcan formalmente una situación de pandemia de gripe humana, las autoridades pertinentes o, en el caso de las autorizaciones de comercialización por procedimiento centralizado, la Comisión, podrán excepcional y temporalmente aceptar una modificación de los términos de una autorización de comercialización de una vacuna contra la gripe humana en caso de que falten determinados datos, clínicos o no.

▼ B

2. Cuando se acepte una modificación de conformidad con lo dispuesto en el apartado 1, el titular presentará los datos clínicos y no clínicos que falten en el plazo que determine la autoridad pertinente.

*Artículo 22***Restricciones urgentes de seguridad****▼ M1**

1. Cuando ante un riesgo para la salud pública, en el caso de los medicamentos de uso humano, o, en el caso de los medicamentos veterinarios, un riesgo para la salud humana o animal, o para el medio ambiente, el titular adopte restricciones urgentes de seguridad por propia iniciativa, informará inmediatamente de ello a todas las autoridades pertinentes y, en el caso de una autorización de comercialización por procedimiento centralizado, a la Agencia.

⁽¹⁾ DO L 268 de 3.10.1998, p. 1.

▼ M1

Si ninguna autoridad pertinente ni, en el caso de una autorización de comercialización por procedimiento centralizado, la Agencia, formulan objeciones en el plazo de veinticuatro horas tras la recepción de dicha información, las restricciones urgentes de seguridad se considerarán aceptadas.

▼ B

2. Cuando haya riesgo para la salud pública, en el caso de los medicamentos de uso humano, o, en el caso de los medicamentos veterinarios, riesgo para la salud humana o animal, o para el medio ambiente, las autoridades pertinentes (o, en el caso de autorizaciones de comercialización por procedimiento centralizado, la Comisión) podrán imponer al titular restricciones urgentes de seguridad.

3. En caso de restricción urgente de seguridad, ya sea tomada por el titular o impuesta por una autoridad pertinente o la Comisión, el titular presentará la solicitud correspondiente de modificación en el plazo de 15 días tras el inicio de dicha restricción.

*SECCIÓN 2****Modificaciones de la decisión por la que se concedió la autorización de comercialización y aplicación de las mismas****Artículo 23***Modificaciones de la decisión por la que se concedió la autorización de comercialización****▼ M1**

1. Las modificaciones de la decisión por la que se concedió la autorización de comercialización resultantes de los procedimientos establecidos en los capítulos II y II *bis* se llevarán a cabo:

- a) en el caso de modificaciones de importancia mayor de tipo II, en el plazo de dos meses tras la recepción de la información mencionada en el artículo 11, apartado 1, letra c), y en el artículo 13 *sexies*, letra a), siempre que se hayan transmitido a los Estados miembros afectados los documentos necesarios para la modificación de la autorización de comercialización;
- b) en los demás casos, en el plazo de seis meses tras la recepción de la información mencionada en el artículo 11, apartado 1, letra c), y en el artículo 13 *sexies*, letra a), siempre que se hayan transmitido a los Estados miembros afectados los documentos necesarios para la modificación de la autorización de comercialización.

1 *bis*. Las modificaciones de la decisión por la que se concedió la autorización de comercialización resultantes de los procedimientos establecidos en el capítulo III se llevarán a cabo:

- a) en el plazo de dos meses tras la recepción de la información mencionada en el artículo 17, apartado 1, letra c), para las modificaciones siguientes:
 - i) modificaciones relativas a la adición de una nueva indicación terapéutica o a la modificación de una existente,
 - ii) modificaciones relativas a la adición de una nueva contraindicación,
 - iii) modificaciones relativas a un cambio en la posología,
 - iv) modificaciones relativas a la adición de una especie de destino que no esté destinada a la producción de alimentos o la modificación de una existente para los medicamentos veterinarios,

▼ M1

- v) modificaciones relativas a la sustitución o adición de un serotipo, cepa, antígeno o combinación de serotipos, cepas o antígenos para una vacuna veterinaria,
 - vi) modificaciones relativas a cambios de la sustancia activa de una vacuna estacional, prepandémica o pandémica contra la gripe humana,
 - vii) modificaciones relativas a cambios del tiempo de espera de un medicamento veterinario,
 - viii) otras modificaciones de tipo II destinadas a aplicar cambios en la decisión por la que se concedió la autorización de comercialización debidos a un importante problema para la salud pública o animal o el medio ambiente, en el caso de los medicamentos veterinarios;
- b) en el plazo de 12 meses tras la recepción de la información mencionada en el artículo 17, apartado 1, letra c), en los demás casos.

La Agencia determinará las modificaciones mencionadas en la letra b), inciso viii), y expondrá los motivos de tal determinación.

2. Cuando la decisión por la que se concedió la autorización de comercialización se modifique siguiendo uno de los procedimientos establecidos en los capítulos II, II *bis*, III y IV, la autoridad pertinente o, en el caso de autorizaciones de comercialización por procedimiento centralizado, la Comisión, notificará sin demora la decisión modificada al titular.

Artículo 23 bis

Se incluirá dentro del expediente técnico de la autorización de comercialización la declaración conforme a la cual la solicitud cumple el plan de investigación pediátrica aprobado y completado que se establece en el artículo 28, apartado 3, del Reglamento (CE) n° 1901/2006.

La autoridad pertinente remitirá al titular la confirmación de que la declaración está incluida en el expediente técnico en un plazo de 30 días tras la conclusión de la evaluación correspondiente.

*Artículo 24***Aplicación de las modificaciones**

1. Las modificaciones de importancia menor de tipo IA podrán aplicarse en cualquier momento antes de finalizar los procedimientos establecidos en los artículos 8, 13 *bis* y 14.

Cuando se rechace una notificación referente a una o varias modificaciones de importancia menor de tipo IA, el titular cesará de aplicar las modificaciones en cuestión inmediatamente tras la recepción de la información mencionada en el artículo 11, apartado 1, letra a), el artículo 13 *sexies*, letra a), y el artículo 17, apartado 1, letra a).

2. Las modificaciones de importancia menor de tipo IB únicamente podrán aplicarse en los siguientes casos:

- a) en relación con modificaciones presentadas de conformidad con los procedimientos que se establecen en el capítulo II, después de que la autoridad competente del Estado miembro de referencia haya comunicado al titular que ha aceptado la notificación de conformidad con el artículo 9, o después de que la notificación se considere aceptada de conformidad con el artículo 9, apartado 2;
- b) en relación con modificaciones presentadas de conformidad con los procedimientos que se establecen en el capítulo II *bis*, después de que la autoridad pertinente haya comunicado al titular que ha aceptado la notificación de conformidad con el artículo 11 *ter*, o después de que la notificación se considere aceptada de conformidad con el artículo 13 *ter*, apartado 2;

▼ M1

- c) en relación con modificaciones presentadas de conformidad con los procedimientos que se establecen en el capítulo III, después de que la Agencia haya comunicado al titular que su dictamen mencionado en el artículo 15 es favorable, o después de que dicho dictamen se considere favorable de conformidad con el artículo 15, apartado 2;
- d) en relación con modificaciones presentadas de conformidad con el procedimiento que se establece en el artículo 20, después de que la autoridad de referencia haya comunicado al titular que su dictamen es favorable.

3. Las modificaciones de importancia mayor de tipo II únicamente podrán aplicarse en los siguientes casos:

- a) en relación con modificaciones presentadas de conformidad con los procedimientos que se establecen en el capítulo II, 30 días después de que la autoridad competente del Estado miembro de referencia haya comunicado al titular que ha aceptado la modificación de conformidad con el artículo 10, siempre que se hayan transmitido a los Estados miembros afectados los documentos necesarios para la modificación de la autorización de comercialización; en los casos en que se haya iniciado un procedimiento de arbitraje de conformidad con el artículo 13, el titular no aplicará la modificación hasta que el procedimiento de arbitraje haya llegado a la conclusión de que se acepta la modificación;
- b) en relación con modificaciones presentadas de conformidad con los procedimientos que se establecen en el capítulo II *bis*, después de que la autoridad competente haya comunicado al titular que ha aceptado la modificación de conformidad con el artículo 13 *quater*;
- c) en relación con modificaciones presentadas de conformidad con los procedimientos que se establecen en el capítulo III, después de que la Agencia haya comunicado al titular que su dictamen mencionado en el artículo 16 es favorable, excepto en caso de que la modificación sea una de las mencionadas en el artículo 23, apartado 1 *bis*, letra a).

Las modificaciones mencionadas en el artículo 23, apartado 1 *bis*, letra a), solamente podrán aplicarse una vez que la Comisión haya modificado la decisión por la que se concedió la autorización de comercialización y lo haya notificado al titular;

- d) en relación con las modificaciones presentadas de conformidad con el procedimiento que se establece en el artículo 20, 30 días después de que la autoridad de referencia haya comunicado al titular que su dictamen es favorable, siempre que se hayan transmitido a los Estados miembros afectados los documentos necesarios para la modificación de la autorización de comercialización; a menos que se haya iniciado un procedimiento de arbitraje de conformidad con el artículo 13, o en caso de que el procedimiento haga referencia a una modificación de una autorización de comercialización por procedimiento centralizado tal como se menciona en el artículo 23, apartado 1 *bis*, letra a).

Cuando se haya iniciado un procedimiento de arbitraje de conformidad con lo dispuesto en el artículo 13, o si el procedimiento de división del trabajo afecta a una modificación de una autorización de comercialización por procedimiento centralizado tal como se menciona en el artículo 23, apartado 1 *bis*, letra a), el titular no podrá aplicar la modificación hasta que el procedimiento de arbitraje haya llegado a la conclusión de que se acepta la modificación, o hasta que se haya adoptado la Decisión de la Comisión que modifica la decisión por la que se concedió la autorización de comercialización.

4. Una extensión únicamente podrá aplicarse después de que la autoridad pertinente o, en el caso de extensiones de una autorización de comercialización por procedimiento centralizado, la Comisión, haya modificado la decisión por la que se concedió la autorización de comercialización y haya informado de ello al titular.

5. Las restricciones urgentes de seguridad y las modificaciones relacionadas con cuestiones de seguridad se aplicarán siguiendo un calendario acordado entre el titular y la autoridad pertinente y, en el caso de una autorización de comercialización por procedimiento centralizado, la Agencia.

▼ M1

No obstante lo dispuesto en el párrafo primero, las restricciones urgentes de seguridad y las modificaciones relacionadas con cuestiones de seguridad relativas a autorizaciones de comercialización concedidas de conformidad con el capítulo 4 de la Directiva 2001/82/CE o el capítulo 4 de la Directiva 2001/83/CE se aplicarán siguiendo un calendario acordado entre el titular y la autoridad competente del Estado miembro de referencia, en consulta con las demás autoridades pertinentes.

*Artículo 24 bis***Aplicación de disposiciones nacionales a las modificaciones de autorizaciones de comercialización puramente nacionales**

En el anexo VI del presente Reglamento se enumeran los Estados miembros que, de conformidad con el artículo 23 *ter*, apartado 4, de la Directiva 2001/83, pueden seguir aplicando sus disposiciones nacionales a las modificaciones de determinadas autorizaciones de comercialización puramente nacionales.

▼ B

CAPÍTULO V

DISPOSICIONES FINALES*Artículo 25***Seguimiento continuo**

A petición de una autoridad pertinente, el titular proporcionará sin demora toda la información relativa a la aplicación de una modificación dada.

*Artículo 26***Revisión**

Antes de transcurridos dos años desde la fecha mencionada en el artículo 28, párrafo segundo, los servicios de la Comisión evaluarán la aplicación del presente Reglamento por lo que respecta a la clasificación de las modificaciones, con vistas a proponer los cambios necesarios para adaptar los anexos I, II y V, con el fin de tomar en consideración el progreso científico y técnico.

*Artículo 27***Disposiciones derogatorias y transitorias**

1. Quedan derogados el Reglamento (CE) n° 1084/2003 y el Reglamento (CE) n° 1085/2003.

Las referencias a los Reglamentos derogados se entenderán hechas al presente Reglamento.

2. No obstante lo dispuesto en el apartado 1, el Reglamento (CE) n° 1084/2003 y el Reglamento (CE) n° 1085/2003 seguirán aplicándose a las notificaciones o a las solicitudes válidas de modificaciones que estén pendientes en la fecha mencionada en el artículo 28, párrafo segundo.

*Artículo 28***Entrada en vigor**

El presente Reglamento entrará en vigor el vigésimo día siguiente al de su publicación en el *Diario Oficial de la Unión Europea*.

Será de aplicación a partir del 1 de enero de 2010.

▼B

No obstante lo dispuesto en el párrafo segundo, las recomendaciones sobre modificaciones imprevistas contempladas en el artículo 5 podrán pedirse, emitirse y hacerse públicas a partir de la fecha de entrada en vigor mencionada en el párrafo primero.

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



ANEXO I

Extensiones de una autorización de comercialización

1. Cambios introducidos en los principios activos:
 - a) sustitución de un principio activo químico por una sal, un éster, un complejo o un derivado diferentes (con la misma fracción terapéutica), si las características de eficacia y seguridad no difieren significativamente;
 - b) sustitución por un isómero diferente, una mezcla diferente de isómeros, de una mezcla por un isómero aislado (por ejemplo, un racémico por un enantiómero aislado), si las características de eficacia y seguridad no difieren significativamente;
 - c) sustitución de un principio activo biológico por otro de estructura molecular ligeramente diferente, si las características de eficacia y seguridad no difieren significativamente, con excepción de:
 - cambios de la sustancia activa de una vacuna estacional, prepandémica o pandémica contra la gripe humana,
 - 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,
 - sustitución de una cepa para una vacuna veterinaria contra la gripe equina.
 - d) modificación del vector empleado para producir el antígeno o el material de partida, incluido un nuevo banco de células patrón de una fuente diferente, si las características de eficacia y seguridad no difieren significativamente;
 - e) un nuevo ligando o mecanismo de acoplamiento para un radiofármaco, si las características de eficacia y seguridad no difieren significativamente;
 - f) cambio de un disolvente de extracción o de la proporción de sustancia vegetal de un preparado medicinal a base de plantas, si las características de eficacia y seguridad no difieren significativamente.
2. Cambios introducidos en la concentración, la forma farmacéutica y la vía de administración:
 - a) cambio de la biodisponibilidad;
 - b) cambio de la farmacocinética, por ejemplo, en la tasa de liberación;
 - c) cambio o adición de una nueva dosis o potencia;
 - d) cambio o adición de una nueva forma farmacéutica;
 - e) cambio o adición de una nueva vía de administración⁽¹⁾.
3. Otros cambios específicos de medicamentos veterinarios administrados a los animales destinados a la producción de alimentos: cambio o adición de especies de destino.

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



ANEXO II

Clasificación de las modificaciones

1. Las siguientes modificaciones se clasificarán como modificaciones de importancia menor de tipo IA:
 - a) modificaciones de la naturaleza puramente administrativa, como los detalles de identidad y contacto de:
 - el titular,
 - el fabricante o proveedor de cualquier materia prima, reactivo, sustancia intermedia o principio activo utilizados en el proceso de fabricación o en el producto terminado;
 - b) modificaciones relativas a la supresión de cualquier sitio de fabricación de una sustancia activa, intermedia o de un producto final, sitio de embalaje, fabricante responsable de la liberación de lotes, o lugar donde tiene lugar el control de los lotes;
 - c) modificaciones relativas a cambios de importancia menor de un procedimiento físico-químico de prueba aprobado, si se demuestra que el procedimiento actualizado es al menos equivalente al antiguo y se han realizado los correspondientes estudios de validación que ponen de manifiesto que el procedimiento de prueba actualizado es al menos equivalente al antiguo;
 - d) modificaciones relativas a cambios de las características de la sustancia activa o de un excipiente para cumplir con una actualización de la correspondiente monografía de la farmacopea europea o de la farmacopea nacional de un Estado miembro, cuando el cambio se realiza exclusivamente para cumplir con la farmacopea y se mantienen sin cambios las características de sus propiedades específicas;
 - e) modificaciones relativas a cambios del material de envasado que no entra en contacto con el producto acabado, que no afectan al suministro, el uso, la seguridad ni la estabilidad del medicamento;
 - f) modificaciones relativas al ajuste de límites de especificación, si el cambio no es consecuencia de ningún compromiso —contraído en la evaluación previa— de revisar los límites de especificación ni de imprevistos acaecidos durante la fabricación.
2. Las siguientes modificaciones se clasificarán como modificaciones de importancia mayor de tipo II:
 - a) modificaciones relativas a la adición de una nueva indicación terapéutica o a la modificación de una existente;
 - b) modificaciones relativas a cambios significativos del resumen de características del producto debidos, en particular, a nuevos resultados cualitativos preclínicos, clínicos o de farmacovigilancia;
 - c) modificaciones relativas a cambios que sobrepasan el ámbito de las especificaciones, los límites o los criterios de aceptación aprobados;
 - d) modificaciones relativas a cambios sustanciales del proceso de fabricación, la formulación, las especificaciones o el perfil de impurezas de la sustancia activa o del medicamento acabado que puedan tener repercusiones significativas en la calidad, seguridad o eficacia del medicamento en cuestión;
 - e) modificaciones relativas a cambios en el proceso de fabricación o los lugares de fijación de la sustancia activa de un medicamento biológico;

▼B

- f) modificaciones relativas a la introducción de un nuevo espacio de diseño o la extensión de uno aprobado, que se haya desarrollado de conformidad con las correspondientes directrices científicas europeas e internacionales;
- g) modificaciones relativas a un cambio o una adición de una especie de destino que no esté destinada a la producción de alimentos;
- h) 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;
- i) modificaciones relativas a la sustitución de una cepa para una vacuna veterinaria contra la gripe equina;
- j) modificaciones relativas a cambios de la sustancia activa de una vacuna estacional, prepandémica o pandémica contra la gripe humana;
- k) modificaciones relativas a cambios del tiempo de espera de un medicamento veterinario.

▼B*ANEXO III***▼M1**

Posibilidades de agrupar las modificaciones mencionadas en el artículo 7, apartado 2, letra b), y el artículo 13 *quinquies*, apartado 2, letra b)

▼B

1. Una de las modificaciones del grupo constituye una extensión de la autorización de comercialización.
2. Una de las modificaciones del grupo constituye una modificación de importancia mayor de tipo II, y todas las demás modificaciones del grupo son consecuencia de esta modificación de importancia mayor de tipo II.
3. Una de las modificaciones del grupo constituye una modificación de importancia menor de tipo IB, y todas las demás modificaciones del grupo son consecuencia de esta modificación de importancia menor de tipo IB.
4. Todas las modificaciones del grupo consisten únicamente en cambios de tipo administrativo aportados al resumen de características de producto, al etiquetado o al prospecto.
5. Todas las modificaciones del grupo constituyen cambios de los términos de un archivo principal de sustancia activa, vacunas o plasma.
6. Todas las modificaciones del grupo se refieren a un proyecto destinado a mejorar el proceso de fabricación y la calidad del medicamento afectado o de su sustancia activa.
7. Todas las modificaciones del grupo constituyen cambios que afectan a la calidad de una vacuna contra la gripe humana pandémica.
8. Todas las modificaciones del grupo constituyen cambios del sistema de farmacovigilancia mencionado en el artículo 8, apartado 3, letras i *bis*) y n), de la Directiva 2001/83/CE o en el artículo 12, apartado 3, letras k) y o), de la Directiva 2001/82/CE.
9. Todas las modificaciones del grupo son consecuencia de una determinada restricción urgente de seguridad y se presentan de conformidad con el artículo 22.
10. Todas las modificaciones del grupo se refieren a la aplicación de un determinado etiquetado de clase.
11. Todas las modificaciones en el grupo son consecuencia de la evaluación de un determinado informe periódico de actualización en materia de seguridad.
12. Todas las modificaciones del grupo son consecuencia de un determinado estudio posterior a la autorización llevado a cabo bajo la supervisión del titular.
13. Todas las modificaciones del grupo son consecuencia de una obligación específica establecida de conformidad con el artículo 14, apartado 7, del Reglamento (CE) n° 726/2004.
14. Todas las modificaciones del grupo son consecuencia de una condición o un procedimiento específicos establecidos de conformidad con el artículo 14, apartado 8, o el artículo 39, apartado 7, del Reglamento (CE) n° 726/2004, el artículo 22 de la Directiva 2001/83/CE, o el artículo 26, apartado 3, de la Directiva 2001/82/CE.

*ANEXO IV***Documentación que debe presentarse**

1. Una lista de todas las autorizaciones de comercialización afectadas por la notificación o solicitud.
2. Una descripción de todas las modificaciones presentadas, en la que figurará:
 - a) en el caso de las modificaciones de importancia menor de tipo IA, la fecha de aplicación de cada modificación descrita;
 - b) en el caso de las modificaciones de importancia menor de tipo IA que no requieran notificación inmediata, una descripción de todas las modificaciones de importancia menor de tipo IA introducidas en los últimos doce meses en los términos de las autorizaciones de comercialización en cuestión y que todavía no se hayan notificado.
3. Todos los documentos necesarios, según se indica en las directrices mencionadas en el artículo 4, apartado 1, letra b).
4. Cuando una modificación conlleve otras modificaciones de los términos de la misma autorización de comercialización, o sea consecuencia de dichas modificaciones, una descripción de la relación entre estas modificaciones.
5. En el caso de modificaciones de autorizaciones de comercialización por procedimiento centralizado, la tasa correspondiente prevista en el Reglamento (CE) nº 297/95 del Consejo ⁽¹⁾.
6. En el caso de modificaciones de autorizaciones de comercialización concedidas por las autoridades competentes de los Estados miembros:
 - a) una lista de esos Estados miembros, con indicación del Estado miembro de referencia si procede;
 - b) las tasas correspondientes previstas en las normas nacionales aplicables en los Estados miembros afectados.

⁽¹⁾ DO L 35 de 15.2.1995, p. 1.

▼B

ANEXO V

PARTE 1:

Modificaciones relativas a un cambio o una adición de indicaciones terapéuticas.

PARTE 2:

- 1) Modificaciones relativas a un cambio o una adición de una especie de destino que no esté destinada a la producción de alimentos.
- 2) 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.
- 3) Modificaciones relativas a la sustitución de una cepa para una vacuna veterinaria contra la gripe equina.

▼ M1

ANEXO VI

Lista de los Estados miembros a que hace referencia el artículo 24 bis

República de Bulgaria

República Federal de Alemania.