

**CIRCULAR N° 05/2004**

**ORGANISMO: AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS**

**CONTENIDO: MODIFICACION DE LAS CONDICIONES DE AUTORIZACIÓN DE LAS ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS DE USO HUMANO**

**ÁMBITO DE APLICACIÓN: INDUSTRIA FARMACÉUTICA**

---

La autorización de comercialización de una especialidad farmacéutica, implica para el titular de la misma el derecho a solicitar cuantas modificaciones considere oportunas y, asimismo, el deber de solicitar las modificaciones necesarias para mantener actualizadas las condiciones de autorización del medicamento, en particular, conforme a las restricciones y modificaciones motivadas por los datos de Farmacovigilancia y las restricciones de seguridad urgente, y cuantas modificaciones contribuyan al mantenimiento de las condiciones de calidad, seguridad, eficacia e información del medicamento del que ostenta la titularidad.

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 hace necesario adaptar los procedimientos de modificación de las condiciones de autorización de los medicamentos sometidos a su ámbito de aplicación.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios considera necesario hacer extensivo el procedimiento establecido en el Reglamento a las modificaciones de las autorizaciones de comercialización relativas a medicamentos autorizados por procedimiento estrictamente nacional.

Por todo ello, es preciso establecer por la presente circular las siguientes instrucciones:

## **PRIMERA: Enumeración de Modificaciones**

Las modificaciones a las que podrán someterse las condiciones de autorización de un medicamento se enumeran en el Anexo 2.

Este Anexo, contempla las modificaciones de importancia menor, que de acuerdo con lo establecido en el Reglamento 1084/2003 se clasifican en modificaciones Tipo IA y modificaciones Tipo IB y las modificaciones Tipo II o de importancia mayor.

Cuando se realice una solicitud de modificación, deberá consignarse en el formulario previsto al efecto, el número de modificación que corresponda de acuerdo con la numeración otorgada en dicho Anexo 2 a cada una de las modificaciones.

En el supuesto que una modificación Tipo IA implique una serie de modificación consecuentes también de Tipo IA o cuando una modificación Tipo IB implique una serie de modificaciones consecuentes bien Tipo IA o Tipo IB y que se producen necesariamente a consecuencia de una modificación principal bastará con presentar una solicitud que incluya todas las modificaciones relacionadas.

Cuando una modificación Tipo II entrañe modificaciones consecutivas bastará presentar una única solicitud para abarcar dichas modificaciones.

Dicha solicitud describirá la relación existente entre la modificación principal y las modificaciones relacionadas. Este tipo de solicitud sólo abonará una tasa, correspondiente a la modificación principal.

En lo referente a la documentación se presentará para cada una de las modificaciones consecuentes el correspondiente modelo de solicitud con la documentación que justifique la modificación. Dicho modelo será una copia del presentado con la modificación principal.

En caso de que la modificación principal no sea resuelta positivamente, tanto en su fase de validación como de tramitación, el resto de las modificaciones ligadas a la misma no se tramitarán.

Por el contrario, los cambios que no son consecuencia directa de una modificación principal (aunque se produzcan simultáneamente) requerirán solicitudes separadas con el abono de tasas correspondiente a cada una de ellas.

## **SEGUNDA: Modelo de solicitud**

Las solicitudes de modificación se realizarán de acuerdo con el modelo que figura como Anexo 1.

En el caso de las solicitudes de modificaciones afecten a medicamentos con licencias, dicha circunstancia deberá incluirse en el escrito de presentación de la modificación solicitada

### **TERCERA: Requisitos técnicos y documentos necesarios**

Las solicitudes de modificación de la autorización de comercialización irán acompañadas del documento acreditativo del abono de la tasa que corresponda.

En el Anexo 2 se especifica, para las modificaciones de importancia menor y para cada modificación enumerada, las condiciones y la documentación necesaria que deberá ser presentada junto a la solicitud.

En el caso de las modificaciones Tipo II el titular aportará la documentación que considere justificativa de la modificación.

Los cambios que afecten de forma independiente a los módulos de calidad, seguridad y eficacia del expediente de registro se presentarán como solicitudes de modificación independientes. En el caso de modificaciones de seguridad se distinguirá claramente si la variación afecta a los aspectos seguridad preclínicos o clínicos. Este hecho se reflejará en el escrito de presentación, en el índice de contenidos y en el modelo de solicitud en el apartado de descripción de las modificaciones Tipo II. En el caso de modificaciones que afecten a los aspectos de Seguridad Clínica se deberá presentar por duplicado, dirigiéndose una de las copias a la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia.

No se tramitará ninguna solicitud de modificación relativa a la seguridad o eficacia de especialidades farmacéuticas que tengan únicamente un prospecto autorizado sin que se solicite o se haya solicitado la ficha técnica.

Las modificaciones Tipo IA y Tipo IB que lleven consigo una modificación de la ficha técnica/o del etiquetado y prospecto, se considerarán como una única modificación.

Si la modificación afecta a varias especialidades y la documentación técnica es idéntica, ésta se asignará al expediente de número de registro más bajo y se presentarán escritos de referencia cruzada en los restantes expedientes, junto con los datos y demás documentos administrativos pertinentes a cada una de ellas.

Sin perjuicio de lo previsto en el artículo 38 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común, es conveniente que la documentación sea presentada en el Registro de Tasas de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

#### **Las solicitudes de modificación Tipo I habrán de ajustarse al siguiente formato:**

Módulo 1

1.0 Escrito de presentación

1.1 Índice de contenidos

1.2 Modelo de solicitud

1.3 Ficha Técnica y material de acondicionamiento, si procede

Documentación técnica que avale la modificación solicitada

**Las solicitudes de modificación Tipo II habrán de ajustarse al siguiente formato:**

Módulo 1

1.0 Escrito de presentación

1.1 Índice de contenidos

1.2 Modelo de solicitud

1.3 Ficha Técnica y material de acondicionamiento, si procede

1.4 Información relativa al experto (*Currículo Vitae del experto más declaración firmada del mismo. El experto puede ser diferente al que avaló la visión general y resumen del Modulo correspondiente o del antiguo informe de experto, en este caso solo tendrá la responsabilidad sobre la modificación presentada*)

Módulo 2

Cualquier modificación Tipo II deberá estar acompañada por la visión general del experto, y el resumen correspondiente al Modulo del expediente para el que se solicita la modificación, salvo las modificaciones Tipo II agrupadas bajo los números 700 y 500 que solo incluirán esta documentación, si procede. La información relativa al experto será aportada en el apartado 1.4 del Modulo 1

Documentación técnica que avale la modificación solicitada

Se recomienda reformatear la documentación de calidad del medicamento de acuerdo con el Módulo 3, de la estructura del expediente CTD (incluido el DMF), con el fin de facilitar la presentación de las modificaciones referentes a la calidad del medicamento. El contenido de la documentación deberá ser, idéntica al contenido de la estructura NTA-98 con la incorporación de las modificaciones autorizadas hasta ese momento. El titular de la autorización de comercialización deberá realizar una declaración firmada en la que se manifieste que el contenido y los datos de la documentación de calidad no han sido modificados en el Modulo 3 presentado en estructura CTD, respecto al contenido y datos que figuran en la antigua estructura NTA-98.

La documentación de calidad adaptada a la estructura del Módulo 3 - CTD se presentará simultáneamente a la modificación de las condiciones autorización solicitada, pero por separado.

**CUARTA: Tasas**

Cuando la modificación afecte a varias especialidades, la tasa deberá abonarse para cada número de registro.

Modificación Tipo IA y Tipo IB: Epígrafe 1.9 del artículo 117.1 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento

Modificación Tipo II: Epígrafe 1.8 del artículo 117.1 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento

### **QUINTA: Tramitación**

La tramitación prevista en esta instrucción es la establecida en el Reglamento 1084/2003.

### **1- MODIFICACIONES TIPO I**

Las modificaciones menores de las condiciones de autorización de comercialización de un medicamento, de acuerdo con el Reglamento 1084/2003 CE se diferencian en modificaciones Tipo IA y modificaciones Tipo IB.

#### **MODIFICACIONES TIPO IA**

La solicitud de modificación se deberá efectuar en el modelo de solicitud previsto en el Anexo 1, adjuntando a la misma el justificante del abono de la tasa correspondiente y la documentación justificativa de la modificación que se pretende implementar.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, verificará que la documentación presentada se ajusta a lo previsto en la presente Circular esto es que la modificación Tipo IA solicitada cumple con las condiciones y que se presenta la totalidad de la documentación justificativa correspondiente a dicha modificación previstas en el Anexo 2.

Durante el periodo de 30 días a contar desde el siguiente a la presentación de la solicitud, la Agencia comunicará al interesado su admisión a trámite, o en su caso los defectos que hayan de ser subsanados.

En el caso de que la solicitud sea válida podrá implementarse desde el momento de la recepción de la comunicación de la Agencia.

Una vez reconocida la validez de la citada modificación Tipo IA, la Agencia procederá a actualizar la autorización de comercialización concedida, si procede.

#### **MODIFICACIONES TIPO IB**

La solicitud deberá presentarse en el modelo de solicitud previsto en el Anexo 1, adjuntando a la misma el justificante del abono de la tasa correspondiente y la documentación justificativa de la modificación que se pretende implementar.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, verificará que la documentación presentada se ajusta a lo previsto en la presente Circular, esto es, que la modificación Tipo IB solicitada cumple con las condiciones previstas del Anexo 2 y que presenta la totalidad de la documentación justificativa correspondiente a dicha modificación. En

el plazo de quince días, a contar desde el día siguiente a la presentación de la solicitud, se comunicará al interesado su admisión a trámite o, en su caso, remitirá un escrito motivado exponiendo los defectos de la solicitud que deben ser subsanados, apercibiéndole que de no hacerlo en el plazo fijado, se entenderá desistido en su solicitud, procediéndose al archivo de la misma. (artículo 71 de la Ley 30/1992).

En caso de admisión a trámite de la solicitud, en el plazo de 30 días a contar desde el día siguiente a su comunicación al interesado conforme a lo previsto en el párrafo anterior, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios remitirá al interesado resolución autorizando la modificación solicitada o, por el contrario, propuesta de resolución por la que se deniega la solicitud. El interesado dispondrá de un plazo de 15 días para la presentación de alegaciones. Para la implementación de la modificación solicitada será necesaria la autorización expresa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

## **MODIFICACIONES TIPO II**

Las modificaciones mayores de las condiciones de autorización de comercialización de un medicamento, serán aquellas no consideradas como modificaciones menores de acuerdo con el Anexo I del Reglamento 1084/2003 CE y que además no están contempladas en el Anexo 2 del mismo.

La solicitud deberá presentarse en el modelo de solicitud previsto en el Anexo 1 adjuntando a la misma el justificante del abono de la tasa correspondiente y la documentación justificativa de la modificación que se pretende implementar.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, en el plazo de quince días, a contar desde el día siguiente a la presentación de la solicitud, comunicará al interesado su admisión a trámite o, en su caso, remitirá un escrito exponiendo los defectos de la solicitud que deben ser subsanados, apercibiéndole que de no hacerlo en el plazo fijado, se entenderá desistido en su solicitud, procediéndose al archivo de la misma. (Artículo 71 de la Ley 30/1992).

En caso de admisión a trámite de la solicitud, en el plazo de 90 días a contar desde el día siguiente a su comunicación al interesado conforme a lo previsto en el párrafo anterior, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios remitirá al interesado resolución autorizando la modificación solicitada o, por el contrario, propuesta de resolución por la que se deniega la solicitud. El interesado dispondrá de un plazo de 15 días para presentar las alegaciones correspondientes.

Durante el periodo de evaluación y previo a la emisión del correspondiente documento de resolución, la Agencia podrá solicitar información complementaria lo que dará lugar a la suspensión del procedimiento reiniciándose el mismo una vez remitida la información complementaria por parte del solicitante.

Para la implementación de la modificación solicitada será necesaria la autorización expresa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

### **SEXTA: Restricción de Seguridad Urgente**

En el caso de que se considere necesaria una restricción de seguridad urgente, el titular informará a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y presentará la documentación en el registro general y, de forma simultánea, en la División correspondiente (normalmente la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia) En caso de no producirse ninguna objeción dentro de las 24 h siguientes, las restricciones de seguridad podrán ser introducidas. Una vez finalizado el procedimiento de la restricción urgente de seguridad, el titular de la autorización de comercialización solicitará la modificación correspondiente sin retraso alguno y no más tarde de 15 días. En el caso de que la restricción de seguridad urgente venga impuesta por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, el titular también deberá presentar sin demora y no más tarde de 15 días de finalizarse el procedimiento de la restricción de seguridad urgente, una solicitud de modificación teniendo en cuenta la antedicha restricción.

La restricción de seguridad urgente, independientemente de quien la solicite, deberá de implementarse de acuerdo con un calendario acordado entre el titular de la autorización de comercialización y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. El titular de la autorización de comercialización deberá informar adecuadamente a los profesionales sanitarios sobre los motivos de la restricción urgente y los cambios realizados, acordando previamente con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios la forma, contenido y distribución de esta información.

El titular de la autorización de comercialización acordará con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios la fecha a partir de la cual todo el material de acondicionamiento deberá ajustarse a los cambios introducidos en la restricción urgente de seguridad.

### **SÉPTIMA: Modificación anual para la vacuna de la gripe**

La solicitud deberá presentarse en el modelo de solicitud previsto en el Anexo 1 adjuntando a la misma el justificante del abono de la tasa correspondiente y la documentación justificativa de la modificación que se pretende implementar.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, en el plazo de quince días, a contar desde el día siguiente a la presentación de la solicitud, comunicará al interesado su admisión a trámite o, en su caso, remitirá un escrito motivado exponiendo los defectos de la solicitud que deben ser subsanados, apercibiéndole que de no hacerlo en el plazo fijado, se entenderá desistido en su solicitud, procediéndose al archivo de la misma.

En caso de admisión a trámite de la solicitud, en el plazo de 45 días a contar desde el día siguiente a su comunicación al interesado conforme a lo previsto en el párrafo anterior, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios remitirá al interesado un dictamen favorable sobre la calidad de la información mencionada en el Módulo 3 del anexo I de la Directiva 2001/83/CE relativa a la modificación anual para la vacuna de la gripe o, por el contrario, escrito motivado exponiendo las objeciones a la implementación de la modificación

solicitada. El interesado dispondrá de un plazo de 15 días para presentar las alegaciones correspondientes.

Durante el periodo de evaluación previsto en el párrafo anterior y previo a la emisión del correspondiente documento de resolución la Agencia podrá solicitar información complementaria lo que dará lugar a la suspensión del procedimiento reiniciándose el mismo una vez remitida la información complementaria por parte del solicitante.

**Este dictamen favorable tendrá el carácter de definitivo, siempre y cuando el titular remita a la Agencia los datos clínicos y, en su caso, los relativos a la estabilidad del medicamento dentro de los 12 días siguientes a la expiración del plazo de los 45 días.**

**La Agencia evaluará estos datos y prepara la resolución definitiva en un plazo de 10 días desde la recepción de los datos referidos en el párrafo anterior.**

Para la implementación de la variación solicitada será necesaria la autorización expresa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

En caso de una situación de pandemia del virus de la gripe humana debidamente reconocida por la OMS o por la Comunidad en el marco de la decisión nº 2119/98/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de manera excepcional y temporal, la Agencia podrá considerar aceptada la modificación de la autorización de comercialización de las vacunas de gripe humana tras haber recibido la solicitud de modificación y antes que finalice el procedimiento establecido en la presente instrucción. En el curso de este procedimiento es posible presentar información clínica completa sobre seguridad y eficacia.

En caso de situación de pandemia de una enfermedad humana distinta del virus de la gripe humana, podrán aplicarse *mutatis mutandi* el párrafo anterior y el resto del procedimiento previsto en esta disposición séptima de la presente circular.

### **OCTAVA: EXCEPCIONES**

**La presente Circular, no será de aplicación para las extensiones de las autorizaciones de comercialización de un medicamento que figuran en el Anexo 3. Estas requerirán de una solicitud de autorización de comercialización (“solicitud de extensión”) y la correspondiente resolución de autorización por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**La presente Circular, no será de aplicación al cambio de titularidad del laboratorio titular o del laboratorio comercializador, que se regirá según lo previsto en el Real Decreto 767/1993 y el epígrafe 1.4 del artículo 117.1 de la Ley 25/1990, del Medicamento. No obstante, estas solicitudes, a efectos de solicitud se tramitarán como una modificación de tipo II, empleándose el modelo de solicitud previsto en el Anexo I de la presente Circular para dichas modificaciones.**



En lo referente a la documentación y al procedimiento a seguir el cambio de titularidad del laboratorio titular y del laboratorio comercializado, se regirán por una instrucción específica.

### **NOVENA: Presentación electrónica de las solicitudes de modificaciones**

El modelo de las solicitudes de modificación de las condiciones de autorización, se podrán presentar de forma electrónica a través del sistema informático de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios RAEFAR de forma paralela a la presentación en el registro tanto de la solicitud como de la documentación técnica que avala dicha modificación.

### **DÉCIMA:**

La presente circular, sustituye a la circular 18/97 sobre modificación de las condiciones de autorización de las especialidades farmacéuticas de uso humano y será de aplicación a las solicitudes presentadas a partir del 22 de mayo de 2004.

Madrid, 21 de Abril de 2004

EL DIRECTOR DE LA AGENCIA  
ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Carlos Lens Cabrera