

REGLAMENTO DE EJECUCIÓN (UE) 2021/17 DE LA COMISIÓN**de 8 de enero de 2021****por el que se establece, de conformidad con el Reglamento (UE) 2019/6 del Parlamento Europeo y del Consejo, una lista de modificaciones que no exigen evaluación****(Texto pertinente a efectos del EEE)**

LA COMISIÓN EUROPEA,

Visto el Tratado de Funcionamiento de la Unión Europea,

Visto el Reglamento (UE) 2019/6 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 11 de diciembre de 2018, sobre medicamentos veterinarios y por el que se deroga la Directiva 2001/82/CE ⁽¹⁾, y en particular su artículo 60, apartado 1,

Considerando lo siguiente:

- (1) Según lo dispuesto en el Reglamento (UE) 2019/6, la Comisión debe establecer una lista de los cambios en los términos de las autorizaciones de comercialización, denominados «modificaciones», que no exijan evaluación para su aplicación. Para ello, la Comisión debe tener en cuenta los criterios enumerados en el artículo 60, apartado 2, de dicho Reglamento.
- (2) El 30 de agosto de 2019, la Agencia Europea de Medicamentos, creada en virtud del Reglamento (CE) n.º 726/2004, presentó a la Comisión un dictamen sobre una lista de modificaciones que no exigen evaluación, según el marco actual, y que clasifica la mayoría de las modificaciones menores como modificaciones que no tienen consecuencias para sin impacto en la calidad, la seguridad o la eficacia del medicamento veterinario. La Comisión tuvo en cuenta este dictamen, los criterios enumerados en el artículo 60, apartado 2, así como todas las condiciones necesarias y la mayoría de los requisitos de documentación actuales, para garantizar que las modificaciones que no exigen evaluación no suponen un riesgo para la salud pública, la salud animal o el medio ambiente.
- (3) Para que determinadas modificaciones se clasifiquen como modificaciones que no exigen evaluación, deben cumplirse distintos requisitos. Por lo tanto, es necesario elaborar una lista de dichos requisitos, que incluyen las condiciones y la documentación que debe facilitar el titular de la autorización de comercialización para mantener actualizado el expediente relativo al medicamento. El cumplimiento de los requisitos servirá de base para rechazar o aprobar la modificación.
- (4) En lo relativo a las modificaciones registradas por el titular de la autorización de comercialización en la base de datos de la Unión sobre medicamentos, la autoridad competente de los Estados miembros o la Comisión, según proceda, debe registrar la información que indique si dichas modificaciones son aprobadas o rechazadas tácitamente dentro del plazo administrativo aplicable.
- (5) Las medidas previstas en el presente Reglamento se ajustan al dictamen del Comité Permanente de Medicamentos Veterinarios.

HA ADOPTADO EL PRESENTE REGLAMENTO:

Artículo 1

Las modificaciones enumeradas en el anexo que cumplan los requisitos aplicables establecidos en dicho anexo no exigirán evaluación.

⁽¹⁾ DO L 4 de 7.1.2019, p. 43.

Artículo 2

El presente Reglamento entrará en vigor a los veinte días de su publicación en el *Diario Oficial de la Unión Europea*.

Será aplicable a partir del 28 de enero de 2022.

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

Hecho en Bruselas, el 8 de enero de 2021.

Por la Comisión
La Presidenta
Ursula VON DER LEYEN

Modificaciones que no exigen evaluación

Número	Modificación	Requisitos	
		Los requisitos indicados en la línea de la sección principal son válidos para cada subsección de dicha sección. Todo requisito adicional especificado en la subsección debe leerse conjuntamente con los requisitos indicados en la sección principal	
		Condiciones	Documentos que deben facilitarse
A	Cambios administrativos		
1	Cambio de nombre, dirección o datos de contacto de:		
a)	— el titular de la autorización de comercialización	El titular de la autorización de comercialización seguirá siendo la misma persona jurídica.	
b)	— un fabricante o proveedor del principio activo, el material de partida, el reactivo o el producto intermedio utilizados en la fabricación del principio activo, o un centro de pruebas de control de calidad (cuando se indique en el expediente), cuando en el expediente aprobado no figure un certificado de conformidad con la Farmacopea Europea	La instalación de fabricación, el centro de control de calidad y todas las operaciones de fabricación seguirán siendo los mismos. El fabricante o proveedor ya estará incluido en los sistemas informáticos de la Unión que almacenan y proporcionan datos organizativos.	
c)	— un titular del archivo de referencia del principio activo	La instalación de fabricación y todas las operaciones de fabricación seguirán siendo las mismas. El titular del archivo de referencia del principio activo ya estará incluido en los sistemas informáticos de la Unión que almacenan y proporcionan datos organizativos.	«Carta de acceso» actualizada al archivo de referencia del principio activo.
d)	— un fabricante de excipientes (cuando se indique en el expediente)	La instalación de fabricación y todas las operaciones de fabricación seguirán siendo las mismas. El fabricante ya estará incluido en los sistemas informáticos de la Unión que almacenan y proporcionan datos organizativos.	
e)	— un fabricante o importador del producto terminado (incluidos los centros de pruebas de control de calidad o liberación de lotes)	La instalación de fabricación y todas las operaciones de fabricación seguirán siendo las mismas. El fabricante o importador ya estará incluido en los sistemas informáticos de la Unión que almacenan y proporcionan datos organizativos.	

2	Cambio de la denominación (de fantasía) del medicamento veterinario	La evaluación de la aceptabilidad del nuevo nombre realizada por la Agencia o la autoridad competente nacional, según proceda, estará finalizada y será positiva.	
3	Cambio de la denominación del principio activo o de un excipiente	El principio activo será el mismo. En el caso de los medicamentos veterinarios para especies productoras de alimentos, la entrada correspondiente a dicho principio activo en el Reglamento (CE) n.º 470/2009 se modificará antes de que se aplique el cambio.	
4	Cambio del código ATCvet	Solo se introducirá el cambio tras la modificación del código en el índice ATCvet.	
B	Cambios en la parte del expediente relativa a la calidad		
1	Cambio de nombre, dirección o datos de contacto de un proveedor de componentes del acondicionamiento o de dispositivos del producto terminado (cuando se mencione en el expediente)	El proveedor ya estará incluido en los sistemas informáticos de la Unión que almacenan y proporcionan datos organizativos. La instalación de fabricación deberá seguir siendo la misma.	
2	Cambios en la nomenclatura ⁽¹⁾ del material para el acondicionamiento primario del producto terminado	Solo se introducirá el cambio tras la modificación del nombre del envase en la base de datos de términos estándar del sitio web de la Dirección Europea de Calidad del Medicamento y la Asistencia Sanitaria (EDQM).	
3	Supresión de:		Modificación de las secciones pertinentes del expediente.
a)	— una instalación de fabricación de un principio activo o de un producto intermedio o terminado, una planta de acondicionamiento, un fabricante responsable de la liberación de lotes, un centro en el que se realice el control de los lotes, o un proveedor de material de partida para un principio activo, reactivo o excipiente (cuando se mencionen en el expediente)	La supresión no se deberá a deficiencias críticas de fabricación. Se mantendrá al menos una instalación o fabricante previamente autorizado que realice la misma función que los afectados por la supresión. Se mantendrá al menos una instalación o fabricante responsable de la liberación de lotes dentro de la Unión Europea o del Espacio Económico Europeo.	
b)	— un proceso de fabricación del principio activo o del producto terminado, incluidos los productos intermedios utilizados en la fabricación del producto terminado, cuando ya esté aprobada una alternativa	El producto terminado, el principio activo y los productos intermedios utilizados en la fabricación del producto terminado seguirán cumpliendo las especificaciones aprobadas. La supresión no se deberá a deficiencias críticas de fabricación.	

c)	— un ensayo no significativo realizado durante la fabricación del principio activo (por ejemplo, la supresión de un ensayo durante el proceso que haya quedado obsoleto)	El cambio no estará relacionado con ningún compromiso ni acontecimiento imprevisto durante la fabricación. El cambio no afectará a ningún ensayo esencial durante el proceso ni tendrá el potencial de afectar a la identidad, calidad, pureza, potencia o características físicas del principio activo, ni del material de partida, el producto intermedio o el reactivo utilizados durante el proceso de fabricación del principio activo.	Cuadro comparativo de los ensayos durante el proceso antiguos y nuevos.
d)	— un parámetro de especificación no significativo (por ejemplo, supresión de un parámetro obsoleto) de: — un principio activo — un material de partida — un producto intermedio o reactivo utilizado en el proceso de fabricación del principio activo	El cambio no estará relacionado con ningún compromiso ni acontecimiento imprevisto durante la fabricación. El cambio no afectará a ningún parámetro de especificación esencial ni tendrá el potencial de afectar a la identidad, calidad, pureza, potencia o características físicas del principio activo, ni del material de partida, el producto intermedio o el reactivo utilizado durante el proceso de fabricación del principio activo.	Cuadro comparativo de las especificaciones antiguas y nuevas.
e)	— un procedimiento de ensayo — del principio activo o de un material de partida, reactivo o producto intermedio del principio activo — del acondicionamiento primario del principio activo — de un excipiente o del producto terminado — del acondicionamiento primario del producto terminado	La autoridad nacional competente o la Agencia ya habrá autorizado un procedimiento de ensayo alternativo que no haya sido añadido mediante un procedimiento de modificación de conformidad con el artículo 61 del Reglamento (UE) 2019/6.	
f)	— uno de los envases para granel o envases finales autorizados (incluido el acondicionamiento de un principio activo) o el acondicionamiento primario del producto terminado que no dé lugar a la supresión completa de una concentración o forma farmacéutica	Cuando proceda, las demás presentaciones del producto deberán ser adecuadas para las instrucciones de dosificación y la duración del tratamiento definidas en el resumen de las características del medicamento.	
g)	— un parámetro de especificación no significativo (por ejemplo, supresión de un parámetro obsoleto) en los parámetros o límites de especificación del acondicionamiento primario del principio activo o del producto terminado	El cambio no estará relacionado con ningún compromiso ni acontecimiento imprevisto durante la fabricación del material del acondicionamiento primario ni el almacenamiento del principio activo o del producto terminado. El cambio no afectará a ningún parámetro esencial ni tendrá el potencial de afectar a la identidad o calidad del acondicionamiento primario.	Cuadro comparativo de las especificaciones antiguas y nuevas.

h)	— un protocolo de gestión de cambios aprobado relativo al principio activo o al producto terminado	El cambio no será consecuencia de un acontecimiento imprevisto o de un resultado no incluido en la especificación durante la ejecución del cambio o los cambios descritos en el protocolo.	
i)	— uno o varios componentes del sistema de correctores del sabor o colorantes	El cambio no será aplicable a un medicamento biológico o inmunológico. El cambio no tendrá el potencial de afectar a la identidad, concentración, calidad, pureza, potencia, seguridad o eficacia del producto terminado.	
j)	— un envase de disolvente o diluyente incluido en el acondicionamiento	La forma farmacéutica permanecerá inalterada. Habrá otros medios apropiados para obtener el disolvente o diluyente requerido para un uso seguro y eficaz.	
k)	— un ensayo no significativo (por ejemplo, la supresión de un ensayo obsoleto) durante la fabricación del producto terminado	El cambio no estará relacionado con ningún compromiso ni acontecimiento imprevisto durante la fabricación. El cambio no afectará a ningún parámetro esencial ni tendrá el potencial de afectar a la identidad, calidad, pureza, potencia o características físicas del producto terminado o del material de partida, el producto intermedio o el reactivo utilizados durante el proceso de fabricación del producto terminado.	Cuadro comparativo de los ensayos y límites durante el proceso antiguos y nuevos.
l)	— detalles sobre la frecuencia con la que el fabricante de un producto terminado lleva a cabo ensayos de un excipiente o un principio activo o del material del acondicionamiento primario de un principio activo o del producto terminado, cuando se mencione en el expediente		
m)	— un parámetro de especificación no significativo (por ejemplo, supresión de un parámetro obsoleto) en los parámetros o límites de especificación de un excipiente	El cambio no estará relacionado con ningún compromiso ni acontecimiento imprevisto durante la fabricación. El cambio no afectará a ningún parámetro esencial ni tendrá el potencial de afectar a la identidad, calidad, pureza, potencia o características físicas del excipiente.	Cuadro comparativo de los parámetros o límites de especificación antiguos y nuevos.
n)	— un parámetro de especificación no significativo (por ejemplo, supresión de un parámetro obsoleto como olor y sabor, o prueba de identificación de colorantes y correctores del sabor) en los parámetros o límites de especificación del producto terminado	El cambio no estará relacionado con ningún compromiso ni acontecimiento imprevisto durante la fabricación. El cambio no afectará a ningún parámetro esencial ni tendrá el potencial de afectar a la identidad, concentración, calidad, pureza, potencia o características físicas del producto terminado.	Cuadro comparativo de los parámetros o límites de especificación antiguos y nuevos.

	o) — un dispositivo de dosificación o administración	El cambio no afectará a la administración, uso o seguridad del producto terminado.	
	p) — un parámetro de especificación no significativo (por ejemplo, supresión de un parámetro obsoleto) de un dispositivo de dosificación o administración	El cambio no estará relacionado con ningún compromiso ni acontecimiento imprevisto durante la fabricación. El cambio no afectará a ningún parámetro esencial ni tendrá el potencial de afectar a la identidad o calidad del dispositivo de dosificación o administración.	Cuadro comparativo de las especificaciones antiguas y nuevas.
	q) — un procedimiento de ensayo de un dispositivo de dosificación o administración	La autoridad nacional competente o la Agencia ya habrá autorizado un procedimiento de ensayo alternativo.	
	r) — tamaños de envase del producto terminado	Los tamaños de envase restantes deberán ser coherentes con la posología y la duración del tratamiento aprobadas en el resumen de las características del medicamento.	
	s) — un proveedor de componentes o dispositivos de acondicionamiento (cuando se mencione en el expediente)	El cambio no incluirá la supresión de componentes o dispositivos del acondicionamiento.	
	t) — un certificado de conformidad con la Farmacopea Europea — de un principio activo — de un material de partida, reactivo o producto intermedio utilizado en el proceso de fabricación del principio activo — de un excipiente	Al menos un fabricante de la misma sustancia deberá permanecer en el expediente.	
	u) — un certificado de conformidad con la Farmacopea Europea relativo a la encefalopatía espongiforme transmisible (EET) — de un principio activo — de un material de partida, reactivo o producto intermedio de un principio activo — de un excipiente	Al menos un fabricante de la misma sustancia deberá permanecer en el expediente.	
	v) — una forma farmacéutica o concentración ⁽²⁾	Las formas o concentraciones restantes serán adecuadas para permitir la dosificación precisa del producto y la duración del tratamiento sin el uso de presentaciones múltiples (por ejemplo, varias pipetas o comprimidos) ni el uso de dosis divididas no aprobadas (por ejemplo, comprimidos divididos en dos que aún no estén autorizados).	
4	Cambios en el proceso de producción o el almacenamiento de principios activos cuando en el expediente aprobado de un principio activo (incluidos el material de partida, el reactivo o los productos intermedios) no figure un certificado de conformidad con la Farmacopea Europea	En el caso de los materiales de partida y reactivos, las especificaciones (incluidos los controles durante el proceso y los métodos de análisis de todos los materiales) serán idénticas a las ya aprobadas. En el caso de los productos intermedios y los principios activos, las especificaciones (incluidos los controles durante el proceso y los métodos de análisis de todos los materiales), el método de preparación (incluido el tamaño del lote) y la vía de síntesis detallada deberán ser idénticos a los ya aprobados.	

a)	— cambio del fabricante del principio activo (incluidos los correspondientes centros de pruebas de control de calidad)	<p>El cambio no será aplicable a principios activos estériles, biológicos o inmunológicos.</p> <p>El cambio no será aplicable a los principios activos vegetales ni a los preparados vegetales de un medicamento a base de plantas.</p> <p>El nuevo fabricante formará parte del mismo grupo farmacéutico que el fabricante actualmente autorizado y ya estará incluido en los sistemas informáticos de la Unión que almacenan y proporcionan datos organizativos.</p> <p>El cambio no tendrá el potencial de afectar a la identidad, calidad, pureza, potencia o características físicas del principio activo, ni del material de partida, el producto intermedio o el reactivo utilizado durante el proceso de fabricación del principio activo.</p>	<p>Cuando proceda, se presentará la modificación de las secciones del expediente pertinentes para:</p> <ul style="list-style-type: none"> — datos sobre la EET, — datos sobre lotes, — declaración de la persona cualificada, y — confirmación del cumplimiento de las prácticas correctas de fabricación.
b)	— cambios en las instalaciones de pruebas de control de calidad del principio activo: sustitución o adición de un centro en el que se realiza el control de los lotes o los ensayos del principio activo	<p>El cambio no será aplicable a principios activos estériles, biológicos o inmunológicos.</p> <p>El nuevo fabricante o centro ya estará incluido en los sistemas informáticos de la Unión que almacenan y proporcionan datos organizativos.</p> <p>Se habrá realizado satisfactoriamente la transferencia de métodos del centro anterior al nuevo.</p>	
c)	— introducción de un nueva planta de micronización del fabricante del principio activo (incluidos los correspondientes centros de pruebas de control de calidad)	<p>El cambio no será aplicable a principios activos estériles, biológicos o inmunológicos.</p> <p>El nuevo fabricante o la nueva planta ya estarán incluidos en los sistemas informáticos de la Unión que almacenan y proporcionan datos organizativos.</p> <p>El cambio no provocará modificaciones adversas en las propiedades fisicoquímicas.</p> <p>La especificación del tamaño de las partículas del principio activo y el método analítico correspondiente seguirán siendo los mismos.</p>	<p>Modificación de las secciones del dossier pertinentes para la declaración de la persona cualificada y lo datos comparativos sobre lotes procedentes de la antigua y de la nueva planta, según proceda.</p>
d)	— nueva planta de almacenamiento de bancos de células patrón o bancos de células de trabajo para el fabricante de un material de partida, reactivo o producto intermedio utilizado en el proceso de fabricación del principio activo, o del principio activo en sí	<p>No se modificarán las condiciones de almacenamiento, el período de validez ni las especificaciones.</p> <p>El nuevo fabricante o la nueva planta ya estarán incluidos en los sistemas informáticos de la Unión que almacenan y proporcionan datos organizativos.</p>	

5	Reducción del período de repetición de ensayos o del período de almacenamiento cuando en el expediente aprobado no figure un certificado de conformidad con la Farmacopea Europea que contemple el período de repetición de ensayos	El cambio no será resultado de sucesos imprevistos ocurridos durante la fabricación o por problemas de estabilidad.	Modificación de las secciones pertinentes del expediente, incluidas las especificaciones y la confirmación de estabilidad, según proceda.
6	Adopción de condiciones de almacenamiento más estrictas:	El cambio no será resultado de sucesos imprevistos ocurridos durante la fabricación o por problemas de estabilidad.	Modificación de las secciones pertinentes del expediente, incluidas las especificaciones y la confirmación de estabilidad, según proceda.
a)	— del patrón de referencia (cuando se mencione en el expediente)		
b)	— del principio activo		
7	Cambio de un protocolo de estabilidad aprobado de un principio activo (incluidos el material de partida, el reactivo o los productos intermedios)	El cambio no será resultado de sucesos imprevistos ocurridos durante la fabricación o por problemas de estabilidad. El cambio no tendrá el potencial de afectar a la identidad, concentración, calidad, pureza, potencia o características físicas del principio activo.	Modificación de las secciones pertinentes del expediente, incluidos los resultados de estudios apropiados de estabilidad en tiempo real.
8	Aplicación de cambios previstos en un protocolo de gestión de cambios aprobado para el principio activo	El cambio se ajustará al protocolo de gestión de cambios aprobado y los resultados de los estudios realizados indicarán que se cumplen los criterios de aceptación predefinidos especificados en el protocolo. La aplicación del cambio no requerirá datos adicionales de apoyo al protocolo de gestión de cambios.	Modificación de las secciones pertinentes del expediente.
9	Cambio del tamaño del lote (incluida la gama de tamaños de lote) del principio activo o del producto intermedio utilizado en el proceso de fabricación del principio activo	El cambio no será aplicable a principios activos estériles, biológicos o inmunológicos. El cambio no tendrá un efecto adverso en la reproducibilidad del proceso. El cambio no será resultado de sucesos imprevistos ocurridos durante la fabricación o por problemas de estabilidad. Los cambios de los métodos de fabricación serán únicamente los necesarios para el aumento o la reducción como, por ejemplo, el uso de equipos de dimensiones distintas. Los lotes sometidos a ensayo tendrán el tamaño de lote propuesto.	Modificación de las secciones pertinentes del expediente, incluidos los datos sobre lotes, según proceda.
a)	— un tamaño de lote hasta diez veces superior al aprobado inicialmente	El principio activo y todos los productos intermedios, reactivos, catalizadores o disolventes seguirán ajustándose a las especificaciones aprobadas.	

	b) — reducción del tamaño hasta diez veces		
	c) — un tamaño de lote más de diez veces superior al aprobado inicialmente	<p>Los productos intermedios, reactivos, catalizadores o disolventes utilizados en el proceso seguirán siendo los mismos.</p> <p>El principio activo y todos los productos intermedios, reactivos, catalizadores o disolventes seguirán ajustándose a las especificaciones aprobadas.</p> <p>El cambio no provocará cambios adversos en el perfil cualitativo y cuantitativo de impurezas, la potencia o las propiedades fisicoquímicas del principio activo.</p> <p>El cambio no se referirá a la parte restringida de un archivo de referencia del principio activo.</p>	
10	Cambio de los ensayos o límites durante el proceso aplicados durante la fabricación del principio activo	<p>El cambio no será la consecuencia de ningún compromiso, contraído en evaluaciones previas, de revisar los límites de especificación.</p> <p>El cambio no será resultado de sucesos imprevistos ocurridos durante la fabricación como, por ejemplo, una nueva impureza no cualificada o un cambio de los límites de impurezas totales.</p>	<p>Modificación de las secciones del expediente pertinentes para el nuevo método de ensayo, la nueva validación y los nuevos datos sobre lotes, según proceda.</p> <p>Cuadro comparativo de los ensayos y límites durante el proceso antiguos y nuevos.</p>
	a) — reducción de los límites durante el proceso	El cambio deberá situarse dentro de los límites aprobados actualmente. El procedimiento de ensayo deberá permanecer igual o sufrir cambios menores.	
	b) — adición de un nuevo ensayo y nuevos límites durante el proceso	<p>Los nuevos métodos de ensayo no deberán referirse a una nueva técnica no estándar o a una técnica estándar utilizada de forma novedosa.</p> <p>El nuevo método de ensayo no deberá ser un método biológico, inmunológico o inmunoquímico, ni un método que utilice un reactivo biológico para un principio activo biológico, salvo si se trata de un método microbiológico estándar de la farmacopea.</p>	
11	Cambio de los parámetros o límites de especificación de un principio activo, material de partida, producto intermedio o reactivo utilizado en el proceso de fabricación del principio activo o de su acondicionamiento primario	<p>El cambio no será resultado de sucesos imprevistos ocurridos durante la fabricación (por ejemplo, una nueva impureza no cualificada o un cambio de los límites de impurezas totales).</p> <p>El cambio no será la consecuencia de ningún compromiso, contraído en evaluaciones previas, de revisar los límites de especificación [por ejemplo, contraído durante el procedimiento de solicitud de la autorización de comercialización o durante un procedimiento de modificación de conformidad con el artículo 62 del Reglamento (UE) 2019/6], a menos que haya sido previamente evaluado y acordado como parte de una medida de seguimiento en un procedimiento anterior en virtud del Reglamento (UE) 2019/6.</p>	<p>Modificación de las secciones pertinentes del expediente.</p> <p>Cuadro comparativo de los parámetros y límites de especificación antiguos y nuevos.</p>

a)	— reducción de los límites de especificación de medicamentos veterinarios sujetos al procedimiento de liberación de lotes por las autoridades oficiales de control (OCABR)	El procedimiento de ensayo deberá permanecer igual o sufrir cambios menores. El cambio deberá situarse dentro de los límites aprobados actualmente.	
b)	— reducción de los límites de especificación de un principio activo, material de partida, producto intermedio o reactivo utilizado en el proceso de fabricación del principio activo	El procedimiento de ensayo deberá permanecer igual o sufrir cambios menores. El cambio deberá situarse dentro de los límites aprobados actualmente.	
c)	— reducción de los límites de especificación del acondicionamiento primario del principio activo	El procedimiento de ensayo deberá permanecer igual o sufrir cambios menores.	
d)	— adición de un nuevo parámetro de especificación a la especificación con su correspondiente método de ensayo	El nuevo método de ensayo no deberá referirse a una nueva técnica no estándar o a una técnica estándar utilizada de forma novedosa. El nuevo método de ensayo no deberá ser un método biológico, inmunológico o inmunoquímico, ni un método que utilice un reactivo biológico para un principio activo biológico, salvo si se trata de un método microbiológico estándar de la farmacopea. El cambio no deberá referirse a una impureza genotóxica.	Modificación de las secciones del expediente pertinentes para el nuevo método y validación, y datos sobre lotes, según proceda.
12	Cambios menores:		
a)	— de un procedimiento de ensayo aprobado — de un principio activo — del producto terminado — del acondicionamiento primario del principio activo o del producto terminado — de un dispositivo de dosificación o administración	El método de ensayo no deberá ser un método biológico, inmunológico o inmunoquímico, ni un método que utilice un reactivo biológico para un principio activo biológico. Deberán haberse realizado estudios de validación adecuados de conformidad con las directrices aplicables que demuestren que el procedimiento de ensayo actualizado es por lo menos equivalente al anterior. No deberá haber cambios en los límites de impurezas totales, ni detectarse nuevas impurezas no cualificadas. No deberá variar el método de análisis (por ejemplo, un cambio de la longitud de la columna o de la temperatura, pero no del tipo de columna o del método).	Modificación de las secciones pertinentes del expediente y datos comparativos de validación, según proceda.

b)	<ul style="list-style-type: none"> — de un procedimiento de ensayo aprobado — de un material de partida, reactivo o producto intermedio utilizado en el proceso de fabricación del principio activo; — de un excipiente 	<p>El método de ensayo no deberá ser un método biológico, inmunológico o inmunoquímico, ni un método que utilice un reactivo biológico para un principio activo biológico.</p> <p>Deberán haberse realizado estudios de validación adecuados de conformidad con las directrices aplicables que demuestren que el procedimiento de ensayo actualizado es por lo menos equivalente al anterior.</p> <p>No deberá haber cambios en los límites de impurezas totales, ni detectarse nuevas impurezas no cualificadas.</p> <p>No deberá variar el método de análisis (por ejemplo, un cambio de la longitud de la columna o de la temperatura, pero no del tipo de columna o del método).</p>	Modificación de las secciones pertinentes del expediente y datos comparativos, según proceda.
c)	<ul style="list-style-type: none"> — de un procedimiento de ensayo aprobado para un ensayo durante el proceso — de un principio activo — del producto terminado 	<p>El método de ensayo no deberá ser un método biológico, inmunológico o inmunoquímico, ni un método que utilice un reactivo biológico para un principio activo biológico.</p> <p>Deberán haberse realizado estudios de validación adecuados de conformidad con las directrices aplicables que demuestren que el procedimiento de ensayo actualizado es por lo menos equivalente al anterior.</p> <p>No deberá haber cambios en los límites de impurezas totales, ni detectarse nuevas impurezas no cualificadas.</p> <p>No deberá variar el método de análisis (por ejemplo, un cambio de la longitud de la columna o de la temperatura, pero no del tipo de columna o del método).</p>	Modificación de las secciones pertinentes del expediente.
d)	<ul style="list-style-type: none"> — en el proceso de fabricación de un principio activo 	<p>El cambio no será aplicable a un principio activo biológico o inmunológico.</p> <p>No se tratará de un cambio de la procedencia geográfica, del método de fabricación o de la producción de un medicamento a base de plantas.</p> <p>El cambio solo se referirá a una forma farmacéutica oral de liberación inmediata, sólida o en forma de solución, y no provocará cambios adversos en el perfil cualitativo y cuantitativo de impurezas ni en las propiedades fisicoquímicas.</p>	Modificación de las secciones pertinentes del expediente.

		El principio activo y todos los productos intermedios, reactivos, catalizadores o disolventes seguirán ajustándose a las especificaciones aprobadas. El cambio no se referirá a la parte restringida de un archivo de referencia del principio activo. Las etapas de producción seguirán siendo las mismas.	
e)	— de la síntesis o recuperación de un excipiente no recogido en la farmacopea (cuando se describa en el expediente) o un excipiente nuevo	Los excipientes y todos los productos intermedios, reactivos, catalizadores, disolventes o controles durante el proceso seguirán ajustándose a las especificaciones aprobadas (por ejemplo, el perfil cualitativo y cuantitativo de impurezas). Los adyuvantes y conservantes quedarán excluidos del ámbito de aplicación de esta entrada. Las vías de síntesis y las especificaciones serán idénticas, y no habrá cambios en las propiedades fisicoquímicas.	Modificación de las secciones del expediente pertinentes para los datos sobre lotes, datos comparativos y especificaciones, según proceda.
f)	— de una gama de límites durante el proceso para el producto terminado	El cambio no será resultado de sucesos imprevistos ocurridos durante la fabricación o por problemas de estabilidad. El cambio afectará a un ensayo durante el proceso que también forme parte de la especificación del producto terminado en el momento de la liberación, y la nueva gama de límites durante el proceso se encontrará dentro del límite de liberación aprobado.	Modificación de las secciones pertinentes del expediente. Cuadro comparativo de los límites durante el proceso antiguos y nuevos.
g)	— de un protocolo de gestión de cambios aprobado del principio activo que no cambie la estrategia definida en el protocolo	Los productos intermedios, reactivos, catalizadores o disolventes utilizados en el proceso seguirán siendo los mismos. El principio activo y todos los productos intermedios, reactivos, catalizadores o disolventes seguirán ajustándose a las especificaciones aprobadas. No deberán producirse cambios adversos en el perfil cualitativo y cuantitativo de impurezas o en las propiedades fisicoquímicas. El cambio no se referirá a la parte restringida de un archivo de referencia del principio activo. Los cambios deberán situarse dentro de la gama de límites aprobados actualmente. En el caso de los productos biológicos, este cambio solo será posible si no se requiere comparabilidad. Deberán excluirse los cambios de la procedencia geográfica, el método de fabricación o la producción de sustancias o preparados vegetales de un medicamento a base de plantas.	Modificación de las secciones pertinentes del expediente.

13	Cambios en un procedimiento de ensayo (incluida la sustitución o adición) de un reactivo utilizado en el proceso de fabricación del principio activo o de su acondicionamiento primario:	El nuevo método de ensayo no deberá referirse a una nueva técnica no estándar o a una técnica estándar utilizada de forma novedosa.	Modificación de las secciones del expediente pertinentes para los datos comparativos de validación, según proceda.
a)	— de un reactivo que no tenga un efecto significativo en la calidad global del principio activo	El principio activo no deberá ser biológico o inmunológico. No deberá haber cambios en los límites de impurezas totales, ni detectarse nuevas impurezas no cualificadas. No deberá variar el método de análisis (por ejemplo, un cambio de la longitud de la columna o de la temperatura, pero no del tipo de columna o del método). Deberá demostrarse, mediante estudios de validación adecuados realizados de conformidad con las directrices aplicables, que el procedimiento de ensayo actualizado es por lo menos equivalente al anterior.	
b)	— del acondicionamiento primario del principio activo	El principio activo no deberá ser biológico o inmunológico. Cuando el cambio se refiera a la sustitución de un método, dicho cambio no será la consecuencia de ningún compromiso, contraído en evaluaciones previas, de revisar los límites de la especificación [por ejemplo, contraído durante el procedimiento de solicitud de la autorización de comercialización o durante un procedimiento de modificación de conformidad con el artículo 62 del Reglamento (UE) 2019/6], a menos que haya sido previamente evaluado y acordado como parte de una medida de seguimiento en un procedimiento anterior en virtud del Reglamento (UE) 2019/6.	Un documento que recoja los resultados comparativos de validación o, si está justificado, los resultados comparativos de análisis que demuestren que el ensayo anterior y el nuevo son equivalentes.
14	Cambio de la composición cualitativa o cuantitativa del acondicionamiento primario del principio activo	Quedarán excluidas las formulaciones estériles o líquidas, así como los principios activos biológicos o inmunológicos. El nuevo material de acondicionamiento deberá ser al menos equivalente al material aprobado en lo que se refiere a sus propiedades pertinentes, y no deberá producirse ninguna interacción entre el contenido y el material de acondicionamiento. Se habrán iniciado los estudios de estabilidad con arreglo al protocolo de estabilidad vigente según las condiciones de la Conferencia Internacional sobre Armonización de los Requisitos Técnicos para el registro de Medicamentos de Uso Veterinario (VICH); se habrán evaluado los parámetros de estabilidad pertinentes en al menos dos lotes a escala piloto o industrial, y el solicitante contará con datos de al menos tres meses de estabilidad satisfactoria. El perfil de estabilidad	Modificación de las secciones pertinentes del expediente, incluida la confirmación de la estabilidad. Si el nuevo acondicionamiento es más resistente que el antiguo, se finalizarán los estudios que solo se hayan iniciado y se facilitarán los datos inmediatamente después a las autoridades competentes.

		deberá ser similar a la situación registrada actualmente. Sin embargo, si el nuevo acondicionamiento es más resistente que el existente, no será necesario que ya estén disponibles los datos sobre la estabilidad de tres meses.	
15	Adición de o sustitución por un acondicionamiento con calendario para un tamaño de acondicionamiento ya registrado en el expediente	El material del acondicionamiento primario deberá seguir siendo el mismo.	
16	Cambio o adición de las marcas, relieves u otro marcado, incluida la sustitución o adición de las tintas utilizadas para marcar el producto terminado	El cambio no afectará a la administración, uso o seguridad del producto terminado. Las especificaciones de la liberación del producto terminado y del período de validez no deberán haber cambiado, excepto para la apariencia. La tinta deberá cumplir la legislación farmacéutica aplicable. El cambio no deberá referirse a comprimidos ranurados destinados a ser divididos en dosis iguales.	Modificación de las secciones pertinentes del expediente.
17	Cambio de forma o dimensiones de la forma farmacéutica de comprimidos, cápsulas, supositorios y óvulos de liberación inmediata	Las características de disolución del producto no deberán sufrir modificaciones. En el caso de los medicamentos a base de plantas en los que no sea posible hacer ensayos de disolución, el nuevo tiempo de desintegración del producto deberá ser comparable al anterior. Las especificaciones de liberación y de período de validez del producto no deberán haber cambiado. La composición cualitativa o cuantitativa y la masa media no deberán sufrir modificaciones. El cambio no deberá referirse a comprimidos ranurados destinados a ser divididos en dosis iguales.	Modificación de las secciones pertinentes del expediente.
18	Cambios de la composición (excipientes) de un producto terminado no estéril	El cambio no será aplicable a un medicamento biológico o inmunológico. El cambio no tendrá el potencial de afectar a la identidad, concentración, calidad, pureza, potencia, características físicas, seguridad o eficacia del producto terminado. Se habrán iniciado los estudios de estabilidad con arreglo al protocolo de estabilidad vigente según las condiciones de la Conferencia Internacional sobre Armonización de los Requisitos Técnicos para el registro de Medicamentos de Uso Veterinario (VICH); se habrán evaluado los	Modificación de las secciones pertinentes del expediente, incluida la confirmación de la estabilidad.

		<p>parámetros de estabilidad pertinentes en al menos dos lotes a escala piloto o industrial, y el solicitante contará con datos de al menos tres meses de estabilidad satisfactoria. El perfil de estabilidad deberá ser similar a la situación registrada actualmente.</p>	
a)	— incremento o reducción de uno o varios componentes del sistema de correctores del sabor o colorantes	<p>Los cambios cuantitativos no superarán un $\pm 10\%$ de la concentración existente del componente.</p> <p>No deberán variar las características funcionales de la forma farmacéutica (por ejemplo, el tiempo de desintegración o las características de disolución).</p> <p>La especificación del producto terminado solo deberá haberse actualizado en lo referente a apariencia, olor o sabor y, en su caso, supresión de una prueba de identificación.</p> <p>En el caso de los medicamentos veterinarios de administración oral, el cambio no deberá afectar negativamente a la ingestión por parte de las especies animales a las que están destinados.</p>	
b)	— ajustes menores de la composición cuantitativa del producto terminado en lo relativo a los excipientes	<p>Los cambios cuantitativos no superarán un $\pm 10\%$ de la concentración existente del componente.</p> <p>El cambio no deberá afectar a las características funcionales de la forma farmacéutica (por ejemplo, el tiempo de desintegración o las características de disolución).</p> <p>En el caso de las formas farmacéuticas sólidas orales, se determinarán las características de disolución del producto modificado en un mínimo de dos lotes a escala piloto, y dichas características deberán ser comparables a las anteriores. No se producirán diferencias significativas en cuanto a la comparabilidad. En el caso de los medicamentos a base de plantas en los que no sea posible hacer ensayos de disolución, el tiempo de desintegración del producto modificado deberá ser comparable al anterior.</p> <p>El cambio no deberá ser resultado de problemas de estabilidad y no provocará posibles problemas de seguridad como, por ejemplo, diferenciación entre concentraciones.</p>	<p>Modificación de las secciones pertinentes del expediente.</p> <p>Un certificado de conformidad con la Farmacopea Europea para cualquier nuevo componente procedente de un animal con riesgo de EET o, en su caso, pruebas documentales de que la fuente concreta del material de riesgo de EET ya ha sido evaluada previamente por la autoridad competente y se ha demostrado que cumple la versión vigente de la Nota explicativa sobre minimización del riesgo de transmisión de los agentes de la encefalopatía espongiforme animal a través de medicamentos para uso humano y veterinarios. Se deberá incluir la siguiente información sobre cada uno de estos materiales: nombre del fabricante, especies y tejidos de los que se deriva el material, país de origen de los animales fuente y su uso.</p>

c)	— adición o sustitución de uno o varios componentes del sistema de correctores del sabor o colorantes	<p>El cambio no deberá afectar a las características funcionales de la forma farmacéutica (por ejemplo, el tiempo de desintegración o las características de disolución).</p> <p>En el caso de los medicamentos veterinarios para especies productoras de alimentos, la entrada correspondiente a dicho principio activo en el Reglamento (CE) n.º 470/2009 se modificará antes de que se aplique el cambio.</p> <p>En el caso de las formas farmacéuticas sólidas orales, se determinarán las características de disolución del producto modificado en un mínimo de dos lotes a escala piloto, y dichas características deberán ser comparables a las anteriores. No se producirán diferencias significativas en cuanto a la comparabilidad. En el caso de los medicamentos a base de plantas en los que no sea posible hacer ensayos de disolución, el tiempo de desintegración del producto modificado deberá ser comparable al anterior.</p> <p>El cambio no deberá ser resultado de problemas de estabilidad y no provocará posibles problemas de seguridad como, por ejemplo, diferenciación entre concentraciones.</p>	<p>Modificación de las secciones pertinentes del expediente.</p> <p>Un certificado de conformidad con la Farmacopea Europea para cualquier nuevo componente procedente de un animal con riesgo de EET o, en su caso, pruebas documentales de que la fuente concreta del material de riesgo de EET ya ha sido evaluada previamente por la autoridad competente y se ha demostrado que cumple la versión vigente de la Nota explicativa sobre minimización del riesgo de transmisión de los agentes de la encefalopatía espongiforme animal a través de medicamentos para uso humano y veterinarios. Se deberá incluir la siguiente información sobre cada uno de estos materiales: nombre del fabricante, especies y tejidos de los que se deriva el material, país de origen de los animales fuente y su uso.</p>
19	Cambio del peso del recubrimiento de las formas farmacéuticas orales o cambio del peso de la cubierta de las cápsulas para formas farmacéuticas sólidas orales	<p>El cambio no deberá ser resultado de problemas de estabilidad y no provocará posibles problemas de seguridad como, por ejemplo, diferenciación entre concentraciones.</p> <p>En el caso de los medicamentos veterinarios de administración oral, el recubrimiento no deberá ser un factor esencial para el mecanismo de liberación y el cambio no deberá afectar a la ingestión por parte de las especies animales a las que están destinados.</p> <p>Solo se actualizará la especificación del producto terminado por lo que respecta al peso y las dimensiones, si procede.</p> <p>Se determinarán las características de disolución del producto modificado en un mínimo de dos lotes a escala piloto, y dichas características deberán ser comparables a las anteriores. En el caso de los medicamentos a base de plantas en los que no sea posible hacer ensayos de disolución, el tiempo de desintegración del producto modificado deberá ser comparable al anterior.</p>	<p>Modificación de las secciones pertinentes del expediente, incluida la confirmación de la estabilidad.</p>

		Se habrán iniciado los estudios de estabilidad pertinentes según las condiciones VICH y se habrán evaluado los parámetros de estabilidad pertinentes en al menos dos lotes a escala piloto o industrial, y el solicitante contará con datos de al menos tres meses de estabilidad satisfactoria en el momento de la aplicación.	
20	Sustitución o adición de una planta de acondicionamiento primario de un producto terminado no estéril	<p>El cambio no será aplicable a un medicamento biológico o inmunológico.</p> <p>La planta de acondicionamiento primario ya estará introducida en los sistemas informáticos de la Unión que almacenan y proporcionan datos organizativos.</p> <p>La planta deberá estar debidamente autorizada para fabricar la forma farmacéutica o el medicamento en cuestión y deberá ser inspeccionada satisfactoriamente.</p> <p>Deberá contarse con un sistema de validación, o se habrá efectuado con resultados satisfactorios la validación de la fabricación en la nueva planta según el protocolo vigente con al menos tres lotes de producción, según proceda.</p> <p>Si la instalación de fabricación y la planta de acondicionamiento primario son diferentes, deberán indicarse y validarse las condiciones de transporte y de almacenamiento a granel.</p>	Modificación de las secciones pertinentes del expediente.
21	Sustitución o adición de una planta de acondicionamiento secundario de un producto terminado	<p>La planta de acondicionamiento secundario ya estará introducida en los sistemas informáticos de la Unión que almacenan y proporcionan datos organizativos.</p> <p>La planta deberá estar debidamente autorizada para fabricar la forma farmacéutica o el medicamento en cuestión y deberá ser inspeccionada satisfactoriamente.</p>	Modificación de las secciones pertinentes del expediente.
22	Cambio de importador, medidas de control de lotes y ensayos de calidad (sustitución o adición de una planta) de un producto terminado	<p>La planta ya estará introducida en los sistemas informáticos de la Unión que almacenan y proporcionan datos organizativos.</p> <p>La planta deberá estar debidamente autorizada e inspeccionada satisfactoriamente.</p> <p>El cambio no será aplicable a un medicamento biológico o inmunológico.</p> <p>Se habrá realizado satisfactoriamente la transferencia de métodos del centro anterior al nuevo.</p>	

23	Sustitución o adición de un fabricante de un producto terminado responsable de la importación	<p>La planta ya estará incluida en los sistemas informáticos de la Unión que almacenan y proporcionan datos organizativos.</p> <p>La planta deberá estar debidamente autorizada e inspeccionada satisfactoriamente.</p>	
24	Sustitución o adición de un fabricante responsable de la liberación de lotes, incluidos el control o el ensayo de lotes de un producto terminado no estéril	<p>El fabricante o la planta ya estarán incluidos en los sistemas informáticos de la Unión que almacenan y proporcionan datos organizativos.</p> <p>La planta deberá estar debidamente autorizada e inspeccionada satisfactoriamente.</p> <p>El cambio no será aplicable a un medicamento biológico o inmunológico.</p> <p>Se habrá realizado satisfactoriamente la transferencia de métodos del centro anterior al nuevo.</p>	
25	Cambio del material de acondicionamiento de productos a granel (productos intermedios) que no estén en contacto con la formulación del producto a granel (incluidas la sustitución o la adición)	<p>Las etapas de producción seguirán siendo las mismas. El producto terminado, los productos intermedios o los controles durante el proceso utilizados en la fabricación del producto terminado seguirán cumpliendo las especificaciones aprobadas.</p> <p>El acondicionamiento secundario no tendrá un papel funcional en la estabilidad del producto a granel, y si lo tiene, no será menos protector que el aprobado.</p>	Modificación de las secciones pertinentes del expediente.
26	Cambio del tamaño del lote (incluida la gama de tamaños del lote) del producto terminado:	<p>El cambio no será aplicable a un medicamento biológico o inmunológico.</p> <p>El cambio no será resultado de sucesos imprevistos ocurridos durante la fabricación o por problemas de estabilidad. El cambio no afectará a la reproducibilidad o regularidad del producto.</p> <p>Los cambios del método de fabricación o de los controles durante el proceso serán únicamente los necesarios para modificar el tamaño del lote, por ejemplo, el uso de equipos de dimensiones distintas. Deberá contarse con un sistema de validación, o se habrá efectuado con resultados satisfactorios la validación de la fabricación según el protocolo vigente con al menos tres lotes de los nuevos tamaños de lotes de conformidad con las directrices aplicables.</p>	<p>Modificación de las secciones pertinentes del expediente.</p> <p>Cuando proceda, deberán indicarse los números de lote, los tamaños de lote correspondientes, la fecha de fabricación de los lotes (?) utilizados en el estudio de validación y los datos de validación o el protocolo (sistema) de validación.</p>
a)	— un tamaño de lote hasta diez veces superior al aprobado inicialmente de una forma farmacéutica oral de liberación inmediata o una forma farmacéutica líquida no estéril	El tamaño del lote deberá estar dentro del rango de diez veces el tamaño de lote previsto cuando se concedió la autorización de comercialización.	

	b) — un tamaño de lote hasta diez veces superior al aprobado inicialmente de la forma farmacéutica de gas medicinal	El tamaño del lote deberá estar dentro del rango de diez veces el tamaño de lote previsto cuando se concedió la autorización de comercialización.	
	c) — un tamaño de lote hasta diez veces inferior al aprobado inicialmente de una forma farmacéutica oral de liberación inmediata o una forma farmacéutica líquida no estéril	El tamaño del lote deberá estar dentro del rango de diez veces el tamaño de lote previsto cuando se concedió la autorización de comercialización.	
	d) — un tamaño hasta diez veces inferior de la forma farmacéutica de gas medicinal	El tamaño del lote deberá estar dentro del rango de diez veces el tamaño de lote previsto cuando se concedió la autorización de comercialización.	
	e) — un tamaño de lote más de diez veces superior al aprobado inicialmente de una forma farmacéutica oral sólida de liberación inmediata		Datos sobre la estabilidad de tres meses de al menos un lote piloto según las condiciones VICH.
27	Cambio de los ensayos o límites durante el proceso aplicados durante la fabricación del producto terminado:	El cambio no estará relacionado con ningún compromiso ni acontecimiento imprevisto durante la fabricación. El cambio no tendrá el potencial de afectar a la identidad, concentración, calidad, pureza, potencia o características físicas del producto terminado, los productos intermedios o los materiales durante el proceso.	Cuadro comparativo de los ensayos o límites durante el proceso antiguos y nuevos.
	a) — reducción de los límites durante el proceso	El cambio deberá situarse dentro de los límites aprobados actualmente. El procedimiento de ensayo deberá permanecer igual o sufrir cambios menores.	Modificación de las secciones pertinentes del expediente.
	b) — adición de un nuevo ensayo y nuevos límites durante el proceso	Los nuevos métodos de ensayo no deberán referirse a una nueva técnica no estándar o a una técnica estándar utilizada de forma novedosa. El nuevo método de ensayo no deberá ser un método biológico, inmunológico o inmunoquímico, ni un método que utilice un reactivo biológico para un principio activo biológico, salvo si se trata de un método microbiológico estándar de la farmacoepia.	Modificación de las secciones del expediente pertinentes para el método y la validación, datos sobre lotes y datos comparativos pertinentes.
28	Cambio de los parámetros o límites de especificación de un excipiente	El cambio no será la consecuencia de ningún compromiso, contraído en evaluaciones previas, de revisar los límites de especificación [por ejemplo, contraído durante el procedimiento de solicitud de la autorización de comercialización o durante un procedimiento de modificación de conformidad con el artículo 62 del Reglamento (UE) 2019/6].	

		El cambio no será resultado de sucesos imprevistos ocurridos durante la fabricación (por ejemplo, una nueva impureza no cualificada o un cambio de los límites de impurezas totales).	
a)	— reducción de los límites de especificación	El cambio deberá situarse dentro de los límites aprobados actualmente. El procedimiento de ensayo deberá permanecer igual o sufrir cambios menores.	
b)	— adición de un nuevo parámetro de especificación a la especificación con su correspondiente método de ensayo	Los nuevos métodos de ensayo no deberán referirse a una nueva técnica no estándar o a una técnica estándar utilizada de forma novedosa. El nuevo método de ensayo no deberá ser un método biológico, inmunológico o inmunoquímico, ni un método que utilice un reactivo biológico para un principio activo biológico, salvo si se trata de un método microbiológico estándar de la farmacopea. El cambio no deberá referirse a una impureza genotóxica.	Modificación de las secciones del expediente pertinentes para el método y la validación, datos sobre lotes y datos comparativos pertinentes.
29	Cambio de la fuente de un excipiente o reactivo con riesgo de EET, pasando de un material con riesgo de ETT a otro de origen vegetal o sintético	Las especificaciones sobre excipientes, liberación del producto terminado y período de validez deberán seguir siendo las mismas. El cambio no afectará a excipientes o reactivos utilizados en la fabricación de un principio activo biológico o inmunológico o de un medicamento biológico o inmunológico.	Modificación de las secciones pertinentes del expediente. Declaración del fabricante o del titular de la autorización de comercialización del material en la que se indique que es de origen exclusivamente vegetal o sintético.
30	Cambio de los parámetros o límites de especificación del producto terminado:	El cambio no será la consecuencia de ningún compromiso, contraído en evaluaciones previas, de revisar los límites de especificación [por ejemplo, contraído durante el procedimiento de solicitud de la autorización de comercialización o durante un procedimiento de modificación de conformidad con el artículo 62 del Reglamento (UE) 2019/6], a menos que la documentación justificativa haya sido previamente evaluada y acordada en el contexto de otro procedimiento en virtud del Reglamento (UE) 2019/6. El cambio no será resultado de sucesos imprevistos ocurridos durante la fabricación (por ejemplo, una nueva impureza no cualificada o un cambio de los límites de impurezas totales).	Modificación de las secciones pertinentes del expediente. Cuadro comparativo de los parámetros y límites de especificación antiguos y nuevos.
a)	— reducción de los límites de especificación	El cambio deberá situarse dentro de los límites aprobados actualmente. El procedimiento de ensayo deberá permanecer igual o sufrir cambios menores.	

b)	— reducción de los límites de especificación de productos terminados sujetos al procedimiento de liberación de lotes por las autoridades oficiales de control	El cambio deberá situarse dentro de los límites aprobados actualmente. El procedimiento de ensayo deberá permanecer igual o sufrir cambios menores.	
c)	— adición de un nuevo parámetro de especificación a la especificación con su correspondiente método de ensayo	Los nuevos métodos de ensayo no deberán referirse a una nueva técnica no estándar o a una técnica estándar utilizada de forma novedosa. El método de ensayo no deberá ser un método biológico, inmunológico o inmunoquímico, ni un método que utilice un reactivo biológico para un principio activo biológico, salvo si se trata de un método microbiológico estándar de la farmacopea. Los cambios no afectarán a las impurezas (incluidas las genotóxicas) ni a la disolución.	Modificación de las secciones del expediente pertinentes para el método y la validación, datos sobre lotes y datos comparativos pertinentes.
d)	— actualización del expediente para cumplir con las disposiciones de una monografía general actualizada de la Farmacopea Europea para el producto terminado	El cambio deberá situarse dentro de los límites aprobados actualmente. El procedimiento de ensayo deberá permanecer igual o sufrir cambios menores. Los cambios no afectarán a las impurezas (incluidas las genotóxicas) ni a la disolución.	
31	Se introduce la uniformidad de las dosis para sustituir el método actualmente registrado	El cambio se producirá a raíz de los cambios introducidos en las siguientes normas de la Farmacopea Europea: 2.9.5. Uniformidad de masa o 2.9.6. Uniformidad de contenido.	Modificación de las secciones pertinentes del expediente. Cuadro comparativo de los parámetros y límites de especificación antiguos y nuevos.
32	Cambio de los parámetros o límites de especificación del producto terminado para describir con mayor precisión la apariencia del producto	El cambio no será resultado de sucesos imprevistos ocurridos durante la fabricación o el ensayo del producto terminado.	Modificación de las secciones pertinentes del expediente. Cuadro comparativo de los parámetros y límites de especificación antiguos y nuevos.
33	Cambio del procedimiento de ensayo del producto terminado para cumplir con la Farmacopea Europea:	El cambio no afectará a los límites de impurezas totales, ni se detectarán nuevas impurezas no cualificadas.	Modificación de las secciones pertinentes del expediente.

		<p>No deberá variar el método de análisis (por ejemplo, un cambio de la longitud de la columna o de la temperatura, pero no del tipo de columna o del método).</p> <p>El método de ensayo no deberá ser un método biológico, inmunológico o inmunoquímico, ni un método que utilice un reactivo biológico para un principio activo biológico, salvo si se trata de un método microbiológico estándar de la farmacopea.</p>	
a)	— actualización del procedimiento de ensayo para cumplir con la monografía general actualizada de la Farmacopea Europea		
b)	— actualización del procedimiento de ensayo para reflejar el cumplimiento de la Farmacopea Europea y eliminar la referencia al método de ensayo interno y el número del método de ensayo obsoletos		
34	Cambio de la composición cualitativa y cuantitativa del acondicionamiento primario de una forma farmacéutica sólida de un producto terminado	<p>En el caso de las formas farmacéuticas sólidas, el cambio deberá referirse únicamente al mismo tipo de acondicionamiento o envase (por ejemplo, de blíster a blíster).</p> <p>El producto terminado no deberá ser estéril.</p> <p>El cambio no afectará a la administración, uso, seguridad o estabilidad del producto terminado.</p> <p>Se habrán iniciado los estudios de estabilidad pertinentes según las condiciones VICH y se habrán evaluado los parámetros de estabilidad pertinentes en al menos dos lotes a escala piloto o industrial, y el solicitante contará con datos de al menos tres meses de estabilidad satisfactoria en el momento de la aplicación. Sin embargo, si el nuevo acondicionamiento es más resistente que el existente, no será necesario que ya estén disponibles los datos sobre la estabilidad de tres meses.</p> <p>Las propiedades pertinentes del nuevo material de acondicionamiento deberán ser al menos equivalentes a las del material aprobado.</p>	<p>Modificación de las secciones pertinentes del expediente.</p> <p>Cuadro comparativo de las especificaciones del nuevo acondicionamiento primario y del antiguo, datos sobre la permeabilidad y datos sobre la interacción, según proceda.</p>
35	Cambio de los parámetros o límites de especificación del acondicionamiento primario del producto terminado:	<p>Los cambios no serán la consecuencia de ningún compromiso, contraído en evaluaciones previas, de revisar los límites de la especificación [por ejemplo, contraído durante el procedimiento de solicitud de la autorización de comercialización o durante un procedimiento de modificación de conformidad con el artículo 62 del Reglamento (UE) 2019/6], a menos que la documentación justificativa haya sido previamente evaluada y acordada en el contexto de otro procedimiento en virtud del Reglamento (UE) 2019/6.</p>	<p>Cuadro comparativo de las especificaciones o los límites antiguos y nuevos.</p>

		El cambio no será resultado de sucesos imprevistos ocurridos durante la fabricación.	
a)	— reducción de los límites de especificación	El cambio deberá situarse dentro de los límites aprobados actualmente. El procedimiento de ensayo deberá permanecer igual o sufrir cambios menores.	
b)	— adición de un nuevo parámetro de especificación a la especificación con su correspondiente método de ensayo	Los nuevos métodos de ensayo no deberán referirse a una nueva técnica no estándar o a una técnica estándar utilizada de forma novedosa.	Modificación de las secciones del expediente pertinentes para el método y la validación, y datos sobre lotes, según proceda.
36	Cambio del procedimiento de ensayo del acondicionamiento primario del producto terminado (incluidas la sustitución o adición)	El cambio no será aplicable a un medicamento biológico o inmunológico. Deberán haberse realizado estudios de validación adecuados de conformidad con las directrices aplicables que demuestren que el procedimiento de ensayo actualizado es por lo menos equivalente al anterior. Los nuevos métodos de ensayo no deberán referirse a una nueva técnica no estándar o a una técnica estándar utilizada de forma novedosa.	Modificación de las secciones del expediente pertinentes para el método y la validación, y datos sobre lotes, según proceda.
37	Cambio de la forma o dimensiones del envase o cierre (acondicionamiento primario) de un producto terminado no estéril	El cambio no deberá referirse a una parte del material de acondicionamiento que afecte a la administración, uso, seguridad o estabilidad del producto terminado. El cambio no afectará a la composición cualitativa o cuantitativa del envase. En caso de cambio del espacio vacío o de la proporción superficie/volumen, se habrán iniciado estudios de estabilidad de conformidad con las directrices aplicables, se habrán evaluado los parámetros de estabilidad pertinentes en al menos dos lotes a escala piloto o industrial, y el solicitante contará con datos sobre la estabilidad de tres meses como mínimo.	Modificación de las secciones pertinentes del expediente.
38	Cambio del tamaño del envase (número de unidades, como comprimidos, ampollas, etc., por envase) dentro de la gama de tamaños de envase actualmente aprobada ³	El nuevo tamaño de envase deberá ser coherente con la posología y la duración del tratamiento aprobados en el resumen de las características del medicamento. El material del acondicionamiento primario deberá seguir siendo el mismo.	

39	Cambio de cualquier parte del material del acondicionamiento primario que no entre en contacto con la formulación del producto terminado (como el cambio del color de las tapas debido a la utilización de un plástico diferente, de las anillas del código de color en las ampollas, o de la protección de las agujas)	El cambio no deberá referirse a una parte del material de acondicionamiento que afecte a la administración, uso, seguridad o estabilidad del producto terminado.	Modificación de las secciones pertinentes del expediente.
40	Sustitución o adición de un proveedor de componentes o dispositivos del acondicionamiento (cuando se mencione en el expediente)	La composición cualitativa y cuantitativa de los componentes o dispositivos del acondicionamiento y las especificaciones de diseño deberán seguir siendo las mismas. El cambio no tendrá el potencial de afectar a la identidad, calidad o pureza de los componentes o dispositivos de acondicionamiento.	Modificación de las secciones pertinentes del expediente.
41	Cambio del período de validez o de un protocolo de estabilidad aprobado del producto terminado:	El cambio no será resultado de sucesos imprevistos ocurridos durante la fabricación o por problemas de estabilidad.	Modificación de las secciones pertinentes del expediente.
a)	— reducción del período de validez del producto terminado acondicionado para la venta después de la apertura o de la dilución o reconstitución		
b)	— cambio de un protocolo de estabilidad aprobado	El cambio no tendrá el potencial de afectar a la identidad, concentración, calidad, pureza, potencia o características físicas del producto terminado. El cambio no deberá referirse a una ampliación de los criterios de aceptación de los parámetros sometidos a ensayo, una eliminación de los parámetros indicadores de la estabilidad o una reducción de la frecuencia de ensayo.	
42	Aplicación de cambios ya previstos en un protocolo de gestión de cambios aprobado para el producto terminado	El cambio se ajustará al protocolo de gestión de cambios aprobado y los resultados de los estudios realizados indicarán que se cumplen los criterios de aceptación predefinidos especificados en el protocolo. La aplicación del cambio no requerirá datos adicionales de apoyo al protocolo de gestión de cambios.	
43	Cambios de redacción de la parte 2 del expediente si no es posible la inclusión en un próximo procedimiento relativo a la parte 2		Cuadro comparativo de los cambios del expediente.
44	Presentación de un certificado de conformidad con la Farmacopea Europea nuevo o actualizado de un fabricante ya autorizado para las siguientes sustancias no estériles: — principio activo — material de partida, reactivo o producto intermedio utilizado en el proceso de fabricación del principio activo — excipiente	Las especificaciones sobre la liberación del producto terminado y el período de validez deberán seguir siendo las mismas. El cambio no tendrá el potencial de afectar a la identidad, calidad, pureza, potencia o características físicas del principio activo, ni del material de partida, el reactivo o el producto intermedio utilizado durante el proceso de fabricación del principio activo, ni del excipiente.	Modificación de las secciones pertinentes del expediente, incluida una copia del certificado de conformidad con la Farmacopea Europea y la declaración de la persona cualificada, según proceda.

		<p>No se requerirán datos adicionales.</p> <p>El proceso de fabricación del principio activo, el material de partida, el reactivo, el producto intermedio o el excipiente no incluirá uso de material de origen humano o animal.</p> <p>En el caso de las sustancias o preparados vegetales, el método de fabricación, la forma física, el disolvente de extracción y la relación medicamento-extracto deberán seguir siendo los mismos.</p> <p>El fabricante ya estará autorizado e incluido en los sistemas informáticos de la Unión que almacenan y proporcionan datos organizativos.</p>	
45	<p>Presentación de un nuevo certificado de conformidad con la Farmacopea Europea de un nuevo fabricante (sustitución o adición) para las siguientes sustancias no estériles:</p> <ul style="list-style-type: none"> — principio activo — material de partida, reactivo o producto intermedio utilizado en el proceso de fabricación del principio activo — excipiente 	<p>Las especificaciones sobre la liberación del producto terminado y el período de validez deberán seguir siendo las mismas.</p> <p>El cambio no tendrá el potencial de afectar a la identidad, calidad, pureza, potencia o características físicas del principio activo, ni del material de partida, el reactivo o el producto intermedio utilizado durante el proceso de fabricación del principio activo, ni del excipiente.</p> <p>No se requerirán datos adicionales.</p> <p>El proceso de fabricación del principio activo, el material de partida, el reactivo, el producto intermedio o el excipiente no incluirá uso de material de origen humano o animal.</p> <p>En el caso de las sustancias o preparados vegetales, el método de fabricación, la forma física, el disolvente de extracción y la relación medicamento-extracto deberán seguir siendo los mismos.</p> <p>El fabricante ya estará incluido en los sistemas informáticos de la Unión que almacenan y proporcionan datos organizativos.</p>	<p>Modificación de las secciones pertinentes del expediente, incluida una copia del certificado de conformidad con la Farmacopea Europea y la declaración de la persona cualificada, según proceda.</p>
46	<p>Presentación de un certificado de conformidad con la Farmacopea Europea relativo a la EET nuevo o actualizado para las siguientes sustancias no estériles:</p> <ul style="list-style-type: none"> — principio activo — material de partida, reactivo, producto intermedio utilizado en el proceso de fabricación del principio activo — excipiente 	<p>El cambio no tendrá el potencial de afectar a la identidad, calidad, pureza, potencia o características físicas del principio activo, ni del material de partida, el reactivo o el producto intermedio utilizado durante el proceso de fabricación del principio activo, ni del excipiente.</p> <p>El cambio no afectará al riesgo de contaminación por agentes externos (por ejemplo, sin cambio de país de origen).</p> <p>El fabricante ya estará autorizado e incluido en los sistemas informáticos de la Unión que almacenan y proporcionan datos organizativos.</p>	<p>Modificación de las secciones pertinentes del expediente, incluida una copia del certificado de conformidad con la Farmacopea Europea, la declaración de la persona cualificada y la información sobre EET, según proceda.</p>

47	Cambio para cumplir con la Farmacopea Europea o la farmacopea nacional de un Estado miembro:	<p>El cambio deberá realizarse exclusivamente para cumplir plenamente con la farmacopea. Todos los ensayos de la especificación tendrán que corresponder a la norma de la farmacopea después del cambio, excepto en el caso de ensayos adicionales.</p> <p>No será necesaria una validación adicional de un método de la farmacopea nuevo o modificado.</p> <p>En el caso de las sustancias o preparados vegetales, el método de fabricación, la forma física, el disolvente de extracción y la relación medicamento-extracto deberán seguir siendo los mismos.</p>	<p>Modificación de las secciones pertinentes del expediente (*).</p> <p>Cuadro comparativo de las especificaciones antiguas y nuevas, si procede.</p>
a)	— cambio de una o varias especificaciones de un principio activo, excipiente o material de partida de un principio activo que no figuraba en la Farmacopea Europea para cumplir plenamente con la Farmacopea Europea o con la farmacopea nacional de un Estado miembro	<p>Las especificaciones adicionales para la farmacopea correspondientes a las propiedades específicas del producto (por ejemplo, características del tamaño de las partículas, forma polimórfica, bioensayos o agregaciones) no deberán sufrir modificaciones.</p> <p>El cambio no entrañará cambios significativos del perfil cualitativo y cuantitativo de impurezas, a menos que se las especificaciones se hagan más estrictas.</p>	Datos sobre lotes y datos que demuestren la idoneidad de la monografía para controlar la sustancia.
b)	— cambio para cumplir con una actualización de la monografía aplicable de la Farmacopea Europea o la farmacopea nacional de un Estado miembro	Las especificaciones adicionales para la farmacopea correspondientes a las propiedades específicas del producto (por ejemplo, características del tamaño de las partículas, forma polimórfica, bioensayos o agregaciones) no deberán sufrir modificaciones.	
c)	— cambio de las especificaciones consistente en pasar de la farmacopea nacional de un Estado miembro a la farmacopea europea		Modificación de las secciones pertinentes del expediente, incluidos los datos sobre lotes y datos que demuestren la idoneidad de la monografía para controlar la sustancia.
d)	— para reflejar el cumplimiento de la Farmacopea Europea eliminando la referencia al método de ensayo y número del método de ensayo internos		
48	Adición o sustitución de un dispositivo de dosificación o administración que no forme parte integrante del acondicionamiento primario	<p>El cambio no afectará a la administración, uso, seguridad o estabilidad del producto terminado.</p> <p>El cambio solo será aplicable a los productos con marcado CE.</p> <p>El nuevo dispositivo de dosificación o administración deberá suministrar con exactitud la dosis requerida del producto de que se trate, de acuerdo con la posología aprobada, y los resultados de los estudios realizados deberán estar disponibles.</p>	Modificación de las secciones pertinentes del expediente.

		<p>El nuevo dispositivo deberá ser compatible con el medicamento veterinario.</p> <p>El cambio no deberá dar lugar a modificaciones sustanciales de la información sobre el medicamento.</p>	
49	Cambio de los parámetros o límites de especificación de un dispositivo de dosificación o administración:	<p>El cambio no será la consecuencia de ningún compromiso, contraído en evaluaciones previas, de revisar los límites de especificación [por ejemplo, contraído durante el procedimiento de solicitud de la autorización de comercialización o durante un procedimiento de modificación de conformidad con el artículo 62 del Reglamento (UE) 2019/6], a menos que haya sido previamente evaluado y acordado como parte de una medida de seguimiento en un procedimiento anterior en virtud del Reglamento (UE) 2019/6.</p> <p>El cambio no será resultado de sucesos imprevistos ocurridos durante la fabricación.</p>	<p>Modificación de las secciones pertinentes del expediente.</p> <p>Cuadro comparativo de los parámetros y límites de especificación antiguos y nuevos.</p>
	a) — reducción de los límites de especificación	<p>El cambio deberá situarse dentro de los límites aprobados actualmente.</p> <p>El procedimiento de ensayo deberá permanecer igual o sufrir cambios menores.</p>	
	b) — adición de un nuevo parámetro de especificación a la especificación con su correspondiente método de ensayo	<p>Los nuevos métodos de ensayo no deberán referirse a una nueva técnica no estándar o a una técnica estándar utilizada de forma novedosa.</p>	<p>Modificación de las secciones del expediente pertinentes para el método y la validación, y datos sobre lotes.</p>
50	Cambio del procedimiento de ensayo (incluida la sustitución o adición) de un dispositivo de dosificación o administración	<p>Deberán haberse realizado estudios de validación adecuados de conformidad con las directrices aplicables que demuestren que el procedimiento de ensayo actualizado es por lo menos equivalente al anterior.</p> <p>Los nuevos métodos de ensayo no deberán referirse a una nueva técnica no estándar o a una técnica estándar utilizada de forma novedosa.</p>	<p>Modificación de las secciones del expediente pertinentes para el método y la validación, y datos sobre lotes.</p>
51	Actualización del expediente de calidad con el objetivo de aplicar el resultado de un procedimiento de remisión en interés de la Unión de conformidad con el artículo 83 del Reglamento (UE) 2019/6:	<p>Este cambio solo será aplicable cuando no se requieran datos nuevos o adicionales para una evaluación.</p>	<p>Modificación de las secciones pertinentes del expediente.</p>
	a) — el producto terminado está incluido en el ámbito definido del procedimiento		
	b) — el producto terminado no está incluido en el ámbito definido del procedimiento, pero el cambio o los cambios aplican el resultado de este		

C	Cambios en la parte del expediente relativa a la seguridad, eficacia y farmacovigilancia		
1	Cambios del nombre, dirección o datos de contacto de una persona cualificada para la farmacovigilancia		
2	Cambios del resumen de las características del medicamento, el etiquetado o el prospecto con el objetivo de aplicar el resultado de un procedimiento de remisión en interés de la Unión de conformidad con el artículo 83 del Reglamento (UE) 2019/6	<p>El medicamento veterinario estará incluido en el ámbito definido del procedimiento.</p> <p>Este cambio solo será aplicable cuando no se requieran datos nuevos o adicionales para una evaluación.</p> <p>El resumen de las características del medicamento, el etiquetado y el prospecto propuestos serán idénticos, en cuanto a las partes afectadas se refiere, a los adjuntos a la Decisión de la Comisión relativa al procedimiento de remisión para el medicamento de referencia.</p>	
3	Cambios del resumen de las características del medicamento, etiquetado o prospecto de un medicamento genérico o híbrido a raíz de la evaluación del mismo cambio para el medicamento de referencia	<p>Este cambio solo será aplicable cuando no se requieran datos nuevos o adicionales para una evaluación.</p> <p>Los cambios propuestos del resumen de las características del medicamento, el etiquetado y el prospecto serán idénticos a los cambios aprobados para el medicamento de referencia.</p> <p>El medicamento de referencia deberá estar aprobado en el Estado miembro en cuestión.</p>	
4	Cambios del resumen de las características del medicamento, el etiquetado o el prospecto con el objetivo de aplicar el resultado de un procedimiento o recomendación procedente de la autoridad competente o de la Agencia en relación con las medidas de gestión de riesgos en farmacovigilancia relativas a medicamentos veterinarios	<p>Este cambio solo será aplicable cuando no se requieran datos nuevos o adicionales para una evaluación.</p> <p>Los cambios propuestos del resumen de las características del medicamento, el etiquetado y el prospecto serán idénticos a la redacción acordada por la autoridad competente o la Agencia.</p>	
5	Cambio de la ubicación del archivo maestro del sistema de farmacovigilancia		
6	Introducción de un resumen del archivo maestro del sistema de farmacovigilancia o cambios en dicho resumen que no estén ya cubiertos en otra parte del presente anexo		Resumen del archivo maestro del sistema de farmacovigilancia, de conformidad con el artículo 8, apartado 1, letra c), del Reglamento (UE) 2019/6.

7	Introducción de las obligaciones y condiciones de una autorización de comercialización, incluido el plan de gestión de riesgos, o cambios en dichas obligaciones	La redacción se limitará a la acordada por la autoridad competente o la Agencia.	
8	Aplicación de los cambios del resumen de las características del medicamento que no estén ya cubiertos en otra parte del presente anexo	Este cambio solo será aplicable cuando no se requieran datos nuevos o adicionales para una evaluación. Los cambios no afectarán a la calidad, seguridad o eficacia del medicamento. Se tratará de cambios menores y serán coherentes con la información actualmente incluida en el resumen de las características del medicamento.	
9	Cambios de redacción del resumen de las características del medicamento, del prospecto o del etiquetado si no es posible la inclusión en un próximo procedimiento	Los cambios no afectarán a la calidad, seguridad o eficacia del medicamento.	
10	Cambios del etiquetado o del prospecto que no guarden relación con el resumen de las características del medicamento:		
a)	— información administrativa relativa al representante del titular		
b)	— otros cambios	Se tratará de cambios menores y serán coherentes con la información incluida en el resumen de las características del medicamento. El cambio no incluirá la introducción de nuevas plantas de liberación de lotes. Los cambios no serán de carácter publicitario y no tendrán un impacto negativo en la legibilidad de la información del medicamento.	
c)	— inclusión de adhesivos de trazabilidad en la caja del medicamento	La adición no tendrá un impacto negativo en la legibilidad de la información del medicamento.	
D	Cambios en la parte del expediente relativa al archivo de referencia de antígenos vacunales		
1	Cambio del nombre, dirección o datos de contacto del titular del certificado del archivo de referencia de antígenos vacunales para productos biológicos	El titular de la autorización de comercialización seguirá siendo la misma persona jurídica.	Modificación de las secciones pertinentes del expediente, según proceda.

2	Inclusión de un archivo de referencia de antígenos vacunales ya certificado en el expediente de autorización de comercialización de un medicamento veterinario (procedimiento de la segunda etapa del archivo de referencia de antígenos vacunales)	Los cambios no afectarán a las propiedades del producto terminado.	Modificación de las secciones pertinentes del expediente.
---	---	--	---

⁽¹⁾ Según los términos estándar de la EDQM, sistema de nombres y términos publicados por la EDQM para las solicitudes de autorización de comercialización.

⁽²⁾ En aquellos casos en que una forma farmacéutica o concentración haya recibido una autorización individual de comercialización por separado de la autorización de comercialización para otras formas farmacéuticas o concentraciones del mismo producto, la supresión de la primera no constituirá una modificación, sino que supondrá la retirada de la autorización de comercialización.

⁽³⁾ En aquellos casos en que un tamaño de envase haya recibido una autorización individual de comercialización por separado de la autorización de comercialización para otros tamaños de envase del mismo producto, el cambio del primero no constituirá una modificación de conformidad con el artículo 61 del Reglamento (UE) 2019/6, sino una modificación de conformidad con el artículo 62 de dicho Reglamento.

⁽⁴⁾ No es necesario notificar a las autoridades competentes la actualización de la monografía de la Farmacopea Europea o de la farmacopea nacional de un Estado miembro si se hace referencia a la «edición vigente» en el expediente de un medicamento autorizado. Cabe recordar a los solicitantes que deberán aplicar la monografía actualizada en un plazo de seis meses. Si la aplicación no se produce en un plazo de seis meses a partir de la fecha de publicación, se aplicará la presente modificación.