Asunción, de febrero 2025.

**VISTO:**

Que los medicamentos biológicos son un componente cada vez más importante de la atención sanitaria mundial, la necesidad de brindar orientación sobre la regulación de cambios en medicamentos biológicos ya autorizados para garantizar su calidad, seguridad y eficacia continuas, así como la continuidad en el suministro y el acceso y reconociendo que los cambios son esenciales para la mejora continua del proceso de fabricación y para mantener los controles más modernos de los medicamentos biológicos y, a menudo, deben implementarse después de que el producto haya sido aprobado, es decir, cuando se haya obtenido el registro sanitario, a raíz de ello, mediante Memorando N° , de fecha de 2024, el Departamento de Registro de Medicamentos Biológicos y Radiofármacos solicita la reglamentación de estos cambios mediante una resolución por la cual se establezcan los requisitos para las modificaciones post registro en medicamentos biológicos.

**CONSIDERANDO:**

Que la Constitución de la República del Paraguay en su Capítulo VI “*De la Salud*”, Artículo 72. “Del control de calidad” dispone que: “*El Estado velará por el control de la calidad de los productos alimenticios, químicos, farmacéuticos y biológicos, en las etapas de producción, importación y comercialización. Asimismo, facilitará el acceso de sectores de escasos recursos a los medicamentos considerados esenciales*” y en su Capítulo VIII - Sección II establece disposiciones vinculantes respecto a la Función Pública.

Que la Ley Nº 6788/2021, dispone la autonomía de la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria y en su Artículo 3º establece: “*La Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria (DINAVISA), será considerada como la autoridad responsable en cuanto a las disposiciones relativas al ámbito de su competencia, a través de la ejecución de las políticas públicas diseñadas por el Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, en su carácter de rector en la materia, el desarrollo de estrategias adecuadas, la regulación, control y fiscalización de los productos para la salud como medicamentos de uso humano, drogas, productos químicos, reactivos, dispositivos médicos y todo otro producto de uso y aplicación en medicina humana, así como los productos considerados como cosméticos, perfumes, domisanitarios y afines, y aquellos productos cuya regulación y control le sean asignados por Ley, así como el aseguramiento de su calidad, seguridad y eficacia, pudiendo sancionar las infracciones que se detecten*”, y en su Artículo 5º al disponer que la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria (DINAVISA), tiene por finalidad velar por la protección de la salud humana, prevé las funciones que deberá cumplir, entre las más importantes determina que como Autoridad Regulatoria recaen bajo su competencia la regulación, control y fiscalización de los productos para la salud como medicamentos de uso humano, drogas, productos químicos, reactivos, dispositivos médicos y todo otro producto de uso y aplicación en medicina humana, así como los considerados productos de higiene de uso personal, cosméticos, perfumes y domisanitarios, asegurando su calidad, seguridad y eficacia en todo el territorio nacional; así como la fiscalización y regulación de las actividades de fabricación, elaboración, fraccionamiento, control de calidad, distribución, prescripción, dispensación, comercialización, representación, importación, exportación, almacenamiento, uso racional, fijación de precios, información y publicidad de los citados productos, sin perjuicio de otras competencias que le atribuyen otras disposiciones legales como Autoridad Regulatoria Nacional, asimismo en su inciso ñ) dispone la función de “*Establecer las reglamentaciones técnicas para la ejecución de cualquier actividad de su competencia en todo el territorio nacional, de acuerdo a las legislaciones pertinentes, siendo las mismas de acatamiento obligatorio por parte de toda persona física, jurídica u organismos públicos o privados sin excepción”.*

Que la Ley 6788/2021, en su Artículo 7° establece que a dirección, administración y representación legal de la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria (DINAVISA), estará a cargo de un Director Nacional, el cual será su máxima autoridad y en tal carácter será el responsable directo de la gestión técnica, financiera y administrativa de la entidad.

Que Ley N° 1119/1997 “De productos para la salud y otros”, establece disposiciones regulatorias de los productos para la salud.

Que, la Ley N°1119/97 en su Artículo 24 faculta a la Autoridad Sanitaria a regular el registro de los Medicamentos Especiales al establecer: “*Medicamentos Especiales. 1. La Autoridad Sanitaria Nacional reglamentara los requisitos para la autorización de los medicamentos considerados especiales por sus características particulares de origen, toxicidad o efectos secundarios. 2. A los efectos de la presente Ley, se consideran medicamentos especiales:… las vacunas y demás medicamentos biológicos , los medicamentos derivados de la sangre, del plasma y de los demás fluidos, glándulas y tejidos humanos, los productos elaborados por biotecnología o ingeniería genética y otros productos que determina la autoridad sanitaria.*

Que por Resolución DINAVISA N°98 del 07 de mayo de 2024, se aprueba la estructura orgánica y funcional de la DINAVISA.

Que la Dirección General de Asuntos Legales se ha expedido favorablemente a la firma de la presente resolución según Dictamen DINAVISA DGAL N°.

**POR TANTO**; en ejercicio de sus atribuciones legales,

**EL DIRECTOR NACIONAL INTERINO DE LA DIRECCION NACIONAL DE VIGILANCIA SANITARIA**

**R E S U E L V E:**

**Artículo 1°-** Aprobar las directrices para las modificaciones post registro de medicamentos biológicos, basada en la guía de la Organización Mundial de la Salud 2017: Directrices sobre procedimientos y requisitos de datos para cambios en medicamentos biológicos registrados, conforme al Anexo que forma parte de la presente Resolución.

**Artículo 2°-** Recomendar a la Dirección General de Evaluación y Registros Sanitarios, la implementación de la presente Resolución.

**Artículo 3°-** Disponer que los titulares de los registros sanitarios deben reconocer que cualquier modificación en un medicamento biológico puede afectar potencialmente la calidad, seguridad y/o eficacia del producto. Asimismo, cualquier cambio en la información asociada con el producto puede incidir en su uso seguro y eficaz.

**Artículo 4°-** Las presentes directrices son aplicables a todos los productos proteicos biológicamente activos utilizados en el tratamiento de enfermedades humanas, tales como los productos fraccionados de plasma y aquellos modificados intencionalmente mediante técnicas como la fusión de proteínas, PEGilación, conjugación con fármacos citotóxicos o modificación de secuencias de ADN recombinante (ADNr).

Estas directrices no incluyen las vacunas profilácticas contra enfermedades infecciosas ni los productos de terapia génica y celular. Sin embargo, los principios establecidos en este documento pueden ser de aplicación a las heparinas de bajo peso molecular.

**Artículo 5°-** Establecer que la presente Resolución entrara en vigencia a partir de la fecha de su firma.

**Artículo 6°-** Comunicar a quienes corresponda y cumplido, archivar.

**ANEXO**

**DIRECTRICES SOBRE PROCEDIMIENTOS Y REQUISTOS DE DATOS PARA CAMBIOS EN MEDICAMENTOS BIOTERAPEUTICOS REGISTRADOS**

**I - Definiciones:**

**Criterios de aceptación:** Criterios, expresados mediante límites numéricos, intervalos u otras medidas adecuadas, que deben cumplirse para liberar la sustancia o el producto farmacéutico o los materiales en las distintas fases de su fabricación.

**Modificación:** Se refiere a un cambio que incluye, pero no se limita a, la composición del producto, el proceso de fabricación, los controles de calidad, los métodos analíticos, el equipo, las instalaciones o la información de etiquetado del producto realizado a una autorización o licencia de comercialización aprobada por el titular de la autorización de comercialización.

**Ejercicio de comparabilidad:** Las actividades -incluidos el diseño del estudio, la realización de los estudios y la evaluación de los datos- destinadas a investigar si un producto anterior al cambio y un producto posterior al cambio son muy similares.

**Protocolo de comparabilidad:** Plan bien definido para la aplicación futura de cambios en la calidad (por ejemplo, cambios relacionados con la fabricación, cambio de método analítico, traslado de centro). También se denomina "protocolo de gestión de cambios posterior a la aprobación" en otros documentos. Un protocolo de comparabilidad establece las pruebas que deben realizarse y los límites aceptables que deben alcanzarse para demostrar la comparabilidad del producto antes del cambio y después del cambio tras uno o varios cambios de calidad específicos.

**Sistema de cierre del envase:** se refiere a los siguientes componentes:

* Un sistema de cierre de envase primario es un componente del envase que está o puede entrar en contacto directo con la forma de dosificación del medicamento (por ejemplo, vial, jeringa precargada) o componentes que contribuyen a la integridad del envase/cierre del material del envase primario para un producto estéril.
* Un sistema de cierre de envase secundario es un componente del envase que no está, ni estará, en contacto directo con la forma farmacéutica (por ejemplo, cartón, bandeja).
* Un sistema de cierre de envase secundario funcional es un material de envasado que no está en contacto directo con el producto y que proporciona protección adicional o sirve para entregar el producto.

**Atributo crítico de calidad:** Propiedad o característica física, química, biológica o microbiológica que se selecciona por su capacidad de indicar la calidad constante del producto dentro de un límite, rango o distribución adecuados para garantizar la calidad deseada del producto.

**Espacio de diseño:** La combinación multidimensional y la interacción de variables de entrada (por ejemplo, atributos del material) y parámetros del proceso que se ha demostrado que proporcionan garantía de calidad.

**Forma farmacéutica:** En estas directrices, "forma farmacéutica" se refiere a la forma física en la que un producto farmacéutico es presentado por el fabricante (forma de presentación) y la forma en la que se administra (forma de administración). También se denomina "forma farmacéutica" en otros documentos.

**Granel formulado:** Producto intermedio en el proceso de fabricación de un medicamento, que consiste en la formulación final de la sustancia farmacológica y los excipientes en la concentración que se envasará en los recipientes primarios.

**Control durante el proceso:** Comprobaciones realizadas durante la fabricación para supervisar o ajustar el proceso con el fin de garantizar que el producto intermedio o final se ajusta a sus especificaciones. El control del entorno o los equipos de producción también puede considerarse parte del control durante el proceso.

**Intermedio:** Material producido durante las etapas de fabricación de un medicamento biológico que se somete a un procesamiento posterior antes de convertirse en el medicamento.

**Fabricante:** Toda persona física o jurídica que se dedique a la fabricación de un producto sujeto a autorización o licencia de comercialización.

**Autorización de comercialización:** Autorización formal para comercializar un medicamento. Una vez que DINAVISA aprueba la solicitud de autorización de comercialización de un nuevo medicamento, este puede comercializarse y los médicos pueden recetarlo.

**Titular de una autorización de comercialización:** Cualquier persona física o jurídica que haya recibido una autorización o licencia de comercialización para fabricar y/o distribuir un medicamento. También se refiere a una persona física o jurídica autorizada a solicitar una modificación de la autorización o licencia de comercialización.

**Banco celular maestro (MCB):** Alícuota de un único pool de células que generalmente ha sido preparado a partir del clon celular seleccionado en condiciones definidas, dispensado en múltiples contenedores y almacenado en condiciones definidas.

**Sitio de envasado primario**: Sitio involucrado en la actividad de colocar un medicamento en su envase primario que está o puede estar en contacto directo con la forma farmacéutica.

**Validación del proceso:** Evidencia documentada que proporciona un alto grado de seguridad de que un proceso específico dará lugar de forma consistente a un producto que cumple con sus especificaciones y características de calidad predeterminadas.

**Información del etiquetado del producto:** Se refiere al material impreso que acompaña a un medicamento de prescripción y a todos los elementos de etiquetado, a saber:

* Información de prescripción (una circular de instrucciones que proporciona información del producto sobre la indicación, la dosis y la administración, la seguridad y la eficacia, las contraindicaciones, las advertencias y una descripción del producto para los profesionales sanitarios) también denominado "resumen de las características del producto" o "prospecto" en varios países);
* etiquetado del paciente o información al consumidor;
* etiqueta interior o etiqueta del envase; y
* etiqueta exterior o cartón.

**Atributo de calidad:** Propiedad o característica física, química, biológica o microbiológica. **Cambio de calidad:** En el contexto de este documento, el cambio de calidad se refiere a un cambio en el proceso de fabricación, la composición del producto, las pruebas de control de calidad, el equipo o las instalaciones.

**Materias primas:** Término general utilizado para designar los componentes de los medios de cultivo, reactivos o disolventes destinados a utilizarse en la producción de material de partida, sustancia farmacológica, productos intermedios o productos farmacológicos.

**Pruebas de liberación en tiempo real:** Pruebas que proporcionan la capacidad de evaluar y garantizar la calidad del producto en proceso y/o final basándose en los datos del proceso, que suelen incluir una combinación válida de atributos de material medidos y controles del proceso

**Estándares/materiales de referencia:** Materiales bien caracterizados que se utilizan como referencia para evaluar lotes de productos biológicos. Estos materiales siguen siendo fundamentales para garantizar la calidad de los productos biológicos, así como la coherencia de la producción, y son esenciales para el establecimiento de una dosificación clínica adecuada.

**Cambio de seguridad y eficacia:** En el contexto de este documento, los cambios de seguridad y eficacia se refieren a cambios que tienen un impacto en el uso clínico del medicamento biológico en relación con la seguridad, la eficacia, la dosis y la administración, y que requieren datos de estudios clínicos o posteriores a la comercialización, y en algunos casos estudios no clínicos clínicamente relevantes, para apoyar el cambio.

**Instalación de envasado secundario:** Lugar que participa en actividades de envasado utilizando un componente de envasado que no está, ni estará, en contacto directo con la forma farmacéutica (por ejemplo, colocar el envase primario en el envase exterior, pegar etiquetas).

**Vida útil:** Periodo de tiempo durante el cual se espera que una sustancia o producto farmacéutico, si se almacena en las condiciones definidas en la etiqueta del envase, cumpla con

la especificación, según lo determinado por estudios de estabilidad en varios lotes del producto. La fecha de caducidad se asigna a cada lote sumando el período de vida útil a la fecha de fabricación.

**Material original/material de partida:** Material procedente de una fuente biológica que marca el inicio del proceso de fabricación de un medicamento descrito en una autorización de comercialización o en una solicitud de licencia y del que se deriva el principio activo, ya sea directamente (por ejemplo, derivados plasmáticos, líquido ascítico, pulmón bovino, etc.) o indirectamente (por ejemplo, sustratos celulares, células de producción huésped/vector, óvulos, cepas víricas, etc.).

**Especificación:** Lista de pruebas, referencias a procedimientos analíticos y criterios de aceptación apropiados que son límites numéricos, rangos u otros criterios para las pruebas descritas. Las especificaciones son normas de calidad críticas propuestas y justificadas por él y aprobadas por las autoridades reguladoras.

**Expediente de solicitud de modificación:** Solicitudescrita presentada a la DINAVISA para que apruebe un cambio en la solicitud original de autorización de comercialización o cualquier otra notificación para añadir (complementar) la información del expediente original de autorización de comercialización. Una solicitud de cambio con autorización previa es una solicitud que requiere la aprobación de la DINAVISA antes de la aplicación del cambio.

**Validación:** La demostración, con pruebas documentales, de que cualquier procedimiento, proceso, equipo, material, actividad o sistema producirá sistemáticamente un resultado que cumpla unos criterios de aceptación predeterminados.

**Banco de células de trabajo (WCB):** El banco celular de trabajo se prepara a partir de alícuotas de una suspensión homogénea de células obtenidas del cultivo del banco celular maestro en condiciones de cultivo definidas.

**II - Consideraciones generales**

Los cambios en los medicamentos biológicos aprobados se clasifican en función de un análisis de riesgos que tiene en cuenta la complejidad del proceso de producción y del producto, la población de pacientes y los cambios propuestos. Cuando un cambio afecta a la fabricación o a la estrategia de control, la evaluación debe incluir la valoración del impacto del cambio en la calidad (es decir, identidad, fuerza, pureza, potencia), ya que puede estar relacionado con la seguridad y/o la eficacia del producto. Cuando un cambio afecte al uso clínico de un producto o a la información de su etiquetado, esta evaluación deberá incluir la valoración del efecto del cambio sobre la seguridad y eficacia del producto.

Antes de implementar un cambio con un impacto potencial en la calidad, el titular de la autorización de comercialización debe demostrar mediante estudios apropiados (pruebas analíticas, ensayos funcionales y, si es necesario, estudios clínicos y/o no clínicos) que los productos anteriores y posteriores al cambio son comparables en términos de calidad, seguridad y eficacia.

Para cada cambio, la solicitud debe contener información elaborada por el titular de la autorización de comercialización que permita a la autoridad reguladora evaluar los efectos del cambio.

Para los cambios de fabricación no descritos específicamente en estas directrices, el titular de la autorización de comercialización deberá ponerse en contacto con la DIANVISA para determinar el impacto potencial del cambio en la calidad, seguridad y eficacia con el fin de discutir la categoría de notificación apropiada.

Si los resultados de las pruebas son comparables: es decir, debe demostrarse que la sustancia farmacológica, el producto intermedio o el producto farmacéutico fabricados después del cambio son comparables y/o cumplen los criterios de aceptación predefinidos de la sustancia farmacológica o el producto farmacéutico fabricados antes del cambio. En caso de que se identifiquen diferencias menores en la calidad, estas diferencias podrán considerarse aceptables siempre que se demuestre que no tienen un impacto adverso en la calidad, seguridad y eficacia del producto. En algunos casos, pueden ser necesarios datos de apoyo adicionales.

Los titulares de autorizaciones de comercialización y los fabricantes de sustancias o productos farmacéuticos deben cumplir los requisitos pertinentes de validación y mantenimiento de registros en materia de buenas prácticas de fabricación y asegurarse de que los registros pertinentes estén fácilmente disponibles para su examen por el personal autorizado de la DINAVISA durante las inspecciones. Por ejemplo, los cambios en los equipos utilizados en el proceso de fabricación suelen requerir cualificaciones de instalación (IQ), cualificaciones operativas (OQ) y cualificaciones de rendimiento (PQ). No es incluir esta información en un expediente de solicitud de modificación para los cambios de equipo, pero forma parte de los requisitos de las BPF y debe estar disponible durante las inspecciones. Las inspecciones (in situ o en papel) pueden realizarse de forma rutinaria o pueden ser necesarias durante la revisión de la presentación de un expediente de solicitud de modificación para un cambio importante en la fabricación, como el traslado a una nueva instalación.

Algunos cambios importantes, como las modificaciones de la molécula (por ejemplo, el cambio de la secuencia de aminoácidos o la conjugación con elementos PEG, etc.) darán lugar a una nueva entidad molecular y no se consideran cambios posteriores a la aprobación. Para estos cambios, será necesaria la presentación de una solicitud de licencia de producto para una nueva autorización de comercialización. Un cambio en la cantidad de sustancia farmacológica por dosis de medicamento biológico requiere una solicitud de licencia de producto para una nueva autorización de comercialización.

Si un cambio ha sido aprobado por una agencia reguladora competente, la DINAVISA podrá optar por reconocer esta decisión de aprobación o podrá tomar una decisión independiente basada en su propia evaluación. La documentación de aprobación extranjera puede acompañar a la información requerida y puede utilizarse como justificante del cambio posterior a la aprobación. La responsabilidad de la decisión reglamentaria final sobre la aprobación del cambio sigue recayendo en la DINAVISA

Los cambios en la seguridad y eficacia clínicas, como la adición de una nueva indicación o un nuevo grupo de edad para el uso de un medicamento biológico requieren considerables datos de apoyo, incluidos estudios clínicos;

No obstante, pueden presentarse en el mismo suplemento varios cambios relacionados o respaldados por la misma información.

En el **Apéndice 1** se establecen plazos de revisión para cambios en las distintas categorías. En el **Apéndice 2** (para el principio activo y los productos intermedios) y en el **Apéndice 3** (para el producto final) figura una lista exhaustiva de los cambios de calidad y el tipo de información que debe incluirse en un expediente de solicitud de modificación. En el **Apéndice 4** se establecen cambios que afectan al uso clínico de un producto y a la información de etiquetado del producto (seguridad, eficacia, dosificación, administración, componentes del producto).

**III- Consideraciones particulares**

## Ejercicio de comparabilidad

La necesidad y el alcance de un ejercicio de comparabilidad dependen del impacto potencial del cambio o cambios en la calidad, seguridad y eficacia del producto. Los ejercicios de comparabilidad pueden ir desde las pruebas analíticas por sí solas (por ejemplo, cuando los cambios en el proceso no repercuten en ningún atributo de calidad) hasta un ejercicio exhaustivo que requiera estudios puente no clínicos y clínicos. Por ejemplo, un cambio en las condiciones de cultivo o en el proceso de purificación puede provocar la alteración del perfil de glicosilación del producto, incluida la glicosilación dirigida al sitio. La alteración de los perfiles de glicosilación puede causar un cambio en el perfil farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD) del producto. Si la garantía de comparabilidad puede demostrarse únicamente mediante estudios analíticos, no es necesario realizar estudios no clínicos o clínicos con el producto posterior al cambio. Sin embargo, cuando no se haya establecido la relación entre atributos de calidad específicos y la seguridad y eficacia, y/o se observen diferencias entre algunos atributos de calidad críticos del producto anterior y posterior al cambio, puede ser necesario incluir una combinación de estudios de calidad, no clínicos y/o clínicos en el ejercicio de comparabilidad.

### Estudios puente

Los estudios puente no clínicos y los ensayos puente clínicos son estudios en los que un parámetro de interés (como un proceso de fabricación o una formulación) se compara directamente con una versión modificada de ese parámetro con respecto al efecto del cambio en el rendimiento clínico del producto. Si las propiedades fisicoquímicas, la actividad biológica, la pureza y el nivel de impurezas del producto antes y después del cambio son comparables, se puede inferir la seguridad y la eficacia del medicamento biológico. Sin embargo, pueden ser necesarios estudios puente no clínicos y/o clínicos cuando los datos analíticos por sí solos no permitan o sean insuficientes para establecer la comparabilidad. La comparación de las respuestas de eficacia y los resultados de seguridad (por ejemplo, PK/PD, tasas de acontecimientos adversos comunes y graves) suele ser el objetivo principal. Por razones éticas, es deseable aplicar los principios de las 3R (reducción, sustitución, refinamiento) al uso de animales cuando sea científicamente apropiado. Los siguientes son ejemplos de cambios que probablemente requieran estudios puente no clínicos y/o clínicos: (a) generación de un nuevo MCB derivado de una línea celular huésped diferente; (b) una nueva forma de dosificación; (c) una nueva formulación (por ejemplo, un nuevo excipiente); (d) una nueva presentación (por ejemplo, adición de plumas precargadas a viales); (e) una nueva vía de administración y (f) un nuevo esquema de dosificación. Los enfoques alternativos a un estudio puente deben justificarse y discutirse con la DINAVISA.

## Medicamentos biológicos similares/biosimilares

Tras su aprobación, un medicamento biosimilar se considera independiente del producto de referencia y tiene su propio ciclo de vida. El fabricante no está obligado a restablecer la similitud con el producto de referencia cuando se realizan ejercicios de comparabilidad.

Un cambio importante en el uso clínico de un medicamento biosimilar que se base en la similitud previamente demostrada en la aprobación original del medicamento de referencia será considerado caso por caso. Por ejemplo, una nueva indicación dada al producto de referencia después de la aprobación de un medicamento biosimilar, no debería darse automáticamente al biosimilar. Sin embargo, cuando se añade nueva información de seguridad en el producto de referencia después de la aprobación original del medicamento biosimilar, los cambios en la información de etiquetado del medicamento biosimilar deben seguir los cambios realizados en el producto de referencia, a menos que pueda demostrarse que la nueva información sobre el producto de referencia no es relevante para el biosimilar.

**IV - Categorías de notificación de cambios en la calidad**

Sobre la base del efecto potencial del cambio de calidad (por ejemplo, cambio de fabricación) en los atributos de calidad (es decir, identidad, fuerza, pureza, potencia) del medicamento biológico y en su impacto potencial en la seguridad o eficacia del producto, un cambio debe clasificarse como:

* + un cambio de calidad mayor;
  + un cambio de calidad moderado;
  + un cambio de calidad menor; o
  + un cambio de calidad sin impacto.

La aplicación de cambios en las categorías mayor o moderada debe comunicarse a la DINAVISA para complementar la información de la autorización de comercialización original. Los cambios de calidad mayores y moderados deben ser revisados y aprobados por la DINAVISA antes de la implementación del cambio (es decir, antes de la distribución del producto posterior al cambio).

Los cambios de calidad que se espera que tengan un potencial de impacto mínimo, o que no tengan impacto en la calidad, seguridad o eficacia del medicamento biológico, no requieren la presentación de un expediente de solicitud de modificación previa. Los cambios incluidos en estas categorías pueden ser implementados por el titular de la autorización de comercialización sin revisión previa y aprobación de la DINAVISA. Sin embargo, los cambios de calidad con un potencial mínimo de tener un impacto deben ser notificados dentro de los plazos establecidos tras su implementación.

Para cada medicamento aprobado, el titular de la autorización de comercialización o el fabricante deben mantener una lista cronológica exhaustiva de todos los cambios de calidad, incluidos los cambios de calidad menores. Adicionalmente, esta lista debe incluir una descripción de los cambios de calidad, incluyendo el (los) sitio(s) o área(s) de fabricación involucrada(s), la fecha en que se realizó cada cambio y las referencias a las validaciones y procedimientos operativos estándar pertinentes. Todos los datos que respalden los cambios menores de calidad, enumerados en los apéndices 2 y 3, deberán estar disponibles a petición de la DINAVISA o durante las inspecciones.

## Cambios importantes en la calidad

Los cambios de calidad importantes son cambios en la composición del producto, el proceso de fabricación, los controles de calidad, las instalaciones o el equipo que tienen un potencial significativo de tener un impacto en la calidad, seguridad o eficacia del medicamento biológico. El titular de la autorización de comercialización debe presentar un expediente de solicitud de modificación y recibir una notificación de aprobación de la DINAVISA antes de aplicar el cambio.

## Cambios de calidad moderados

Los cambios de calidad moderados son cambios en la composición del producto, el proceso de fabricación, los controles de calidad, las instalaciones o el equipo que tienen un potencial moderado de tener un impacto en la calidad, seguridad o eficacia del medicamento biológico. El titular de la autorización de comercialización debe presentar un expediente de solicitud de modificación y recibir una notificación de aprobación de la DINAVISA antes de implementar el cambio. Los requisitos para el contenido del expediente de solicitud de modificación de los cambios de calidad moderados son los mismos que para los cambios de calidad mayores, sin embargo, la cantidad de datos de apoyo requeridos será generalmente menor.

## Cambios de calidad menores

Los cambios menores de calidad son cambios en la composición del producto, el proceso de fabricación, los controles de calidad, las instalaciones o el equipo que tienen un potencial mínimo de tener un impacto en la calidad, seguridad o eficacia del medicamento biológico. Los cambios incluidos en esta categoría pueden ser implementados por el titular de la autorización de comercialización sin revisión previa de la DINAVISA, pero la DINAVISA debe ser notificada de los cambios dentro de un plazo especificado (Apéndice 1). La justificación y la documentación de apoyo para los cambios menores de calidad no son necesarios con la notificación, pero el titular de la autorización de comercialización debe ponerlos a disposición de la autoridad reguladora cuando ésta lo solicite.

Cuando un cambio de calidad menor afecte a las especificaciones de liberación de lotes (por ejemplo, la reducción de una especificación o el cumplimiento de cambios en la farmacopea) y afecte a las pruebas de control de calidad resumidas en el protocolo de liberación de lotes, el titular de la autorización de comercialización deberá informar a la institución responsable de la revisión de la liberación de lotes.

Los cambios de calidad menores relacionados con un cambio importante o moderado deben describirse en el suplemento del cambio de calidad importante o moderado.

## Cambios de calidad sin impacto

El titular de la autorización de comercialización podrá aplicar los cambios de calidad que no repercutan en la calidad, seguridad y eficacia del producto sin revisión previa de la autoridad reguladora. Estos cambios deben conservarse como parte de los registros de buenas prácticas de fabricación del fabricante o de los registros del producto del titular de la autorización de comercialización, según proceda. Estos cambios deben cumplir con los requisitos aplicables de BPF y deben estar disponibles para su revisión durante las inspecciones de BPF. Ejemplos de tales cambios incluyen, pero no se limitan a:

* los cambios no críticos de la solicitud autorizada, incluidas las correcciones de errores ortográficos y los cambios editoriales realizados en documentos (como resúmenes y/o informes de validación, procedimientos analíticos, procedimientos normalizados de trabajo o resúmenes de documentación de producción para mayor claridad) que no repercutan en la calidad, seguridad y eficacia del producto;
* sustitución de un equipo por otro idéntico;
* cambio en las especificaciones de una materia prima, un excipiente o un componente del cierre de un envase para cumplir con una norma/monografía farmacopeica actualizada;
* transferencia de las actividades de pruebas de control de calidad a una instalación diferente dentro de un centro aprobado por las buenas prácticas de fabricación;
* con excepción de un ensayo de potencia o un bioensayo, la transferencia de las actividades de control de calidad de un ensayo de farmacopea a una instalación diferente dentro de la misma empresa;
* cambio en los controles durante el proceso realizados en fases de fabricación no críticas;
* adición de un nuevo almacén con complimiento de buenas prácticas de fabricación para materias primas, bancos de células maestras y de trabajo y sustancias medicamentosas;
* instalación de equipos o salas no relacionados con el proceso para mejorar las instalaciones, frigoríficos o congeladores de almacenamiento;
* adición de punto(s) temporal(es) en el protocolo de estabilidad posterior a la homologación;

supresión de punto(s) temporal(es) del protocolo de estabilidad posterior a la homologación más allá del periodo de validez aprobado.

**V - Categorías de notificación para seguridad, eficacia y/o cambios en la información del etiquetado del producto**

Tras evaluar el efecto de un cambio relacionado con el uso clínico de un producto o con la información del etiquetado del producto sobre el uso seguro y eficaz de un medicamento biológico, los titulares de la autorización de comercialización deben clasificar este cambio en una de las siguientes categorías de notificación:

* + cambio de seguridad y eficacia;
  + cambio de información en el etiquetado del producto;
  + cambio administrativo de la información del etiquetado del producto (en los casos en que sea necesaria una aprobación previa antes de su aplicación).

La información de etiquetado del producto incluye la información de prescripción (o prospecto) para proveedores de atención sanitaria o pacientes, la etiqueta exterior (el cartón) y la etiqueta interior (del envase). Después de la aprobación, el titular de la autorización de comercialización debe revisar sin demora todos los artículos promocionales y publicitarios relacionados con el medicamento biológico para que sean coherentes con la aplicación del cambio de información de etiquetado del producto.

## Cambios en la seguridad y la eficacia

Los cambios de seguridad y eficacia son cambios que tienen un impacto en el uso clínico del medicamento biológico en relación con la seguridad, eficacia, dosis y administración y que requieren datos de estudios clínicos y, en algunos casos, de estudios no clínicos clínicamente relevantes para apoyar el cambio. Los cambios de seguridad y eficacia requieren la presentación y aprobación de un expediente de solicitud de modificación antes de la aplicación del cambio.

En general, los cambios de seguridad y eficacia afectan a la información de etiquetado del producto y tienen el potencial de aumentar o disminuir los niveles de exposición del medicamento biológico, ya sea ampliando la población expuesta o cambiando la dosis o dosificación. Estos cambios pueden estar relacionados con el uso clínico del medicamento biológico, como:

* + adición o ampliación de una declaración de seguridad o de eficacia, incluida la ampliación de la población expuesta;
  + cambio en la vía de administración;
  + modificación la dosis recomendada y/o de la pauta posológica;
  + coadministración con otros medicamentos; o
  + supresión o reducción de las medidas de gestión de riesgos existentes (por ejemplo, contraindicaciones, efectos adversos, advertencias o textos/afirmaciones de precaución, en la información de etiquetado del producto).

El tipo y el alcance de los datos de seguridad y eficacia no clínicos y/o clínicos requeridos se determinan caso por caso sobre la base de consideraciones de riesgo/beneficio relacionadas con el impacto de los cambios, los atributos del medicamento biológico y la enfermedad para el que está diseñado a prevenir. Otras consideraciones incluyen:

* + la naturaleza de la enfermedad tratada (es decir, morbilidad y mortalidad, enfermedad aguda o crónica, disponibilidad actual del tratamiento de la enfermedad y tamaño y naturaleza de la población de pacientes);
  + consideraciones de seguridad (por ejemplo, reacciones adversas a medicamentos observadas, acontecimientos adversos en poblaciones específicas de pacientes, gestión de reacciones adversas y cambio en las tasas de reacciones adversas);
  + la disponibilidad de modelos animales.

Además, algunos cambios como, el contenido de excipientes o componentes residuales, o el dispositivo de administración pueden requerir datos clínicos, así como la revisión de la información de etiquetado del producto. Deberá consultarse a la DINAVISA sobre los datos necesarios para respaldar tales cambios.

Para un cambio en esta categoría, el titular de la autorización de comercialización debe presentar un expediente de solicitud de modificación, que puede incluir lo siguiente:

* + una descripción detallada y la justificación del cambio propuesto;
  + un resumen de los métodos utilizados y los estudios realizados para evaluar el efecto del cambio sobre la seguridad o la eficacia del medicamento biológico;
  + información modificada sobre el etiquetado del producto;
  + estudios clínicos (protocolo, plan de análisis estadístico e informe del estudio clínico);
  + métodos de ensayo clínico (procedimientos normalizados de trabajo) y validaciones; y
  + el plan de farmacovigilancia.

## Cambios en la información del etiquetado de los productos

Los cambios en la información del etiquetado del producto son cambios en los elementos del etiquetado que tienen el potencial de mejorar la gestión del riesgo para la población para la que actualmente está aprobado el uso del medicamento biológico:

* + la identificación o caracterización de cualquier acontecimiento adverso que resulte en la adición o el refuerzo de medidas de gestión de riesgos para un acontecimiento adverso que se haya identificado como coherente con una asociación causal con el medicamento biológico en cuestión;
  + la identificación de subgrupos para los que el perfil beneficio-riesgo del medicamento biológico puede ser menos favorable; y
  + la adición o el refuerzo de las medidas de gestión de riesgos, incluidas las instrucciones sobre dosificación o cualquier otra condición de uso.

Los cambios en la información del etiquetado del producto requieren la presentación de un expediente de solicitud de modificación y una notificación de aprobación antes de la distribución del producto. Las solicitudes para los cambios de información del etiquetado del producto relacionados con el uso clínico suelen requerir datos de informes de farmacovigilancia (es decir, informes periódicos actualizados en materia de seguridad). Los cambios respaldados por grandes estudios clínicos o no clínicos no suelen considerarse cambios de la información de etiquetado del producto, sino cambios de seguridad y eficacia.

Para un cambio en esta categoría, el titular de la autorización de comercialización debe presentar a la DINAVIS un expediente de solicitud de modificación previa que puede incluir lo siguiente:

* + una descripción detallada y la justificación del cambio propuesto;
  + informes de farmacovigilancia y análisis estadístico de los resultados; y
  + información modificada sobre el etiquetado del producto.

## Cambios administrativos en la información del etiquetado de los productos

Los cambios administrativos en la información del etiquetado del producto son cambios que no se espera que afecten al uso seguro y eficaz del medicamento biológico. En algunos casos, estos cambios pueden requerir la notificación a la autoridad reguladora y la recepción de la aprobación antes de su aplicación, mientras que en otros casos puede no ser necesaria la notificación. Por ejemplo:

* Los cambios en la información del etiquetado del producto que requieren la aprobación de la DINAVISA antes de su aplicación son los cambios en la denominación común o el nombre comercial del medicamento biológico. Los cambios de esta categoría se consideran importantes por motivos de responsabilidad y supervisión.
* Los cambios en la información del etiquetado del producto que no requieren la aprobación de la DINAVISA antes de su aplicación son cambios administrativos como los relacionados con el etiquetado (por ejemplo, cambios menores en el formato sin ningún efecto negativo en la legibilidad). Estos cambios deben notificarse a la autoridad reguladora como parte de una solicitud de modificación posterior para cambios de seguridad y eficacia o cambios de información de etiquetado del producto cuando se incluya información de etiquetado del producto actualizada.

# VI - Procedimientos

Dado que los expedientes de solicitudes para un cambio de calidad importante o un cambio de eficacia y seguridad requieren una amplia documentación y datos, los plazos de revisión son más largos que para los cambios de calidad moderados o cambios de información en el etiquetado del producto. Además, la DINAVISA establecerá plazos diferentes para las revisiones de los cambios importantes de calidad que no requieren datos clínicos en comparación con los cambios de seguridad y eficacia que sí requieren datos clínicos. En el Apendice 1 se ofrecen ejemplos de categorías reglamentarias y plazos de revisión.

Los titulares de autorizaciones de comercialización deben consultar a la DINAVISA en caso de cambios importantes que requieran la inclusión de un certificado de buenas prácticas de fabricación y que puedan desencadenar una inspección previa a la presentación, o que puedan requerir datos clínicos y/o no clínicos para respaldar un cambio en la seguridad y eficacia o en la información de etiquetado del producto.

La carta de presentación o la documentación del Módulo 1 del Documento Técnico Común que acompañe a una solicitud de modificación para un cambio de calidad deberá especificar que el cambio se notifica en la categoría seleccionada etiquetando la presentación como cambio de calidad importante o cambio de calidad moderado.

La carta de presentación que acompaña a una solicitud de modificación para un cambio en la información sobre seguridad, eficacia o etiquetado del producto debe especificar que el cambio se notifica en la categoría seleccionada etiquetando la presentación como:

un cambio de seguridad y eficacia;

un cambio en la información del etiquetado del producto;

un cambio administrativo de la información del etiquetado del producto (en los casos en que sea necesaria una aprobación previa antes de su aplicación).

Los expedientes de solicitudes de modificaciones de cambios importantes en la calidad que contengan tanto datos sobre la calidad como información revisada sobre el etiquetado del producto, pero no datos clínicos y/o no clínicos, deberán etiquetarse como "Cambio importante en la calidad" y "Cambio en la información sobre el etiquetado del producto", y la carta de presentación deberá especificar que la presentación incluye tanto cambios en la calidad como elementos revisados de información sobre el etiquetado del producto.

Las solicitudes de cambios importantes de calidad que contengan datos de calidad, seguridad y eficacia (procedentes de estudios clínicos y/o estudios no clínicos clínicamente relevantes) e información revisada sobre el etiquetado del producto, deberán etiquetarse como "Cambio importante de calidad y cambio de seguridad y eficacia" y la carta de presentación deberá especificar que la presentación incluye cambios de calidad, resultados de estudios clínicos y/o no clínicos y elementos revisados de información sobre el etiquetado del producto.

Cada solicitud debe incluir una lista de todos los cambios incluidos en la presentación. La lista deberá describir cada cambio con suficiente detalle para permitir a la DINAVISA determinar rápidamente si se ha utilizado la categoría de notificación adecuada. Si la presentación se ha clasificado de forma inadecuada, se notificara al titular de la autorización de comercialización. Los cambios de calidad menores que estén relacionados o sean consecuencia de cambios de calidad moderados o mayores deberán describirse en el informe de aprobación de la solicitud.

La regulación de los cambios posteriores a la homologación forma parte de todo el marco normativo, que incluye la autorización de comercialización, la inspección de las buenas prácticas de fabricación y la vigilancia posterior a la comercialización.

1. **Procedimientos acelerados de revisión**

Sobre la base de consideraciones reglamentarias y regionales, los procedimientos de reconocimiento de las decisiones de otras agencias reguladoras sobre la aprobación de cambios podrían incluir las siguientes vías:

* La DINAVISA reconoce la decisión de otras autoridades reguladoras y no lleva a cabo una revisión de los datos de apoyo, pero se le notifica el cambio. La presentación consiste en una carta de presentación del titular de la autorización de comercialización en la que se informa a la DINAVISA sobre el cambio y se incluye como adjunto una copia de la carta de aprobación de la autoridad reguladora del país que concede la licencia en la que se indican los cambios pertinentes.
* La DINAVISA realiza una evaluación de la decisión de la autoridad reguladora del país que concede la licencia para determinar si procede reconocer la decisión de dicha autoridad. La presentación consiste en: la carta de presentación del titular de la autorización de comercialización informando a la DINAVISA sobre el cambio; una copia de la carta de aprobación expedida por la autoridad reguladora del país que concede la licencia; una copia de los informes de evaluación y la correspondencia pertinente de la agencia reguladora del país que concede la licencia (si los pone a disposición); una descripción detallada del cambio; y datos justificativos presentados en caso necesario si no se dispone de informes de evaluación.

La DINAVISA realiza una revisión y evaluación parciales de un paquete completo de datos justificativos, tal y como se presentaron originalmente en el país de autorización del producto.

Del mismo modo, el reconocimiento de las actividades de inspección llevadas a cabo por las autoridades que conceden la licencia del producto puede considerarse parte del proceso de revisión acelerado y puede incluirse en las vías reglamentarias enumeradas anteriormente.

Además, para los cambios previamente aprobados que aborden cuestiones urgentes de seguridad en la información del etiquetado del producto, deben existir procedimientos que permitan la aplicación acelerada de dichos cambios.

1. **Múltiples cambios**

En un mismo expediente de solicitud pueden presentarse múltiples cambios relacionados, que impliquen diversas combinaciones de cambios individuales. Por ejemplo, un cambio en el lugar de fabricación también puede implicar cambios en el equipo y en el proceso de fabricación. Para las presentaciones que incluyan múltiples cambios, el titular de la autorización de comercialización deberá especificar claramente qué datos respaldan cada cambio.

Se pueden presentar múltiples cambios de calidad mayores o moderados para el mismo producto en una única presentación, siempre que los cambios estén relacionados y/o estén respaldados por la misma información. Los cambios de calidad menores que se hayan aplicado anteriormente y que sean relacionados/consecuentes con un cambio de calidad moderado o importante deben describirse en la solicitud del cambio de calidad moderado o importante

Si los cambios propuestos están relacionados, el titular de la autorización de comercialización debe indicar la asociación entre ellos. El titular de la autorización de comercialización también debe especificar claramente qué datos de apoyo respaldan cada cambio. Dichos cambios podrían afectar tanto al principio activo como al medicamento.

Si las categorías de notificación recomendadas para los cambios individuales difieren, la presentación deberá ajustarse a la más restrictiva de las categorías recomendadas para los cambios individuales. En el caso de numerosos cambios de la misma categoría, la DINAVISA podrá reclasificar la presentación al nivel inmediatamente superior en función del impacto potencial de la totalidad de los cambios sobre la calidad, seguridad y eficacia del medicamento biológico. Esta reclasificación se comunicará al titular de la autorización de comercialización al inicio de la evaluación.

1. **Procedimientos para la aprobación previa de las solicitudes de cambios**

Los procedimientos de esta sección se aplican a todos los cambios que requieren aprobación antes de su aplicación: cambios de calidad importantes y moderados, cambios de seguridad y eficacia, cambios en la información del etiquetado del producto, cambios urgentes en la información del etiquetado del producto y cambios administrativos seleccionados en la información del etiquetado del producto.

Los siguientes puntos deberán incluirse, cuando proceda, en la presentación de la solicitud para cambios posteriores a la homologación:

* Una carta de presentación que incluya:
* el tipo de presentación (por ejemplo, cambio de calidad importante, cambio de calidad moderado, cambio de seguridad y eficacia),
* una lista de la(s) modificación(es) y una justificación de la(s) modificación(es) con suficiente detalle para permitir el procesamiento y la asignación de revisores por parte de la DINAVISA,
* una indicación del tipo general de datos de apoyo, e
* información de referencia cruzada (incluido el nombre del producto, el nombre del titular de la autorización de comercialización, el tipo de presentación y la fecha de presentación/aprobación), si procede;
* Documentos o formularios cumplimentados según los requisitos de la DINAVISA, como un formulario de solicitud de presentación de medicamentos, firmado y fechado;
* La fecha prevista para la aplicación del cambio.
* Información sobre prácticas correctas de fabricación (por ejemplo, historial de inspecciones, pruebas de calificación del cumplimiento de las prácticas correctas de fabricación por parte de autoridades regulatorias de referencia), según proceda;
* Una justificación del cambio y una justificación de la categoría de información seleccionada;
* cuando proceda, una comparación en paralelo que muestre las diferencias entre el proceso de fabricación aprobado (incluidas las pruebas de control de calidad) y los propuestos.
* cuando proceda, informes de estudios clínicos y/o no clínicos, informes de farmacovigilancia y borradores anotados y en limpio de la información de etiquetado del producto

Todos los datos recomendados para respaldar un cambio deben presentarse junto con la solicitud, además de la información general, según proceda. Si no se presentan los datos recomendados, deberá justificarse detalladamente el motivo.

Si el mismo cambio es aplicable a varios productos, se requiere una presentación separada para cada producto, aunque los datos puedan ser objeto de referencias cruzadas. Cuando se hagan referencias cruzadas a información que se haya presentado anteriormente, los detalles de la información cruzada deberán indicarse en la carta de presentación.

Las solicitudes presentadas en formato electrónico deben basarse en los requisitos de la DINAVISA. Los datos presentados deberán estar bien organizados y facilitarse en el formato definido por la autoridad reguladora.

Después de que DINAVISA complete la revisión de los datos de apoyo en una solicitud, son posibles los siguientes resultados:

* Si se determina que la información de una solicitud respalda la calidad, seguridad o eficacia del producto fabricado con el cambio, DINAVISA emitirá una notificación de aprobación por escrito en la que se indicará que el cambio puede aplicarse y que el producto fabricado con el cambio puede distribuirse.
* Si se determina que la información presentada en un suplemento no demuestra la calidad, seguridad o eficacia del producto fabricado con el cambio, DINAVISA emitirá una notificación para que el titular de la autorización de comercialización presente documentación, información y aclaraciones adicionales. Si las deficiencias detectadas son menores, podrán subsanarse sin detener el proceso de revisión. Si las deficiencias son importantes o no se resuelven durante el período asignado para la revisión mediante rondas de preguntas y solicitudes de más información, DINAVISA podrá decidir emitir una notificación escrita de incumplimiento mediante la cual se detendrá el proceso de revisión, no se podrá aplicar el cambio y no se podrá distribuir el producto fabricado con el cambio.

En caso de que se emita una notificación de no conformidad, son posibles los siguientes resultados:

* Si el documento de respuesta del titular de la autorización de comercialización a la notificación de incumplimiento es adecuado y todas las deficiencias identificadas se resuelven de manera satisfactoria, DINAVISA emitirá una notificación escrita de aprobación en la que se indicará que el cambio puede aplicarse y que el producto fabricado con el cambio puede distribuirse.
* Si la información contenida en el documento de respuesta del titular de la autorización de comercialización a la notificación de incumplimiento no es adecuada y no se resuelven de manera satisfactoria todas las deficiencias identificadas, DINAVISA emitirá una notificación de rechazo por escrito en la que se indicará que el cambio no puede aplicarse y que el producto fabricado con el cambio no puede distribuirse.

1. **Procedimientos para cambios de calidad menores y cambios de calidad sin impacto**

La aplicación de cambios menores en la calidad no requiere la aprobación previa de la autoridad reguladora, pero debe notificarse a ésta. La notificación no debe ir acompañada de datos de apoyo, a menos que puedan ayudar a justificar la categoría de notificación. Sin embargo, los cambios menores de calidad deben registrarse o compilarse con los datos de apoyo relacionados generados por el fabricante en un documento o archivo dedicado a los cambios menores. Los documentos o expedientes relativos a todos los cambios de calidad secundarios deberán estar a disposición de la DINAVISA a petición de esta o durante una inspección.

DINAVISA podrá auditar los cambios de calidad menores solicitando y revisando los datos justificativos, según se considere oportuno durante una inspección o revisión de los cambios relacionados. Si la clasificación de un cambio o los datos justificativos no se consideran aceptables, se podrá solicitar al titular de la autorización de comercialización que presente un expediente de solicitud de modificación para un cambio de calidad importante o moderado.

Los cambios de calidad menores que se hayan aplicado previamente y estén relacionados o sean consecuencia de un cambio de calidad mayor o moderado deben describirse en las partes pertinentes de la documentación cuando se presente una solicitud para el cambio mayor o moderado.

No se notifican los cambios que no repercuten en la calidad, seguridad y eficacia del producto, pero si la determina (durante una inspección o una revisión de los cambios relacionados) que la información para el cambio no demuestra la seguridad o eficacia continuada del producto fabricado. Si la autoridad reguladora considera que el producto en distribución supone un peligro para la salud pública, o si determina que hay cuestiones sin resolver, la DINAVISA puede exigir al titular de la autorización de comercialización que cese la distribución del producto fabricado utilizando los cambios o que retire el producto de la distribución a la espera de que se resuelvan las cuestiones relacionadas con los cambios.

1. **Procedimientos administrativos de modificación de la información del etiquetado de los productos**

Dependiendo del alcance del cambio, los cambios administrativos en la información del etiquetado del producto pueden requerir aprobación antes de su implementación. Por ejemplo, los cambios en el nombre comercial del medicamento biológico requieren aprobación antes de su implementación, mientras que los cambios menores de formato no.

Para un cambio administrativo de la información de etiquetado del producto que requiera aprobación antes de su aplicación, el titular de la autorización de comercialización deberá presentar un expediente de solicitud de modificación que contenga información de referencia sobre el cambio y borradores anotados y limpios de la información de etiquetado del producto.

Los cambios administrativos de la información del etiquetado del producto que no necesiten aprobación previa y que se hayan implementado desde la última aprobación de la información del etiquetado del producto deben incluirse al presentar una solicitud posterior para cambios de seguridad y eficacia o para cambios de la información del etiquetado del producto. En estos casos, la información de etiquetado del producto deberá anotarse al presentar la siguiente solicitud para indicar los nuevos cambios y aquellos cambios administrativos que se hayan implementado desde la última aprobación.

# Apéndice 1

Categorías de informes y plazos de revisión propuestos

El tiempo de revisión comenzaría cuando el expediente de solicitud de modificación ha sido aceptado para su revisión y se considera completo, y terminara en el momento en que la evaluación inicial se comparte con el titular de la autorización de comercialización mediante emisión de una notificación de aprobación o una notificación de no conformidad con una lista de comentarios y deficiencias. En este último caso, el titular de la autorización de comercialización puede solicitar la aprobación del cambio presentando una enmienda a la solicitud con respuestas a todos los comentarios de la notificación de incumplimiento. Se establece el plazo de 120 días para el ciclo de revisión secundaria tras la recepción de las respuestas del titular de la autorización de comercialización. Si se identifican deficiencias menores durante el ciclo de revisión inicial, la DINAVISA podra comunicarlas al titular de la autorización de comercialización sin detener el reloj de la revisión para intentar finalizar la evaluación dentro del plazo establecido.

Deben establecerse procedimientos de aplicación acelerada para tratar los cambios en la información del etiquetado de los productos que aborden cuestiones de seguridad urgentes.

**Categorías de notificación de cambios posteriores a la homologación y plazos de revisión propuestos**

**Cambios en la calidad**

**Categorías de informes Procedimientos Plazos de revisión**

Cambios importantes

en la calidad

Cambios de calidad moderados

Cambios menores en la calidad

Cambios de calidad sin impacto

Solicitud de autorización previa

Solicitud de autorización previa

Exigir la notificación a DINAVISA

No requieren notificación a DINAVISA

4 - 8 meses

3 - 6 meses

N/A

N/A

**Cambios en la información sobre seguridad, eficacia y etiquetado de los productos**

**Categorías de informes Procedimientos Plazos de revisión**

Cambios en la seguridad y la eficacia

Cambios en la información del etiquetado de los productos

Cambios administrativos en la

información del etiquetado de los productos

Autorización previa 10 meses

Autorización previa 5 meses

Autorización previa 2 meses

No requieren aprobación previa a su aplicación

Se podrán establecer plazos acelerados alternativos para los cambios que hayan sido aprobados previamente por otras agencias reguladoras establecidas en el Listado Anual oficial de los países en cumplimiento al artículo 3° de la Ley N°7256/2024.

Se establecen los siguientes ejemplos de plazos acelerados:

* DINAVISA reconoce la decisión de otras autoridades reguladoras y no realiza una revisión de los datos justificativos, sino que es informada del cambio. Con este planteamiento, podrá permitir que los cambios se aplicaran inmediatamente después de recibir la notificación del cambio.
* DINAVISA realiza una evaluación de la decisión de la autoridad reguladora del país que concede la licencia para determinar si procede el reconocimiento de la decisión de esta última. Así DINAVISA establecerá plazos de revisión abreviados, como dos meses para los cambios importantes de calidad, cuatro meses para los cambios de seguridad y eficacia, y aplicación inmediata tras la recepción de la notificación de cambio para los cambios moderados de calidad y los cambios de información en el etiquetado del producto.
* DINAVISA realiza una revisión y evaluación parciales de un paquete completo de datos de apoyo, tal y como se presentó originalmente al país que concede la autorización de comercialización. Con este planteamiento, los plazos pueden variar de los que figuran en el cuadro o abreviarse como se ha descrito anteriormente.

# Apéndice 2

**Cambios en el principio activo**

Las condiciones que deben cumplirse para que un cambio determinado se clasifique como importante, moderado o menor (si no se cumple alguna de las condiciones señaladas para un cambio determinado, se considera automáticamente que el cambio se sitúa en la categoría de notificación inmediatamente superior; por ejemplo, si no se cumple alguna de las condiciones recomendadas para un cambio de calidad moderado, se considera que el cambio es un cambio de calidad importante);

Si alguno de los datos de apoyo expuestos para un cambio determinado no se facilita, es diferente o no se considera aplicable, deberá aportarse una justificación científica adecuada); y La categoría del informe (por ejemplo, cambio de calidad importante, moderado o menor).

Los datos justificativos deberán ingresar vía sistema DINAVISApy

Para obtener información adicional sobre los requisitos de datos para respaldar los cambios de calidad, deben tenerse en cuenta las directrices de la OMS sobre los requisitos de BPF y sobre la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos biológicos preparados mediante tecnología de ADN recombinante, así como las directrices pertinentes de la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH).

1. **Cambios de calidad para ajustarse a los compendios y/o farmacopeas actualizados**

Considerar la Resolución N°139/2024 “Por la cual se definen las farmacopeas internacionalmente reconocidas como material de referencia oficial para el control de calidad de los productos farmacéuticos y afines”

Los cambios relacionados con una modificación en los métodos o especificaciones del compendio/farmacopea para una sustancia farmacéutica no necesitan someterse a revisión si se hace referencia a la edición actual del compendio o farmacopea, pero los cambios deben notificarse a la agencia y estar disponibles para su inspección.

En algunos casos, los cambios introducidos para cumplir con los compendios/farmacopeas reconocidos pueden requerir la aprobación de la autoridad regulatoria antes de su aplicación, independientemente del momento en que se produzca el cambio en relación con la fecha de actualización de la farmacopea. Por ejemplo, puede ser necesaria la presentación de una solicitud y la aprobación de la DINAVISA para algunos cambios en las pruebas de control de calidad realizadas para la liberación del producto (por ejemplo, la potencia), para los cambios que tengan un impacto en cualquiera de los elementos de la información de etiquetado del producto, y los cambios que puedan afectar potencialmente a la calidad, seguridad o eficacia del producto.

1. **Cambios de calidad que afectan a la liberación de lotes**

Cuando los cambios posteriores a la aprobación de la sustancia farmacéutica afecten al protocolo de liberación de lotes (por ejemplo, cambios en los procedimientos de ensayo, las normas de referencia o los centros de laboratorio) o a los requisitos de ensayo de muestras para la liberación de lotes, el titular de la autorización de comercialización deberá informar a la institución responsable de revisar la liberación de lotes del producto. Estos procedimientos se aplican a los cambios que han sido autorizados por la agencia reguladora en el caso de cambios de calidad mayores y moderados y a los cambios que han sido implementados en el caso cambios de calidad menores. Por ejemplo, la cualificación de un nuevo lote de patrón de referencia con respecto al patrón de referencia aprobado puede considerarse un cambio de calidad menor si la cualificación de un nuevo patrón se realiza de acuerdo con un protocolo y una especificación aprobados. No obstante, estos cambios deben notificarse a la autoridad reguladora.

**Fabricación**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Descripción del cambio** | **Condiciones que deben cumplirse** | **Datos complementarios** | **Categoría de información** |
| **1. Cambio a una instalación de fabricación de sustancias estupefacientes:**  *Nota: A efectos de este cambio, la fabricación se refiere a las operaciones unitarias en el proceso de fabricación de la sustancia farmacéutica y no pretende referirse a las pruebas de control de calidad, el almacenamiento o el transporte.* | | | |
| a. Sustitución o adición de una instalación de fabricación de la sustancia farmacéutica a granel o de cualquier producto intermedio | Ninguno | 1-4, 6-8 | Mayor |
| 1-3 | 1-8 | Moderado |
| b. Conversión de una instalación de fabricación de sustancias medicamentosas de monoproducto a  multiproducto | 4 | 9, 10 | Moderado |
| c. Supresión de una instalación de fabricación o de un fabricante de una sustancia farmacológica intermedia, o a granel | 5, 6 | Ninguno | Menor |
| **Condiciones** | | | |
| 1. La instalación propuesta es una instalación aprobada de sustancias farmacológicas para biológicos (para la misma empresa/titular de la autorización de comercialización). 2. Cualquier cambio en el proceso de fabricación y/o en los controles se considera moderado o menor (por ejemplo, duplicación de la línea de productos) 3. La nueva instalación/suite está bajo la misma supervisión de garantía de calidad/control de calidad. 4. El cambio propuesto no implica requisitos adicionales de contención. 5. Debe seguir existiendo al menos un centro/fabricante, previamente autorizado, que desempeñe la misma función que el/los que se van a suprimir. 6. La supresión no debe deberse a deficiencias críticas en la fabricación (por ejemplo, eventos recurrentes fuera de especificación, fallos en el control medioambiental, etc.). | | | |
| **Datos complementarios**  1. Pruebas del cumplimiento de las prácticas correctas de fabricación por parte de la instalación.  2. Nombre, dirección y responsabilidades (por ejemplo, fermentación, purificación) de la instalación propuesta.  3. Resumen de los estudios de validación del proceso y resultados.  4. Comparabilidad de la sustancia farmacológica antes y después del cambio con respecto a las propiedades fisicoquímicas, la actividad biológica, la pureza, las impurezas y los contaminantes, según proceda. Pueden ser necesarios estudios no clínicos y/o clínicos de transición si los datos de calidad por sí solos no son suficientes para establecer la comparabilidad. El alcance y la naturaleza de los estudios no clínicos y/o clínicos deberán determinarse caso por caso, teniendo en cuenta los resultados de la comparabilidad de la calidad, la naturaleza y el nivel de conocimiento del producto, los datos no clínicos y clínicos pertinentes existentes y los aspectos de su uso.  5. Justificación de la clasificación de cualquier cambio en el proceso de fabricación y/o control como moderado o menor.  6. Descripción de los lotes y resumen de los resultados de las pruebas de control durante el proceso y de liberación como datos cuantitativos, en un formato tabular comparativo, para al menos tres lotes consecutivos a escala comercial de la sustancia farmacológica antes y después del cambio. No es necesario que los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio se generen simultáneamente; se aceptan los resultados de las pruebas históricas pertinentes. El uso de matrices, paréntesis, lotes a menor escala, menos de tres lotes y/o datos de lotes representativos científicamente justificados, o lotes no necesariamente fabricados consecutivamente, puede ser aceptable cuando esté justificado y acordado por la autoridad de referencia.  7. Resultados comparativos de los ensayos previos y posteriores a los cambios para los atributos clave indicadores de estabilidad caracterizados por el fabricante para al menos tres lotes de sustancias farmacológicas a escala comercial producidos con los cambios propuestos y almacenados en condiciones aceleradas y/o de estrés durante un mínimo de 3 meses. También deberán facilitarse los resultados de las pruebas que abarquen un mínimo de 6 meses en condiciones de tiempo real/temperatura real. Una posibilidad de 3 meses de datos en tiempo real podría ser aceptable si se justifica adecuadamente (por ejemplo, se puede demostrar que el efecto relevante, si está presente, ya se puede observar en 3 meses). No es necesario que los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio se generen simultáneamente en; son aceptables los resultados históricos pertinentes de los lotes incluidos en el programa de estabilidad. Además, el fabricante debe comprometerse a realizar estudios de estabilidad en tiempo real para confirmar la vida útil/tiempo de conservación completo del medicamento en sus condiciones normales de almacenamiento y a informar a la autoridad reguladora de cualquier fallo en estos estudios de estabilidad a largo plazo en curso. Cuando esté justificado, podrá aceptarse el uso de matrices, el uso de lotes a menor escala y/o el uso de menos de tres lotes del medicamento para las pruebas de estabilidad.  8. Protocolo de estabilidad post-aprobación actualizado.  9. Información que describa los procedimientos de cambio para los equipos compartidos en contacto con el producto y los procedimientos de segregación, según proceda. Si no hay revisiones, el fabricante deberá declarar que no se han introducido cambios en los procedimientos de cambio.  10. Procedimientos de limpieza (incluidos los datos de un informe resumido de validación y el protocolo de limpieza para la introducción de nuevos productos, según proceda) que demuestren la ausencia de arrastre o contaminación cruzada. | | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Descripción del cambio** | **Condiciones que deben cumplirse** | **Datos complementarios** | **Categoría de información** |
| **2. Cambia a los bancos de células:**  *Nota: Los nuevos sustratos celulares que no estén relacionados con el banco celular maestro (MCB) autorizado o el material pre-MCB pueden requerir una nueva solicitud de autorización de comercialización o solicitud de licencia.* | | | |
| a. Adaptación de un banco celular maestro (MCB) a un nuevo medio de cultivo | Ninguno | 1, 2, 5-8, 10 | Mayor |
| b. Generación de un nuevo MCB | 1 | 1, 2, 5-8 | Moderado |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| c. Generación de un nuevo banco de células de trabajo (WCB) | 2-4 | 1, 2 | Menor |
| **3. Cambio en el lugar de fabricación del banco de células** | Ninguno | 1, 2, 9 | Moderado |
| **4. Cambio en el lugar de ensayo/almacenamiento del banco de células** | 5, 7 | 9 | Menor |
| **5. Cambio en el protocolo de cualificación del banco de células** | Ninguno | 3, 4 | Moderado |
| 6 | 4 | Menor |
| **Condiciones** | | | |
| 1. El nuevo MCB se genera a partir del clon original o de un MCB pre aprobado y se cultiva en el mismo medio de cultivo. 2. El nuevo banco de células se genera a partir de un MCB pre aprobado. 3. El nuevo banco de células se encuentra en el nivel de paso pre aprobado. 4. El nuevo banco de células se libera de acuerdo con un protocolo/proceso pre aprobado o como se describe en la licencia original. 5. No se han introducido cambios en las pruebas/los criterios de aceptación utilizados para la liberación del banco de células. 6. El protocolo se considera más estricto (es decir, se añaden nuevas pruebas o se reducen los criterios de aceptación). 7. No se han introducido cambios en las condiciones de almacenamiento utilizadas para el banco de células y se han validado las condiciones de transporte del mismo. | | | |
| **Datos complementarios** | | | |
| 1. Calificación del banco de células según las directrices consideradas aceptables por la agencia reguladora. 2. Información sobre la caracterización y las pruebas del MCB/WCB, y células del paso del final de la producción o del paso posterior a la producción. 3. Justificación de la modificación del protocolo de cualificación de los bancos de células. 4. Protocolo actualizado de cualificación de bancos de células. 5. Comparabilidad de la sustancia farmacológica antes y después del cambio con respecto a las propiedades fisicoquímicas, la actividad biológica, la pureza, las impurezas y los contaminantes, según proceda. Cuando los datos de calidad sean insuficientes para establecer la comparabilidad, pueden ser necesarios estudios no clínicos y/o clínicos de transición. El alcance y la naturaleza de los estudios no clínicos y/o clínicos deberán determinarse caso por caso, teniendo en cuenta los resultados de la comparabilidad de la calidad, la naturaleza y el nivel de conocimiento del producto, los datos no clínicos y clínicos pertinentes existentes y los aspectos de su uso. 6. Descripción de los lotes y resumen de los resultados de las pruebas en proceso y de liberación como datos cuantitativos, formato tabular comparativo, para al menos tres lotes consecutivos a escala comercial de la sustancia farmacológica derivada del nuevo banco celular. Cuando esté justificado, se podrán aceptar matrices, paréntesis, el uso de lotes a menor escala, el uso de menos de tres lotes y/o el aprovechamiento de datos de lotes representativos científicamente justificados, o lotes no necesariamente fabricados consecutivamente. 7. Resultados comparativos de las pruebas previas y posteriores a los cambios para los atributos clave indicadores de estabilidad caracterizados por el fabricante para al menos tres lotes de sustancias farmacológicas a escala comercial producidos con los cambios propuestos y almacenados en condiciones aceleradas y/o de estrés durante un mínimo de 3 meses. También deberán facilitarse los resultados de las pruebas que abarquen un mínimo de 6 meses en condiciones de tiempo real/temperatura real. Una posibilidad de 3 meses de datos en tiempo real podría ser aceptable si se justifica adecuadamente (por ejemplo, se puede demostrar que el efecto relevante, si está presente, ya se puede observar en 3 meses). No es necesario que los resultados comparativos de las pruebas previas al cambio se generen simultáneamente; son aceptables los resultados históricos pertinentes de los lotes incluidos en el programa de estabilidad. Además, el fabricante debe comprometerse a realizar estudios de estabilidad en tiempo real para confirmar la vida útil/tiempo de conservación completo del medicamento en sus condiciones normales de almacenamiento y a informar a la autoridad reguladora de cualquier fallo en estos estudios de estabilidad a largo plazo en curso. Cuando esté justificado, podrá aceptarse el uso de matrices, el uso de lotes a menor escala y/o el uso de menos de tres lotes del medicamento para las pruebas de estabilidad. 8. Protocolo de estabilidad post-aprobación actualizado. 9. Pruebas de que la nueva empresa/instalación cumple las prácticas correctas de fabricación. 10. Datos no clínicos y clínicos justificativos o solicitud de exención de estudios in vivo con justificación. | | | |
|  | | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Descripción del cambio** | **Condiciones que deben cumplirse** | **Datos complementarios** | **Categoría de información** |
| **6. Cambio al proceso de fermentación o cultivo celular:** | | | |
| a. Un cambio crítico (un cambio con un alto potencial de repercutir en la calidad de la sustancia o el producto farmacéutico, por ejemplo, la incorporación de tecnología de biorreactores desechables). | Ninguno | 1-7, 9, 11 | Mayor |
| b. Un cambio con un potencial moderado de repercutir en la calidad de la sustancia o el producto farmacéutico (por ejemplo, prolongación de la edad celular in vitro más allá de los parámetros  validados). | 1, 3 | 1-6, 8, 10 | Moderado |
| c. Un cambio no crítico un potencial mínimo de repercutir en la calidad de la sustancia o el producto farmacéutico, como:  un cambio en los procedimientos de recolección y/o agrupación que no afecte al método de fabricación, recuperación, condiciones de almacenamiento intermedio, sensibilidad de detección de agentes adventicios o escala de producción;  duplicación de un tren de fermentación; o  adición de biorreactores similares/comparables | 1-5, 7-10 | 1, 2, 4, 8 | Menor |
| **7. Cambio en el proceso de depuración, que implica lo siguiente:** | | | |
| a. Un cambio crítico (un cambio con un alto potencial de tener un impacto en la calidad de la sustancia o producto farmacéutico, por ejemplo, un cambio podría tener un impacto potencial en la capacidad de eliminación viral del proceso o en el perfil de impurezas de la sustancia farmacéutica). | Ninguno | 1, 2, 5-7, 9, 11,  12 | Mayor |
| b. Un cambio con un potencial moderado de repercutir en la calidad de la sustancia o el producto farmacéutico (por ejemplo, un cambio en el método de separación química, como HPLC de intercambio iónico1 a HPLC de fase inversa). | 1,3 | 1, 2, 5-7, 10-12 | Moderado |
| c. Un cambio no crítico con un potencial mínimo de tener un impacto en la calidad de la sustancia o producto farmacéutico (por ejemplo, la adición de un paso de filtración en línea equivalente al paso de filtración aprobado). | 1-4 | 1, 2 | Menor |
| **8. Cambio de escala del proceso de fabricación:** | | | |
| a. En la fase de cultivo celular | 3, 9-11 | 2, 3, 5-7, 9, 11 | Moderado |
| b. En la fase de depuración | 1, 2, 4, 6 | 2, 5-7, 9, 11 | Moderado |
| **9. Introducción de etapas de reprocesamiento** | 12, 13 | 8, 10, 11, 13 | Menor |
| **10. Adición de una nueva fase de mantenimiento o modificación de los parámetros de una fase de**  **mantenimiento autorizado** | Ninguno | 5, 14 | Moderado |
| **Condiciones** | | | |
| 1. El cambio no repercute en los datos de eliminación viral ni en la naturaleza química de un agente inactivador. 2. No hay cambios en la especificación de la sustancia farmacológica fuera de los límites aprobados. 3. No hay cambios en el perfil de impurezas del medicamento fuera de los límites aprobados. 4. El cambio no es necesario por sucesos recurrentes que surjan durante la fabricación o por problemas de estabilidad. 5. El cambio no afecta al proceso de depuración. 6. El cambio de escala es lineal con respecto a la proporcionalidad de los parámetros de producción y los materiales. 7. El nuevo tren de fermentación es idéntico al tren o trenes de fermentación aprobados. 8. No hay cambios en la edad celular in vitro aprobada. 9. No se espera que el cambio repercuta en la calidad, seguridad o eficacia del producto final. 10. La proporcionalidad de las materias primas no varía (es decir, el cambio de escala es lineal). 11. El cambio de escala implica el uso del mismo biorreactor (es decir, no implica el uso de un biorreactor más grande). 12. La necesidad de reprocesamiento no se debe a desviaciones recurrentes del proceso validado, y se identifica la causa raíz que desencadena el reprocesamiento. 13. Se ha demostrado que las fases de reprocesado propuestas no afectan a la calidad del producto. | | | |
| **Datos complementarios** | | | |
| 1. Justificación de la clasificación del (de los) cambio(s) como crítico(s), moderado(s) o no crítico(s) en términos de su impacto en la calidad de la sustancia farmacológica. 2. Diagrama de flujo (incluidos los controles del proceso y durante el proceso) del proceso o procesos de fabricación propuestos y una breve descripción narrativa del proceso o procesos de fabricación propuestos. 3. Si el cambio da lugar a un aumento del número de duplicaciones o subcultivos de la población, información sobre la caracterización y los ensayos del banco de células postproducción para el producto recombinante o de la sustancia farmacológica para el producto no recombinante. 4. Para las sustancias medicamentosas obtenidas a partir de reactivos obtenidos de fuentes con riesgo de transmisión de agentes de encefalopatía espongiforme bovina/encefalopatía espongiforme transmisible (EEB/EET) (por ejemplo, de origen rumiante), información y pruebas de que el material no plantea un riesgo potencial de EEB/EET (por ejemplo, nombre del fabricante, especies y tejidos de los que procede el material, país de origen de los animales de origen, uso y aceptación previa del material) *(7)*. 5. Resultados de la validación del proceso. 6. Comparabilidad de la sustancia farmacológica antes y después del cambio con respecto a las propiedades fisicoquímicas, la actividad biológica, la pureza, las impurezas y los contaminantes, según proceda. Cuando los datos de calidad sean insuficientes para establecer la comparabilidad, pueden ser necesarios estudios no clínicos y/o clínicos de transición. El alcance y la naturaleza de los estudios no clínicos y/o clínicos deberán determinarse caso por caso, teniendo en cuenta los resultados de la comparabilidad de la calidad, la naturaleza y el nivel de conocimiento del producto, los datos no clínicos y clínicos pertinentes existentes y los aspectos de su uso. 7. Descripción de los lotes y resumen de los resultados de las pruebas en proceso y de liberación como datos cuantitativos, formato tabular comparativo, para al menos tres lotes consecutivos a escala comercial de la sustancia farmacológica pre-cambio y post-cambio. No es necesario que los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio se generen simultáneamente; se aceptan los resultados de las pruebas históricas pertinentes. Cuando esté justificado, se podrán aceptar matrices, paréntesis, el uso de lotes a menor escala, el uso de menos de tres lotes y/o el aprovechamiento de datos de lotes representativos científicamente justificados, o lotes no necesariamente fabricados de forma consecutiva. 8. Descripción de los lotes y resumen de los resultados de las pruebas en proceso y de liberación como datos cuantitativos, formato tabular comparativo, para un lote a escala comercial de la sustancia farmacológica anterior y posterior al cambio. No es necesario que los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio se generen simultáneamente; se aceptan los resultados de las pruebas históricas pertinentes. Los datos de los dos siguientes lotes de producción completa deberán estar disponibles previa solicitud y deberán ser comunicados por el titular de la autorización de comercialización si están fuera de la especificación (con la acción propuesta). El uso de un lote a menor escala puede ser aceptable cuando esté justificado y. 9. Resultados comparativos de las pruebas previas y posteriores a los cambios para los atributos clave indicadores de estabilidad caracterizados por el fabricante para al menos tres lotes de sustancias farmacológicas a escala comercial producidos con los cambios propuestos y almacenados en condiciones aceleradas y/o de estrés durante un mínimo de 3 meses. También deberán facilitarse los resultados de las pruebas que abarquen un mínimo de 6 meses en condiciones de tiempo real/temperatura real. Una posibilidad de 3 meses y un lote de datos en tiempo real podría ser aceptable si se realiza adecuadamente. justificado (por ejemplo, puede demostrarse que el efecto relevante, si existe, ya puede observarse en un plazo de 3 meses). No es necesario que los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio se   generen de forma simultánea; los efectos relevantes. | | | |

|  |
| --- |
| Los resultados históricos de los lotes incluidos en el programa de estabilidad son aceptables. Además, el fabricante debe comprometerse a realizar estudios de estabilidad en tiempo real para confirmar la vida útil/tiempo de conservación completos del medicamento en sus condiciones normales de almacenamiento y a informar a la autoridad reguladora de cualquier fallo en estos estudios de estabilidad a largo plazo en curso. Cuando esté justificado, podrá aceptarse el uso de matrices, el uso de lotes a menor escala y/o el uso de menos de tres lotes del medicamento para las pruebas de estabilidad (*6*).   1. Resultados comparativos de los ensayos previos y posteriores a los cambios para los atributos clave indicadores de estabilidad caracterizados del fabricante con al menos un lote de sustancia farmacológica a escala comercial producido con los cambios propuestos en condiciones de ensayo en tiempo real/temperatura real. No es necesario que los resultados de las pruebas comparativas previas a los cambios se generen simultáneamente; se aceptan los resultados históricos pertinentes de los lotes del programa de estabilidad. También deben facilitarse resultados de pruebas que cubran un mínimo de 6 meses en condiciones de tiempo real/temperatura real. Una posibilidad de 3 meses de datos en tiempo real podría ser aceptable si se justifica adecuadamente (por ejemplo, se puede demostrar que el efecto relevante, si está presente, ya se puede observar en 3 meses). Además, el fabricante debe comprometerse a realizar estudios de estabilidad en tiempo real para confirmar la vida útil/tiempo de conservación completo del medicamento en sus condiciones normales de almacenamiento y a informar a la autoridad reguladora de cualquier fallo en estos estudios de estabilidad a largo plazo en curso. Cuando esté justificado, podrá aceptarse el uso de matrices, el de lotes a menor escala y/o el uso de condiciones de degradación forzada o temperatura acelerada para las pruebas de estabilidad. 2. Protocolo de estabilidad post-aprobación actualizado y compromiso de estabilidad para incluir en el programa de estabilidad el primer lote a escala comercial del medicamento fabricado utilizando la sustancia farmacológica post-cambio. 3. Información que evalúe el riesgo con respecto a la contaminación potencial con agentes adventicios (por ejemplo, impacto en los estudios de eliminación de virus y riesgo de EEB/EET) *(7)*. 4. Datos que describan la causa raíz que desencadenó el reprocesamiento, así como datos de validación (por ejemplo, tiempos de retención prolongados, resistencia a tensiones mecánicas adicionales) para ayudar a evitar el reprocesamiento repercuta en la sustancia farmacológica. 5. Demostración de que la nueva o revisada fase de conservación no tiene ningún impacto negativo en la   calidad del medicamento (deberán facilitarse datos de un lote de medicamento a escala comercial o de un lote representativo científicamente justificado). |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Descripción del cambio** | **Condiciones**  **que deben cumplirse** | **Datos**  **complementarios** | **Categoría de información** |
| **11. Cambio en el equipo utilizado en el proceso de fabricación de la sustancia farmacéutica, como:**  *Nota: La nueva tecnología de biorreactores (por ejemplo, un cambio de biorreactor de acero inoxidable a biorreactor desechable) está excluida de esta tabla y debe archivarse de acuerdo con el* ***cambio 6a****.* | | | |
| a. Introducción de nuevos equipos con principios de funcionamiento diferentes y material de contacto con el producto diferente | Ninguno | 1 -5 | Moderado |
| 3, 4 | 1, 2, 5 | Menor |
| b. Introducción de nuevos equipos con los mismos principios de funcionamiento, pero diferente material de contacto con el producto | Ninguno | 1, 3-5 | Moderado |
| 3, 4 | 1, 4, 5 | Menor |
| c. Introducción de nuevos equipos con principios de funcionamiento diferentes, pero con el mismo material de contacto con el producto | Ninguno | 1-3, 5 | Moderado |
| 4 | 1, 2, 5 | Menor |
| d. Sustitución de equipos en contacto con el producto por otros equivalentes | Ninguno | 3 | Menor |
| e. Cambio del equipo de contacto con el producto de dedicado a compartido | 1, 2 | 1, 6 | Menor |
| f. Reubicación de equipos importantes en otra sala de las mismas instalaciones/suites/locales | 2, 4, 5 | Ninguno | Menor |
| **Condiciones** | | | |

|  |
| --- |
| 1. El emplazamiento está autorizado como instalación multiproducto. 2. El cambio no repercute en el riesgo de contaminación cruzada y está respaldado por procedimientos de limpieza validados. 3. El proceso de fabricación no se ve afectado por el cambio en el equipo de contacto con el producto. 4. El cambio no afecta a la calidad del producto. 5. La recalificación del equipo sigue el protocolo de calificación original. |
| **Datos complementarios** |
| 1. Información sobre las pruebas de control durante el proceso. 2. Informes de estudios de validación de procesos. 3. Descripción de los lotes y resumen de los resultados como datos cuantitativos, en formato tabular comparativo, para un lote a escala comercial de la sustancia farmacológica producido con el equipo/material aprobado y propuesto para el contacto con el producto. Los datos de los dos lotes siguientes de producción completa deberán estar disponibles previa solicitud y ser comunicados por el titular de la autorización de comercialización si no se ajustan a las especificaciones (con la acción propuesta). 4. Información sobre lixiviables y extraíbles. 5. Información sobre el nuevo equipo y comparación de similitudes y diferencias en cuanto a principios de funcionamiento y especificaciones entre el equipo nuevo y el sustituido. 6. Información que describa los procedimientos de cambio para el equipo compartido de contacto con el producto. |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Descripción del cambio** | **Condiciones que deben**  **cumplirse** | **Datos complementarios** | **Categoría de información** |
| **12. Cambio en la especificación de los, que implique lo siguiente:** | | | |
| a. Reducción de los límites de especificación  aprobados para los materiales de partida/intermedios | 1-4 | 1-3, 5 | Menor |
| b. Ampliación de los límites de especificación aprobados para materiales de partida/intermedios | Ninguno | 1-3, 5, 7 | Moderado |
| 3-7 | 3-6 | Menor |
| **13. Cambio de proveedor de materias primas de origen biológico (por ejemplo, suero fetal de ternera, insulina, tripsina).** | Ninguno | 4, 6, 9, 10 | Moderado |
| 8 | 4, 6 | Menor |
| **14. Cambio de fuente de materias primas de origen biológico (por ejemplo, tripsina bovina por**  **tripsina porcina).** | Ninguno | 4, 7, 9, 10 | Moderado |
| 8 | 4, 7 | Menor |
| **Condiciones** | | | |
| 1. El cambio de especificación de los materiales está dentro de los límites aprobados. 2. El grado de los materiales es el mismo o es de mayor calidad, en su caso. 3. No hay cambios en la especificación de la sustancia farmacológica fuera de los límites aprobados. 4. No hay cambios en el perfil de impurezas de la sustancia farmacológica fuera de los límites aprobados. 5. El cambio no tiene un efecto significativo en la calidad general de la sustancia y/o producto farmacéutico y no hay cambios en los bancos de células. 6. El cambio no es necesario por sucesos recurrentes que surjan durante la fabricación o por problemas de estabilidad. 7. La prueba no se refiere a un atributo crítico (por ejemplo, contenido, impureza, cualquier característica física crítica o pureza microbiana). 8. El cambio afecta a las materias primas compendiadas de origen biológico (excluidos los materiales derivados del plasma humano). | | | |
| **Datos complementarios** | | | |
| 1. Información revisada sobre la calidad y los controles de los materiales (por ejemplo, primas, materiales de partida, | | | |

|  |
| --- |
| disolventes, reactivos, catalizadores) utilizados en la fabricación de la sustancia farmacológica post-cambio.   1. Especificación actualizada de la sustancia farmacológica, si se ha modificado. 2. Copias o resúmenes de los procedimientos analíticos si se utilizan nuevos procedimientos analíticos. 3. Para las sustancias medicamentosas obtenidas a partir de reactivos obtenidos de fuentes con riesgo de transmisión de agentes de encefalopatía espongiforme bovina/encefalopatía espongiforme transmisible (EEB/EET) (por ejemplo, de origen rumiante), información y pruebas de que el material no plantea un riesgo potencial de EEB/EET (por ejemplo, nombre del fabricante, especies y tejidos de los que procede el material, país de origen de los animales de origen, uso y aceptación previa del material) *(7)*. 4. Cuadro comparativo o descripción, en su caso, de las pruebas/límites en proceso anteriores y posteriores al cambio. 5. Descripción de los lotes y resumen de los resultados de las pruebas en proceso y de liberación como datos cuantitativos, formato tabular comparativo, para un lote a escala comercial de la sustancia farmacológica anterior y posterior al cambio. No es necesario que los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio se generen simultáneamente; se aceptan los resultados de las pruebas históricas pertinentes. El titular de la autorización de comercialización deberá facilitar los datos de los dos siguientes lotes de producción completa previa solicitud y comunicarlos si no se ajustan a las especificaciones (con la acción propuesta). El uso de un lote a menor escala puede ser aceptable cuando esté justificado. 6. Descripción de los lotes y resumen de los resultados de las pruebas en proceso y de liberación como datos cuantitativos, formato tabular comparativo, para tres lotes consecutivos a escala comercial de la sustancia farmacológica pre-cambio y post-cambio. No es necesario que los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio se generen simultáneamente; se aceptan los resultados de pruebas históricas pertinentes. Cuando esté justificado, se podrán aceptar matrices, paréntesis, el uso de lotes a menor escala, el uso de menos de tres lotes y/o el aprovechamiento de datos de lotes representativos científicamente justificados, o lotes no necesariamente fabricados de forma consecutiva. 7. Justificación/evaluación del riesgo que demuestre que el atributo no es significativo. 8. Información que evalúe el riesgo con respecto a la contaminación potencial con agentes adventicios (por ejemplo, impacto en los estudios de eliminación de virus y riesgo de EEB/EET) *(7)*. 9. Información que demuestre la idoneidad de los materiales/reactivos auxiliares de ambas fuentes mediante la comparabilidad de la sustancia farmacológica. |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Descripción del cambio** | **Condiciones**  **que deben cumplirse** | **Datos**  **complementarios** | **Categoría de información** |
| **15. Modificación de las pruebas durante el proceso y/o de los criterios de aceptación aplicados durante la fabricación de la sustancia farmacológica, que implique lo siguiente:** | | | |
| a. Reducción de los límites aprobados en proceso | 1, 3, 6, 7 | 1, 4 | Menor |
| b. Adición de nuevas pruebas y límites en proceso | 2, 3, 6 | 1-5, 8 | Menor |
| c. Supresión de una prueba en curso no significativa | 1-4, 6 | 1, 4, 7 | Menor |
| d. Ampliación de los límites aprobados en proceso | Ninguno | 1-4, 6, 8 | Moderado |
| 1-4 | 1, 4, 5, 8 | Menor |
| e. Supresión de una prueba en proceso que pueda tener un efecto significativo en la calidad general de la sustancia farmacológica. | Ninguno | 1, 4, 6, 8 | Moderado |
| f. Adición o sustitución de una prueba en proceso como resultado de un problema de seguridad o calidad. | Ninguno | 1-4, 6, 8 | Moderado |
| **16. Cambio en el lugar de ensayo de los controles durante el proceso**  *Nota: La transferencia de pruebas de control en proceso a una instalación diferente dentro de un sitio aprobado por las BPM no se considera un cambio notificable, pero se trata como un cambio menor de las BPM y se revisa durante las inspecciones*. | 1-3, 5, 6 | 9 | Menor |
| **Condiciones** | | | |

|  |
| --- |
| 1. Ningún cambio en la especificación de la sustancia farmacológica fuera de los límites aprobados. 2. Ningún cambio en el perfil de impurezas de la sustancia farmacológica fuera de los límites aprobados. 3. El cambio no es necesario por sucesos recurrentes que surjan durante la fabricación o por problemas de estabilidad. 4. La prueba no se refiere a un atributo crítico (por ejemplo, contenido, impureza, cualquier característica física crítica o pureza microbiana). 5. El procedimiento analítico sustituido mantiene o refuerza la precisión, exactitud, especificidad y sensibilidad, si procede. 6. Ningún cambio en los controles en proceso aprobados fuera de los límites aprobados. 7. El procedimiento de prueba sigue siendo el mismo, o los cambios en el procedimiento de prueba son menores. |
| **Datos complementarios** |
| 1. Información revisada sobre los controles realizados en las fases críticas del proceso de fabricación y sobre los productos intermedios de la sustancia propuesta. 2. Especificación actualizada de la sustancia farmacológica, si se ha modificado. 3. Copias o resúmenes de los procedimientos analíticos si se utilizan nuevos procedimientos analíticos. 4. Cuadro comparativo o descripción, en su caso, de las pruebas/límites en proceso anteriores y posteriores al cambio. 5. Descripción de los lotes y resumen los resultados de las pruebas en proceso y de liberación como datos cuantitativos, formato tabular comparativo, para un lote a escala comercial de la sustancia farmacológica anterior y posterior al cambio. No es necesario que los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio se generen simultáneamente; se aceptan los resultados de las pruebas históricas pertinentes. El titular de la autorización de comercialización deberá facilitar los datos de los dos siguientes lotes de producción completa previa solicitud y comunicarlos si no se ajustan a las especificaciones (con la acción propuesta). El uso de un lote a menor escala puede ser aceptable cuando esté justificado. 6. Descripción de los lotes y resumen los resultados de las pruebas en proceso y de liberación como datos cuantitativos, formato tabular comparativo, para tres lotes consecutivos a escala comercial de la sustancia farmacológica pre-cambio y post-cambio. No es necesario que los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio se generen simultáneamente; se aceptan los resultados de pruebas históricas pertinentes. Cuando esté justificado, se podrán aceptar matrices, paréntesis, el uso de lotes a menor escala, el uso de menos de tres lotes y/o el aprovechamiento de datos de lotes representativos científicamente justificados, o lotes no necesariamente fabricados de forma consecutiva. 7. Justificación/evaluación del riesgo que demuestre que el atributo no es significativo. 8. Justificación de la nueva prueba en proceso y límites. 9. Pruebas de que la nueva empresa/instalación cumple las prácticas correctas de fabricación. |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Descripción del cambio** | **Condiciones**  **que deben cumplirse** | **Datos**  **complementarios** | **Categoría de información** |
| **17. Cambio en el espacio de diseño aprobado, que implica lo siguiente:** | | | |
| a. Establecimiento de un nuevo espacio de diseño | Ninguno | 1 | Mayor |
| b. Ampliación del espacio de diseño aprobado | Ninguno | 1 | Mayor |
| c. Reducción del espacio de diseño aprobado (cualquier cambio que reduzca o limite la gama de parámetros utilizados para definir el espacio de diseño). | 1 | 1 | Menor |
| **Condiciones** | | | |
| 1. La reducción del espacio de diseño no es necesaria por los problemas recurrentes que surgen durante la fabricación. | | | |
| **Datos complementarios** | | | |
| 1. Datos de desarrollo de fabricación para apoyar el establecimiento del espacio de diseño o los cambios en el mismo. | | | |

**Control de la sustancia activa**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Descripción del cambio** | **Condiciones que deben cumplirse** | **Datos**  **complementarios** | **Categoría de información** |
| **18. Cambio que afecte a las pruebas de control de calidad (liberación y estabilidad) de la sustancia farmacológica, que implique lo siguiente:**  *Nota: La transferencia de pruebas a una instalación diferente dentro de un centro aprobado por las prácticas correctas de fabricación no se considera un cambio notificable, pero se trata como un cambio menor de las prácticas correctas de fabricación y se revisa durante las inspecciones*. | | | |
| a. Transferencia de las actividades de pruebas de control de calidad para un ensayo no farmacopeico a una nueva empresa no aprobada en la autorización o licencia de comercialización actual, o a un centro diferente dentro de la misma empresa. | Ninguno | 1, 2 | Moderado |
| 1-3 | 1, 2 | Menor |
| b. Transferencia de las actividades de pruebas de control de calidad de un ensayo de farmacopea a una nueva empresa no aprobada en la autorización o licencia de comercialización vigente. | Ninguno | 1, 2 | Moderado |
| 1 | 1, 2 | Menor |
| **Condiciones** | | | |
| 1. La prueba de control de calidad transferida no es un ensayo de potencia ni un bioensayo. 2. No se introducen cambios en el método de ensayo. 3. El traslado se realiza dentro de una instalación aprobada en la autorización de comercialización vigente para la realización de otras pruebas. | | | |
| **Datos complementarios** | | | |
| 1. Información que demuestre la cualificación de la transferencia de tecnología para el ensayo sin farmacopea o la verificación para el ensayo con farmacopea. 2. Pruebas de que la nueva empresa/instalación cumple las prácticas correctas de fabricación. | | | |
| **Descripción del cambio** | **Condiciones que deben cumplirse** | **Datos complementarios** | **Categoría de información** |
| **19. Cambio en la norma/monografía (es decir, las especificaciones) solicitada para la sustancia farmacológica, que implique lo siguiente:** | | | |
| a. Un cambio de una norma/monografía de farmacopea a una norma interna | Ninguno | 1-5 | Moderado |
| b. Un cambio de una norma interna a una norma/monografía de farmacopea o de una norma/monografía de farmacopea a una norma/monografía de farmacopea diferente. | 1-4 | 1-3 | Menor |
| **20. Modificación de las especificaciones de la sustancia farmacéutica para ajustarse a una norma/monografía farmacopeica actualizada.** | 1, 2 | 1, 2 | Menor |
| **Condiciones** | | | |

|  |
| --- |
| 1. El cambio se realiza exclusivamente para ajustarse a una monografía farmacopeica. 2. No hay cambios en las especificaciones de las sustancias farmacológicas fuera de las gamas aprobadas. 3. No se suprimen pruebas ni se relajan los criterios de aceptación de las especificaciones aprobadas, salvo para cumplir una norma/monografía farmacopeica. 4. No se ha suprimido ni modificado ningún procedimiento analítico, salvo para ajustarse a una norma/monografía farmacopeica. |
| **Datos complementarios** |

|  |
| --- |
| 1. Información revisada sobre el etiquetado del medicamento, según proceda. 2. Copia actualizada de las especificaciones de sustancias medicamentosas propuestas. 3. Cuando se utilice un procedimiento analítico propio y se reivindique una norma/monografía de farmacopea, los resultados de un estudio de equivalencia entre los métodos propio y de farmacopea. 4. Copias o resúmenes de los informes de validación si se utilizan nuevos procedimientos analíticos. 5. Justificación de las especificaciones con datos. |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Descripción del cambio** | **Condiciones que deben cumplirse** | **Datos complementarios** | **Categoría de información** |
| **21. Cambios en la estrategia de control de la sustancia estupefaciente, que implican lo siguiente:** | | | |
| a. Cambio de pruebas de producto final a controles previos para algunas pruebas (por ejemplo, pruebas de liberación en tiempo real, tecnología analítica de procesos). | Ninguno | 1-3, 5 | Mayor |
| b. Adición de un nuevo atributo crítico de calidad en la estrategia de control | Ninguno | 1-5 | Moderado |
| c. Supresión de un atributo de calidad crítico de la estrategia de control | Ninguno | 1, 5 | Moderado |
| **Condiciones** | | | |
| Ninguno | | | |
| **Datos complementarios** | | | |
| 1. Información sobre los controles realizados en las fases críticas del proceso de fabricación y sobre los productos intermedios de la sustancia propuesta. 2. Copia actualizada de las especificaciones de sustancias medicamentosas propuestas. 3. Copias o resúmenes de los procedimientos analíticos si se utilizan nuevos procedimientos analíticos. 4. Copias o resúmenes de los informes de validación si se utilizan nuevos procedimientos analíticos para controlar la nueva CQA en el momento de la liberación. 5. Justificación y datos de apoyo para cada cambio propuesto en la estrategia de control. | | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Descripción del cambio** | **Condiciones que deben cumplirse** | **Datos complementarios** | **Categoría de información** |
| **22. Cambio en la especificación/procedimiento analítico utilizado para liberar la sustancia farmacológica, que implique lo siguiente:** | | | |
| a. Supresión de una prueba | Ninguno | 1, 5, 6 | Moderado |
| b. Adición de una prueba | 1-3 | 1-3, 5 | Menor |
| c. Sustitución de un procedimiento analítico | Ninguno | 1-5 | Moderado |
| 5, 6, 8 | 1, 4, 5 | Menor |
| d. Cambios en un procedimiento analítico aprobado | Ninguno | 1-5 | Moderado |
| 2, 4-6 | 1, 4, 5 | Menor |
| e. Cambio de un procedimiento analítico interno a un procedimiento analítico reconocido de compendio/farmacopea. | Ninguno | 1-5 | Moderado |
| 2, 6 | 1-3 | Menor |
| f. Ampliación de un criterio de aceptación aprobado | Ninguno | 1, 5, 6 | Moderado |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| g. Reducción de un criterio de aceptación aprobado | 1, 4, 7 | 1 | Menor |
| **Condiciones** | | | |
| 1. El cambio no se debe a acontecimientos inesperados surgidos durante la fabricación (por ejemplo, una nueva impureza no cualificada, un cambio en los límites totales de impurezas). 2. No hay cambios en los límites/criterios de aceptación fuera de los límites aprobados para los ensayos aprobados utilizados en la liberación/estabilidad. 3. La adición de la prueba no tiene por objeto controlar nuevas especies de impurezas. 4. El método de análisis es el mismo y se basa en la misma técnica o principio analítico (por ejemplo, cambio en la longitud o temperatura de la columna, pero no un tipo diferente de columna o método) y no se detectan nuevas impurezas. 5. El procedimiento analítico modificado mantiene o mejora los parámetros de rendimiento del método. 6. El cambio no afecta a las pruebas de potencia. 7. Los criterios de aceptación del disolvente residual están dentro de los límites de aceptación reconocidos o aprobados (por ejemplo, dentro de los límites de la ICH para un disolvente residual de clase 3, o de los requisitos de la farmacopea). 8. El cambio es de un ensayo de farmacopea a otro ensayo de farmacopea o el titular de la solicitud de comercialización ha demostrado una mayor comprensión de la relación entre los parámetros del método y el rendimiento del método definido por un enfoque de desarrollo sistemático que incluye estudios de robustez. | | | |
| **Datos complementarios** | | | |
| 1. Especificaciones actualizadas de las sustancias medicamentosas. 2. Copias o resúmenes de los procedimientos analíticos si se utilizan nuevos procedimientos analíticos. 3. Resultados de validación/cualificación si se utilizan nuevos procedimientos analíticos. 4. Resultados comparativos que demuestren que los procedimientos analíticos aprobados y propuestos son equivalentes. 5. Justificación de la especificación de la sustancia farmacológica propuesta (por ejemplo, pruebas, criterios de aceptación o procedimientos analíticos). 6. Pruebas documentadas de que se mantiene la coherencia de la calidad. | | | |

**Normas o materiales de referencia**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Descripción del cambio** | **Condiciones que deben cumplirse** | **Datos complementarios** | **Categoría de información** |
| **23. Sustitución de un patrón de referencia primario** | Ninguno | 1-2 | Moderado |
| **24. Cambio de la norma de referencia de farmacopea o norma internacional a norma interna (sin relación con la norma internacional)** | Ninguno | 1, 2 | Moderado |
| **25. Cambio del estándar de referencia de interno (sin relación con el estándar internacional) a estándar de farmacopea o internacional.** | 3 | 1, 2 | Menor |
| **26. Calificación de un nuevo lote de patrón de referencia con respecto al patrón de referencia aprobado (incluida la calificación de un nuevo lote de un patrón de referencia secundario con respecto al patrón primario aprobado).** | 1 | 1, 2 | Menor |
| **27. Cambio del protocolo de cualificación del patrón de referencia** | Ninguno | 3, 4 | Moderado |
| **28. Prolongación de la vida útil del patrón de referencia o del período de reanálisis** | 2 | 5 | Menor |
| **Condiciones** | | | |

|  |
| --- |
| 1. La cualificación del nuevo patrón de referencia se ajusta a un protocolo aprobado. 2. La prolongación de la vida útil del patrón de referencia se ajusta a un protocolo aprobado. 3. El patrón de referencia se utiliza para un ensayo fisicoquímico. |
| **Datos complementarios** |
| 1. Justificación del cambio de norma de referencia. 2. Información que demuestre la cualificación de las normas o materiales de referencia propuestos (por ejemplo, fuente, caracterización, certificado de análisis, datos de comparabilidad). 3. Justificación de la modificación del protocolo de cualificación de la norma de referencia. 4. Protocolo actualizado de cualificación de normas de referencia. 5. Resumen de las pruebas de estabilidad y resultados que apoyan la ampliación de la vida útil del patrón de referencia. |

**Sistema de cierre de envases**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Descripción del cambio** | **Condiciones que deben cumplirse** | **Datos**  **complementarios** | **Categoría de información** |
| **29. Cambio en el sistema o sistemas de cierre del envase primario para el almacenamiento y envío de la sustancia farmacológica.** | Ninguno | 1, 2, 4, 5 | Moderado |
| 1 | 1, 3, 5 | Menor |
| **Condiciones** | | | |
| 1. El sistema de cierre de envases propuesto es al menos equivalente al sistema de cierre de envases aprobado con respecto a sus propiedades relevantes (incluidos los resultados de los estudios de transporte o compatibilidad, si procede). | | | |
| **Datos complementarios** | | | |
| 1. Secciones actualizadas del expediente que describen información sobre el sistema de cierre de envases propuesto (por ejemplo, descripción, composición, materiales de construcción de los componentes primarios del envase, especificaciones). 2. Datos que demuestren la idoneidad del sistema de cierre del envase (por ejemplo, pruebas de extraíbles/lixiviables) y el cumplimiento de las normas de farmacopea, si procede. 3. Resultados que demuestren que el sistema de cierre de envases propuesto es al menos equivalente al sistema de cierre de envases aprobado en lo que respecta a sus propiedades relevantes (por ejemplo, resultados de estudios de transporte o compatibilidad, y estudios de extraíbles/lixiviables). 4. Resultados comparativos de las pruebas previas y posteriores a los cambios para los parámetros clave indicadores de estabilidad caracterizados por el fabricante con material de sustancia farmacológica a escala comercial utilizando varios lotes de envases (por ejemplo, tres lotes diferentes) producidos con los cambios propuestos y almacenados en condiciones aceleradas y/o de estrés durante un mínimo de 3 meses. También deberán facilitarse los resultados de las pruebas que abarquen un mínimo de 6 meses en condiciones de tiempo real/temperatura real. Una posibilidad de 3 meses de datos en tiempo real podría ser aceptable si se justifica adecuadamente (por ejemplo, se puede demostrar que el efecto relevante, si está presente, ya se puede observar en 3 meses). No es necesario que los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio se generen simultáneamente; son aceptables los resultados históricos pertinentes de los lotes incluidos en el programa de estabilidad. Además, el fabricante debe comprometerse a realizar estudios de estabilidad en tiempo real para confirmar la vida útil/tiempo de conservación completo del medicamento en sus condiciones normales de almacenamiento y a informar a la DINAVISA de cualquier fallo en estos estudios de estabilidad a largo plazo en curso. Cuando esté justificado, podrá aceptarse el uso de matrices, el uso de paréntesis, el uso de lotes a menor escala y/o el uso de menos de tres lotes de envases para las pruebas de estabilidad (*6*). 5. Tabla comparativa de las especificaciones previas y posteriores al cambio del sistema de cierre de envases. | | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Descripción del cambio** | **Condiciones que deben cumplirse** | **Datos complementarios** | **Categoría de información** |
| **30. Cambio de proveedor para un cierre de envase primario, que implique lo siguiente:** | | | |
| a. Sustitución o adición de un proveedor | Ninguno | 1-3 | Moderado |
| 1, 2 | Ninguno | Menor |
| b. Supresión de un proveedor | Ninguno | Ninguno | Menor |
| **Condiciones** | | | |
| 1. No hay ningún cambio en el tipo de cierre del envase, los materiales de construcción o el proceso de esterilización para un componente de cierre de envase estéril. 2. No hay cambios en las especificaciones del componente de cierre del envase fuera de los rangos aprobados. | | | |
| **Datos complementarios** | | | |
| 1. Datos que demuestren la idoneidad del sistema de cierre del envase (por ejemplo, pruebas de extraíble/lixiviable). 2. Información sobre el sistema de cierre de envases propuesto (por ejemplo, descripción, materiales de construcción de los componentes primarios del envase, especificaciones). 3. También deberán facilitarse los resultados de las pruebas que abarquen un mínimo de 6 meses en condiciones de tiempo real/temperatura real. Una posibilidad de 3 meses de datos en tiempo real podría ser aceptable si se justifica adecuadamente (por ejemplo, se puede demostrar que el efecto relevante, si está presente, ya se puede observar en 3 meses). No es necesario que los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio se generen simultáneamente; son aceptables los resultados históricos pertinentes de los lotes incluidos en el programa de estabilidad. Además, el fabricante debe comprometerse a realizar estudios de estabilidad en tiempo real para confirmar la vida útil/tiempo de conservación completo del medicamento en sus condiciones normales de almacenamiento y a informar a la DINAVISA de cualquier fallo en estos estudios de estabilidad a largo plazo en curso.   Cuando esté justificado, podrá aceptarse el uso de matrices, uso de paréntesis, el uso de lotes a menor escala y/o el uso de menos de tres lotes de sustancia farmacológica para las pruebas de estabilidad. | | | |
| **Descripción del cambio** | **Condiciones que deben cumplirse** | **Datos**  **complementarios** | **Categoría de información** |
| **31. Cambio en la especificación/procedimiento analítico del sistema de cierre del envase primario para la sustancia farmacológica, que implique lo siguiente:** | | | |
| a. Supresión de una prueba | 1, 2 | 1, 2 | Menor |
| b. Adición de una prueba | 3 | 1-3 | Menor |
| c. Sustitución de un procedimiento analítico | 6, 7 | 1-3 | Menor |
| d. Modificaciones menores de un procedimiento analítico | 4-7 | 1-3 | Menor |
| e. Ampliación de un criterio de aceptación | Ninguno | 1, 2 | Moderado |
| f. Reducción de un criterio de aceptación | 8 | 1 | Menor |
| **Condiciones** | | | |

|  |
| --- |
| 1. Se ha demostrado que la prueba suprimida es redundante en comparación con las pruebas restantes o ya no es un requisito de la farmacopea. 2. El cambio en la especificación no afecta a las propiedades funcionales del componente de cierre del envase y no da lugar a un impacto potencial en el rendimiento de la sustancia farmacológica. 3. El cambio no es necesario por sucesos recurrentes inesperados que surjan durante la fabricación del sistema de cierre del envase primario o por problemas de estabilidad. 4. No hay cambios en los criterios de aceptación fuera de los límites aprobados. 5. El nuevo procedimiento analítico es del mismo tipo. 6. Los resultados de la validación del método demuestran que el procedimiento analítico nuevo o modificado es al menos equivalente al procedimiento analítico aprobado. 7. El procedimiento analítico nuevo o modificado mantiene o refuerza la precisión, exactitud, especificidad o sensibilidad. 8. El cambio está dentro de los criterios de aceptación aprobados. |

|  |
| --- |
| **Datos complementarios** |
| 1. Copia actualizada de la especificación propuesta para el sistema de cierre del contenedor primario. 2. Justificación del cambio. 3. Descripción del procedimiento analítico y, si procede, datos de validación. |

**Estabilidad**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Descripción del cambio** | **Condiciones que deben cumplirse** | **Datos**  **complementarios** | **Categoría de información** |
| **32. Cambio en la vida útil de la sustancia farmacéutica o de un producto intermedio almacenado de la sustancia farmacéutica, que implique lo siguiente:** | | | |
| a. Extensión | Ninguno | 1-5 | Moderado |
| 1-4 | 1, 2, 5 | Menor |
| b. Reducción | Ninguno | 1-5 | Moderado |
| 5 | 2-4 | Menor |
| **Condiciones** | | | |
| 1. No hay cambios en el sistema de cierre del envase en contacto directo con el medicamento que puedan afectar a éste, ni en las condiciones de almacenamiento recomendadas para el medicamento. 2. Se dispone de datos completos de estabilidad a largo plazo que cubren la vida útil propuesta y se basan en datos de estabilidad generados en al menos tres lotes a escala comercial. 3. Los datos de estabilidad se generaron de acuerdo con el protocolo de estabilidad aprobado. 4. No se observaron cambios significativos en los datos de estabilidad. 5. La reducción de la vida útil no es necesaria por sucesos recurrentes surgidos durante la fabricación o por *problemas* estabilidad (*Nota: Los problemas surgidos durante la fabricación o los problemas de estabilidad deben comunicarse para su evaluación)*. | | | |
| **Datos complementarios** | | | |
| 1. Resumen de las pruebas de estabilidad y sus resultados (por ejemplo, estudios realizados, protocolos utilizados, resultados obtenidos). 2. Condiciones de almacenamiento y vida útil propuestas, según proceda. 3. Protocolo de estabilidad post-aprobación actualizado y compromiso de estabilidad. 4. Justificación de la modificación del protocolo de estabilidad posterior a la homologación o del compromiso de estabilidad. 5. Resultados de las pruebas de estabilidad (es decir, datos completos de estabilidad en tiempo real/temperatura real que cubran el período de validez propuesto, generados a partir de las pruebas de estabilidad de al menos tres lotes a escala comercial, a menos que se justifique lo contrario). En el caso de las sustancias intermedias, datos que demuestren que la ampliación del período de validez no tiene repercusiones negativas en la calidad del medicamento. En circunstancias especiales, podrán facilitarse los resultados provisionales de las pruebas de estabilidad y el compromiso de notificar a la DINAVISA cualquier fallo en estudios de estabilidad a largo plazo en curso. En tales casos, la extrapolación de la vida útil deberá realizarse de acuerdo con las directrices ICH Q1E. | | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Descripción del cambio** | **Condiciones que deben cumplirse** | **Datos complementarios** | **Categoría de información** |
| **33. Cambio en el protocolo de estabilidad posterior a la aprobación de la sustancia farmacológica, que implique lo siguiente:** | | | |
| a. Cambio sustancial del protocolo de estabilidad | Ninguno | 1-5 | Moderado |
| posterior a la aprobación o del compromiso de estabilidad, |
|  |  |  |
| como la supresión de una prueba, la sustitución de un  procedimiento analítico o el cambio de la temperatura de | 1 | 1, 2, 4, 5 | Menor |
| almacenamiento. |  |  |  |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| b. Adición de prueba(s) al protocolo de estabilidad posterior a la homologación | 2 | 1, 2, 4, 5 | Menor |
| c. Supresión de punto(s) temporal(es) del protocolo de estabilidad posterior a la aprobación dentro del período de validez aprobado | 3 | 4, 5 | Menor |
| **Condiciones** | | | |
| 1. En caso de sustitución de un procedimiento analítico, el nuevo procedimiento analítico mantiene o refuerza la precisión, exactitud, especificidad y sensibilidad. 2. La adición de la(s) prueba(s) no se debe a problemas de estabilidad ni a la identificación de nuevas impurezas. 3. La eliminación de puntos temporales se realiza de acuerdo con las directrices pertinentes (por ejemplo,   *(6)*). | | | |
| **Datos complementarios** | | | |
| 1. Copias o resúmenes de los procedimientos analíticos si se utilizan nuevos procedimientos analíticos. 2. Resultados de validación si se utilizan nuevos procedimientos analíticos. 3. Condiciones de almacenamiento y/o vida útil propuestas, según proceda. 4. Protocolo de estabilidad post-aprobación actualizado, incluyendo la justificación de los cambios y el compromiso de estabilidad. 5. Si procede, los resultados de las pruebas de estabilidad que respalden el cambio del protocolo de estabilidad posterior a la homologación o el compromiso de estabilidad (por ejemplo, datos que demuestren una mayor fiabilidad de la prueba alternativa). | | | |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Descripción del cambio** | **Condiciones que deben cumplirse** | | **Datos**  **complementarios** | | **Categoría de información** |
| **34. Cambio en las condiciones de almacenamiento de la sustancia farmacológica, que implique lo siguiente:** | | | | | |
| a. Adición o modificación de las condiciones de | | Ninguno | | 1-4 | Moderado |
| almacenamiento de la sustancia farmacológica (por  ejemplo, ampliación o reducción de un criterio de | |
| 1, 2 | | 1-3 | Menor |
| temperatura). | |  | |  |  |
| b. Adición de una advertencia | | Ninguno | | 1, 3, 4 | Moderado |
| 1 | | 1, 3, 4 | Menor |
| c. Supresión de una declaración cautelar | | Ninguno | | 1, 3, 5 | Menor |
| **Condiciones** | | | | | |
| 1. El cambio no es necesario por sucesos recurrentes que surjan durante la fabricación o por problemas de estabilidad. 2. El cambio consiste en la reducción de un criterio de temperatura dentro de los rangos aprobados. | | | | | |
| **Datos complementarios** | | | | | |
| 1. Condiciones de almacenamiento y vida útil propuestas. 2. Protocolo de estabilidad post-aprobación actualizado y compromiso de estabilidad. 3. Justificación de la modificación de las condiciones de almacenamiento/declaración de precaución. 4. Resultados de las pruebas de estabilidad (es decir, datos completos de estabilidad en tiempo real/temperatura real que cubran la vida útil propuesta generados en un lote a escala comercial). 5. Resultados de las pruebas de estabilidad (es decir, datos completos de estabilidad en tiempo real/temperatura real que cubran la vida útil propuesta generados en al menos tres lotes a escala comercial). | | | | | |

# Apéndice 3

# Cambios en el medicamento

Los ejemplos presentados en este apéndice tienen por objeto ayudar a clasificar los cambios introducidos en la información sobre la calidad del medicamento. La información resumida en la tabla del medicamento proporciona orientación sobre:

* las condiciones que deben cumplirse para que un cambio determinado se clasifique como importante, moderado o menor (si no se cumple alguna de las condiciones señaladas para un cambio determinado, el cambio se considera automáticamente en la categoría de notificación inmediatamente superior - por ejemplo, si no se cumple alguna de las condiciones recomendadas para un cambio de calidad moderado, el cambio se considera un cambio de calidad importante);
* los datos justificativos de un cambio determinado, que se presentarán a la DINAVISA y/o que conservará el titular de la autorización de comercialización (si no se proporciona alguno de los datos justificativos esbozados para un cambio determinado, son diferentes o no se consideran aplicables, deberá aportarse una justificación científica adecuada); y
* la categoría del informe (cambio de calidad mayor, moderado o menor).

Los titulares de autorizaciones de comercialización deben ponerse en contacto con la DINAVISA si un cambio no está incluido en la tabla y si puede tener un impacto potencial en la calidad del producto. Los titulares de autorizaciones de comercialización también deben ponerse en contacto con la autoridad reguladora cuando un cambio se considere en la categoría de notificación inmediatamente superior porque no se cumpla alguna de las condiciones señaladas y no se describan los datos de apoyo.

Los datos justificativos deberán ingresar vía sistema DINAVISApy. Para obtener información adicional sobre los requisitos de datos para respaldar los cambios de calidad, deben consultarse las directrices de la OMS sobre los requisitos de BPF y sobre la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos biológicos preparados mediante tecnología de ADN recombinante, así como las directrices pertinentes de la Conferencia Internacional de Armonización.

1. **Cambios de calidad para ajustarse a los compendios y/o farmacopeas actualizados**

Considerar la Resolución N°139/2024 “Por la cual se definen las farmacopeas internacionalmente reconocidas como material de referencia oficial para el control de calidad de los productos farmacéuticos y afines”.

Se espera que los fabricantes cumplan con la versión actual de los ensayos a los que se hace referencia en la autorización de comercialización aprobada. Los cambios en los métodos de compendio/farmacopea o en las especificaciones de un medicamento no será sometido a revisión si se hace referencia a la edición actual del compendio o farmacopea, pero los cambios deben notificarse a la agencia y estar disponibles para su inspección.

En algunos casos, los cambios para cumplir con los compendios/farmacopeas reconocidos pueden requerir la aprobación de la autoridad reguladora antes de su aplicación, independientemente del momento en que se produzca el cambio en relación con la fecha de actualización de la farmacopea. Por ejemplo, puede ser necesaria la presentación de un expediente de solicitud de modificación y la aprobación de la autoridad reguladora para algunos cambios en las pruebas de control de calidad realizadas para la liberación del producto (por ejemplo, la potencia), para los cambios que tengan un impacto en cualquiera de los elementos de la información de etiquetado del producto, y los cambios que puedan afectar potencialmente a la calidad, seguridad o eficacia del producto.

1. **Cambios de calidad que afectan a la liberación de lotes**

Cuando los cambios posteriores a la aprobación del producto final afecten al protocolo de liberación de lotes (por ejemplo, cambios en los procedimientos de ensayo, los estándares de referencia o los centros de laboratorio) o a los requisitos de ensayo de muestras para la liberación de lotes, el titular de la autorización de comercialización deberá informar a la institución responsable de revisar la liberación de lotes. Estos procedimientos se aplican a los cambios que han sido autorizados por la autoridad reguladora en el caso de cambios de calidad mayores y moderados y a los cambios que han sido implementados en el caso de cambios de calidad menores. Por ejemplo, la calificación de un nuevo lote de patrón de referencia con respecto al patrón de referencia aprobado puede considerarse un cambio de calidad menor si la calificación de un nuevo patrón se realiza de acuerdo con un protocolo y una especificación aprobados. No obstante, estos cambios deben notificarse a la DINAVISA.

**Descripción y composición del medicamento**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Descripción del cambio** | **Condiciones que deben cumplirse** | | **Datos**  **complementarios** | | **Categoría de información** |
| **35. Cambio en la descripción o composición del medicamento, que implique lo siguiente:** | | | | | |
| a. Adición de una forma de dosificación o cambio en la formulación (por ejemplo, de polvo liofilizado a líquido, cambio en la cantidad de excipiente, nuevo diluyente para el producto liofilizado). | | Ninguno | | 1-10 | Mayor |
| b. Cambio en el volumen de llenado (misma concentración, diferente volumen) | | Ninguno | | 1, 5, 7, 9, 10 | Mayor |
| 1, 2 | | 1, 5, 7, 9 | Moderado |
| 1-3 | | 5, 7, 9 | Menor |
| c. Cambio en la concentración del principio activo (por ejemplo, 20 unidades/mL frente a 20 unidades/2 mL). | | Ninguno | | 1, 5, 7, 9, 10 | Mayor |
| 2, 4, 5 | | 1, 5, 7 | Moderado |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| d. Adición de una nueva presentación (por ejemplo, adición de una nueva jeringa precargada cuando la presentación aprobada es un vial para un biológico en forma farmacéutica líquida). | Ninguno | 1, 5, 7-10 | Mayor |
| **Condiciones** | | | |
| 1. No se considera que haya cambios importantes en el proceso de fabricación para acomodar el nuevo volumen de llenado. 2. No se recomienda modificar la dosis. 3. El cambio consiste en estrechar el volumen de llenado manteniendo el límite inferior de volumen extraíble. 4. La nueva concentración está entre corchetes de las concentraciones aprobadas existentes. 5. Ya se han aprobado más de dos concentraciones (es decir, se ha demostrado el perfil PK/PD lineal del producto a partir de al menos tres concentraciones diferentes sobre el intervalo entre corchetes y se ha demostrado que las dos concentraciones extremas del intervalo entre corchetes son bioequivalentes o terapéuticamente   equivalente). | | | |
| **Datos complementarios** | | | |
| 1. Información revisada sobre el etiquetado del medicamento, según proceda. 2. Datos de caracterización que demuestren la comparabilidad de la nueva forma farmacéutica y/o formulación. 3. Descripción y composición de la forma farmacéutica si hay cambios en la composición o la dosis. 4. Discusión de los componentes del medicamento, según proceda (por ejemplo, elección de excipientes, compatibilidad de la sustancia farmacológica y los excipientes, lixiviados, compatibilidad con el nuevo sistema de cierre del envase). 5. Información sobre la fórmula del lote, el proceso de fabricación y los controles del proceso, los controles de las etapas críticas y los productos intermedios, los resultados de la validación del proceso. 6. Control de excipientes si se proponen nuevos excipientes (por ejemplo, especificación). 7. Información sobre la especificación, los procedimientos analíticos (si se utilizan nuevos métodos analíticos), la validación de los procedimientos analíticos (si se utilizan nuevos métodos analíticos), los análisis de lotes (se debe proporcionar el certificado de análisis de tres lotes consecutivos a escala comercial). Si se justifica científicamente, puede aceptarse el uso de paréntesis para productos de varias concentraciones, tamaños de envases y/o llenados. 8. Información sobre el sistema de cierre del envase y los materiales lixiviables y extraíbles, si alguno de los componentes ha cambiado (por ejemplo, descripción, materiales de construcción y resumen de las especificaciones). 9. Resultados comparativos de las pruebas previas y posteriores a los cambios para los atributos clave indicadores de estabilidad caracterizados por el fabricante para al menos tres lotes de medicamentos a escala comercial producidos con los cambios propuestos y almacenados en condiciones aceleradas y/o de estrés durante un mínimo de 3 meses. También deberán facilitarse los resultados de las pruebas que abarquen un mínimo de 6 meses en condiciones de tiempo real/temperatura real. Una posibilidad de 3 meses de datos en tiempo real podría ser aceptable si se justifica adecuadamente (por ejemplo, se puede demostrar que el efecto relevante, si está presente, ya se puede observar en 3 meses). No es necesario que los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio se generen simultáneamente; son aceptables los resultados históricos pertinentes de los lotes incluidos en el programa de estabilidad. Además, el fabricante debe comprometerse a llevar a cabo estudios de estabilidad en tiempo real para confirmar la duración total del medicamento en sus condiciones normales de almacenamiento y a informar a la agencia reguladorade cualquier fallo en estos estudios de estabilidad a largo plazo. Cuando esté justificado, podrá aceptarse el uso de matrices, el uso de lotes a menor escala y/o el uso de menos de tres lotes del medicamento para las pruebas de estabilidad (*6*). 10. Datos clínicos de apoyo o una justificación de por qué no son necesarios tales estudios. | | | |

**Descripción y composición del medicamento: cambio a un diluyente**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Descripción del cambio** | **Condiciones que deben cumplirse** | **Datos**  **Complementarios** | **Categoría de información** |
| **36. Cambiar al diluyente, implicando lo siguiente:** | | | |
| a. Cambio en el proceso de fabricación | Ninguno | 1-5 | Moderado |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | 1, 3 | 1-4 | Menor |
| b. Sustitución o adición a la fuente de un | Ninguno | 1-6 | Moderado |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| diluyente | 1-3 | 1-3 | Menor |
| c. Cambio en la instalación utilizada para fabricar un diluyente  (misma empresa) | 1, 2 | 1, 3, 5 | Menor |
| d. Adición de una línea de llenado de diluyente | 1, 2, 4 | 1, 3, 5 | Menor |
| e. Supresión de un diluyente | Ninguno | Ninguno | Menor |
| **Condiciones** | | | |
| 1. El diluyente es agua para inyección o una solución salina (incluidas las soluciones salinas tamponadas), es decir, no incluye un ingrediente con actividad funcional, como un conservante, y no se modifica su composición. 2. Tras la reconstitución, no hay cambios en la especificación del medicamento fuera de los límites aprobados. 3. El diluyente propuesto está disponible comercialmente en país/jurisdicción de la agencia reguladora. 4. La adición de la línea de llenado de diluyente se realiza en una instalación de llenado autorizada. | | | |
| **Datos complementarios** | | | |
| 1. Diagrama de flujo (incluidos los controles del proceso y durante el proceso) del proceso o procesos de fabricación propuestos y una breve descripción narrativa del proceso o procesos de fabricación propuestos. 2. Copia actualizada de la especificación propuesta para el diluyente. 3. Descripción de los lotes y resumen de los resultados como datos cuantitativos, en formato tabular comparativo, de al menos tres lotes consecutivos a escala comercial del diluyente aprobado y propuesto. No es necesario que los resultados de las pruebas comparativas del diluyente aprobado se generen simultáneamente; se aceptan los resultados de pruebas históricas pertinentes. 4. Datos actualizados de estabilidad del producto reconstituido con el nuevo diluyente. 5. Pruebas de que la instalación cumple las buenas prácticas de fabricación. 6. Información revisada sobre el etiquetado del medicamento, según proceda. | | | |

**Fabricación**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Descripción del cambio** | **Condiciones**  **que deben cumplirse** | **Datos complementarios** | **Categoría de**  **Información** |
| **37. Cambio en el espacio de diseño aprobado, que implica lo siguiente:** | | | |
| a. Establecimiento de un nuevo espacio de diseño | Ninguno | 1 | Mayor |
| b. Ampliación del espacio de diseño aprobado | Ninguno | 1 | Mayor |
| c. Reducción del espacio de diseño aprobado (cualquier cambio que reduzca o limite la gama de parámetros utilizados para definir el espacio de diseño). | 1 | 1 | Menor |
| **Condiciones** | | | |
| 1. La reducción del espacio de diseño no es necesaria por problemas recurrentes surgidos durante la fabricación. | | | |
| **Datos complementarios** | | | |
| 1. Datos de desarrollo farmacéutico para apoyar el establecimiento o los cambios en el espacio de diseño. | | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Descripción del cambio** | **Condiciones que deben cumplirse** | **Datos complementarios** | **Categoría de**  **información** |
| **38. Cambio que afecte a un fabricante de productos farmacéuticos/centro de fabricación, como:** | | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| a. Sustitución o adición de una instalación para la fabricación del medicamento | Ninguno | 1-7 | Mayor |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| (incluyendo formulación/llenado y envasado primario) | 1-5 | 1-3, 5-8 | Moderado |
| b. Transformación de una instalación de fabricación de medicamentos de monoproducto a multiproducto | Ninguno | 9, 10 | Moderado |
| c. Sustitución o adición de una instalación de envasado secundario, incluida una instalación de envasado funcional secundario (es decir, montaje). | 2, 3 | 1-3 | Menor |
| d. Supresión de una instalación de fabricación o envasado de medicamentos | 6, 7 | Ninguno | Menor |
| **Condiciones** | | | |
| 1. La instalación propuesta es una instalación de formulación/relleno aprobada (para la misma empresa/titular de la autorización de comercialización). 2. No hay cambios en la composición, el proceso de fabricación ni las especificaciones del medicamento. 3. No hay cambios en el sistema de envase/cierre ni en las condiciones de almacenamiento. 4. Se utiliza el mismo proceso de fabricación validado en los pasos críticos (es decir, composición y llenado). 5. El producto recién introducido pertenece a la misma familia de productos, o a la misma clasificación terapéutica, que los productos ya aprobados en el centro, y también utiliza el mismo proceso/equipo de llenado. 6. Debe quedar al menos un centro/fabricante, previamente autorizado, que desempeñe la misma función que el/los que se van a suprimir. 7. La supresión no debe deberse a deficiencias críticas en la fabricación (por ejemplo, eventos recurrentes fuera de especificación, fallos en el control medioambiental, etc.). | | | |
| **Datos complementarios** | | | |
| 1. Nombre, dirección y responsabilidades (por ejemplo, formulación, llenado, envasado primario/secundario) de las instalaciones de producción propuestas que participan en la fabricación y los ensayos. 2. Pruebas de que la instalación cumple las buenas prácticas de fabricación. 3. Confirmación de que la descripción del proceso de fabricación del medicamento no ha cambiado (aparte del cambio de instalación), o presentación de datos justificativos sobre la descripción revisada del proceso de fabricación si el proceso ha cambiado. 4. Descripción comparativa del proceso de fabricación, si difiere del proceso aprobado, e información sobre los controles realizados en las fases críticas del proceso de fabricación y sobre el intermedio del producto final propuesto. 5. Resumen de los estudios de validación del proceso y resultados. 6. Descripción de los lotes y resumen de los resultados de las pruebas de control durante el proceso y de liberación como datos cuantitativos, en un formato tabular comparativo, para al menos tres lotes consecutivos a escala comercial del medicamento antes y después del cambio. No es necesario que los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio se generen simultáneamente; se aceptan los resultados de las pruebas históricas pertinentes. Si se justifica científicamente, puede aceptarse el uso de paréntesis para productos de múltiples concentraciones, tamaños de envases y/o llenados. 7. Resultados comparativos de las pruebas previas y posteriores a los cambios para los atributos clave indicadores de estabilidad caracterizados por el fabricante para al menos tres lotes de medicamentos a escala comercial producidos con los cambios propuestos y almacenados en condiciones aceleradas y/o de estrés durante un mínimo de 3 meses. También deberán facilitarse los resultados de las pruebas que abarquen un mínimo de 6 meses en condiciones de tiempo real/temperatura real. Una posibilidad de 3 meses de datos en tiempo real podría ser aceptable si se justifica adecuadamente (por ejemplo, se puede demostrar que el efecto relevante, si está presente, ya se puede observar en 3 meses). No es necesario que los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio se generen simultáneamente; son aceptables los resultados históricos pertinentes de los lotes incluidos en el programa de estabilidad. Además, el fabricante debe comprometerse a llevar a cabo estudios de estabilidad en tiempo real para confirmar la duración total del medicamento en sus condiciones normales de almacenamiento y a informar a la DINAVISA de cualquier fallo en estos estudios de estabilidad a largo plazo. Cuando esté justificado, podrá aceptarse el uso de matrices, el uso de lotes a menor escala y/o el uso de menos de tres lotes del medicamento para las pruebas de estabilidad. 8. Justificación para considerar equivalente la instalación de formulación/relleno propuesta. 9. Información que describa los procedimientos de cambio para los equipos compartidos en contacto con el producto y los procedimientos de segregación, según proceda. Si no hay revisiones, el fabricante deberá declarar que no se han introducido cambios en los procedimientos de cambio. 10. Procedimientos de limpieza (incluidos los datos de un informe resumido de validación y el protocolo de limpieza para introducción de nuevos productos, según proceda) que demuestren la ausencia de arrastre o contaminación cruzada. | | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Descripción del cambio** | **Condiciones que deben cumplirse** | **Datos**  **complementarios** | **Categoría de información** |
| **39. Cambio en el proceso de fabricación del medicamento, como:** | | | |
| a. Ampliación del proceso de fabricación en la fase de formulación/relleno | Ninguno | 1-6 | Mayor |
| 1-4 | 1-6 | Moderado |
| b. Adición o sustitución de equipos (por ejemplo, tanque de formulación, alojamiento del filtro, línea y cabezal de llenado, liofilizador). | Ninguno | 1-7 | Moderado |
| 5 | 2, 7, 8 | Menor |
| c. Adición de una nueva escala entre las escalas aprobadas o reducción del proceso de fabricación | Ninguno | 1, 3-5 | Moderado |
| 1-4, 8 | 1, 4 | Menor |
| d. Adición de una nueva etapa (por ejemplo, filtración) | 3 | 1-6 | Moderado |
| e. Cambio del equipo en contacto con el producto de dedicado a compartido (por ejemplo, tanque de formulación, alojamiento del filtro, línea y cabezal de llenado, liofilizador). | 6, 7 | 2, 9 | Menor |
| **Condiciones** | | | |
| 1. La báscula propuesta utiliza equipos similares/comparables a los aprobados. *Nota: El cambio en el tamaño del equipo no se considera uso de un equipo similar/comparable*. 2. Los cambios en el proceso de fabricación y/o en los controles durante el proceso son sólo los necesarios por el cambio en el tamaño del lote (por ejemplo, se utilizan la misma formulación, controles y procedimientos operativos estándar). 3. El cambio no debe deberse a sucesos recurrentes que hayan surgido durante la fabricación ni a problemas de estabilidad. 4. No hay cambios en el principio de los procedimientos de esterilización del medicamento. 5. Sustitución de equipos por otros equivalentes; el cambio se considera "igual por igual" (es decir, en términos de material en contacto con el producto, tamaño del equipo y principios de funcionamiento). 6. El emplazamiento está autorizado como instalación multiproducto. 7. El cambio no repercute en el riesgo de contaminación cruzada y está respaldado por procedimientos de limpieza validados.   9. El cambio no afecta a la etapa de liofilización. | | | |
| **Datos complementarios** | | | |
| 1. Descripción del proceso de fabricación, si difiere del proceso aprobado, e información sobre los controles realizados en los pasos críticos del proceso de fabricación y sobre el producto intermedio del medicamento propuesto. 2. Información sobre las pruebas de control durante el proceso, si procede. 3. Resultados de la validación del proceso (por ejemplo, rellenos de medios), según proceda. 4. Descripción de los lotes y resumen de los resultados de las pruebas de control durante el proceso y de liberación como datos cuantitativos, en un formato tabular comparativo, para al menos tres lotes consecutivos a escala comercial del medicamento antes y después del cambio. No es necesario que los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio se generen simultáneamente; se aceptan los resultados de las pruebas históricas pertinentes. Si se justifica científicamente, puede aceptarse el uso de paréntesis para productos de múltiples concentraciones, tamaños de envases y/o llenados. 5. Resultados comparativos de las pruebas previas y posteriores a los cambios para los atributos clave indicadores de estabilidad caracterizados por el fabricante para al menos tres lotes de medicamentos a escala comercial producidos con los cambios propuestos y almacenados en condiciones aceleradas y/o de estrés durante un mínimo de 3 meses. También deberán facilitarse los resultados de las pruebas que cubran un mínimo de 6 meses en condiciones de tiempo real/temperatura real. La posibilidad de 3 meses de datos en tiempo real podría ser aceptable si se justifica adecuadamente (por ejemplo, se puede demostrar que el efecto relevante, si existe, pueda observarse ya en un plazo de 3 meses). No es necesario que los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio se generen simultáneamente; se aceptan los resultados históricos pertinentes de los lotes incluidos en el programa de estabilidad. Además, el fabricante debe comprometerse a realizar estudios de estabilidad en tiempo real para confirmar la duración total del medicamento en sus condiciones normales de almacenamiento y a informar a la autoridad reguladora de cualquier fallo en estos estudios de estabilidad a largo plazo en curso. Cuando esté justificado, podrá aceptarse el uso de matrices, el uso de lotes a menor escala y/o el uso de menos de tres lotes del medicamento para las pruebas de estabilidad. 6. Información sobre lixiviables y extraíbles, según proceda. 7. Información sobre el nuevo equipo y comparación de similitudes y diferencias en cuanto a principios de funcionamiento y especificaciones entre el equipo nuevo y el sustituido. 8. La justificación para considerar el equipo como similar/comparable, según proceda. 9. Información que describa los procedimientos de cambio de los equipos compartidos en contacto con el producto. | | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Descripción del cambio** | **Condiciones que deben cumplirse** | **Datos complementarios** | **Categoría de información** |
| **40. Cambio en los controles (pruebas durante el proceso y/o criterios de aceptación) aplicados durante el proceso de fabricación o en productos intermedios, tales como:** | | | |
| a. Reducción de los límites aprobados en proceso | 2, 3, 7 | 1, 4 | Menor |
| b. Adición de nuevas pruebas y límites en proceso | 2, 3, 6 | 1-5, 8 | Menor |
| c. Supresión de una prueba en curso no significativa | 2-4 | 1, 4, 7 | Menor |
| d. Ampliación de los límites aprobados en proceso | Ninguno | 1-4, 6, 8 | Moderado |
| 1-3 | 1, 4, 5, 8 | Menor |
| e. Supresión de una prueba en proceso que pueda tener un efecto significativo en la calidad general del medicamento. | Ninguno | 1, 4, 6,8 | Moderado |
| f. Adición o sustitución de una prueba en  proceso como resultado de un problema de seguridad o calidad. | Ninguno | 1-4, 6, 8 | Moderado |
| **41. Cambio en el lugar de ensayo de los controles durante el proceso**  *Nota: La transferencia de pruebas de control en proceso a una instalación diferente dentro de un sitio aprobado por las BPM no se considera un cambio notificable, pero*  *se trata como un cambio menor de las BPM y se revisa durante las inspecciones*. | 1-3, 5, 6 | 9 | Menor |
| **Condiciones** | | | |
| 1. No hay cambios en la especificación del medicamento fuera de los límites aprobados. 2. No hay cambios en el perfil de impurezas del medicamento fuera de los límites aprobados. 3. El cambio no es necesario por sucesos recurrentes que surjan durante la fabricación o por problemas de estabilidad. 4. La prueba no se refiere a un atributo crítico (por ejemplo, contenido, impurezas, cualquier característica física crítica o pureza microbiana). 5. El procedimiento analítico sustituido mantiene o mejora la precisión, exactitud, especificidad y sensibilidad, si procede. 6. No hay cambios en los límites de control en proceso fuera de los límites aprobados. 7. El procedimiento de prueba sigue siendo el mismo, o los cambios en el procedimiento de prueba son menores. | | | |
| **Datos complementarios**  1. Información revisada sobre los controles realizados en las fases críticas del proceso de fabricación y sobre los productos intermedios de la sustancia propuesta.  2. Actualización de la especificación del medicamento si se ha modificado.   1. Copias o resúmenes de los procedimientos analíticos si se utilizan nuevos procedimientos analíticos. 2. Cuadro comparativo o descripción, en su caso, de las pruebas en curso actuales y propuestas. 3. Descripción de los lotes y resumen de los resultados de las pruebas de control durante el proceso y de liberación como datos cuantitativos, en un formato tabular comparativo, para un lote a escala comercial del medicamento anterior y posterior al cambio (deberán facilitarse los certificados de análisis). No es necesario que los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio se generen simultáneamente; se aceptan los resultados de las pruebas históricas pertinentes. El titular de la autorización de comercialización deberá facilitar, previa solicitud, los datos de los dos siguientes lotes de producción completa y comunicarlos si no se ajustan a las especificaciones (con la acción propuesta). El uso de un lote a menor escala puede ser aceptable cuando esté justificado. 4. Descripción de los lotes y resumen de los resultados de las pruebas de control durante el proceso y de liberación como datos cuantitativos, en un formato tabular comparativo, para al menos tres lotes consecutivos a escala comercial del medicamento antes y después del cambio (deberán facilitarse los certificados de análisis). No es necesario que los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio se generen simultáneamente; se aceptan los resultados de las pruebas históricas pertinentes. 5. Justificación/evaluación del riesgo que demuestre que el atributo no es significativo. 6. Justificación de la nueva prueba en proceso y límites. 7. Pruebas de que la nueva empresa/instalación cumple las prácticas correctas de fabricación. | | | |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Descripción del cambio** | **Condiciones que deben cumplirse** | | **Datos complementarios** | **Categoría de información** |
| **42. Cambio en la especificación/procedimiento analítico utilizado para liberar el excipiente, que implique lo siguiente:** | | | | |
| a. Supresión de una prueba | | 5, 8 | 1, 3 | Menor |
| b. Adición de una prueba | | 4 | 1-3 | Menor |
| c. Sustitución de un procedimiento analítico | | 1-3 | 1, 2 | Menor |
| d. Menor cambios en un sitio aprobado procedimiento analítico | | Ninguno | 1, 2 | Menor |
| e. Cambio de un procedimiento analítico interno a un procedimiento analítico compendial reconocido | | Ninguno | 1, 2 | Menor |
| f. Ampliación de un criterio de aceptación aprobado | | Ninguno | 1, 3 | Moderado |
| g. Reducción de un criterio de aceptación aprobado | | 3, 4, 6, 7 | 1 | Menor |
| **Condiciones** | | | | |
| 1. Los resultados de la validación del método demuestran que el procedimiento analítico propuesto es al menos equivalente al procedimiento analítico aprobado. 2. El procedimiento analítico sustituido mantiene o mejora la precisión, exactitud, especificidad y sensibilidad. 3. El cambio está dentro de los criterios de aceptación aprobados o se ha realizado para reflejar la nueva especificación de la monografía farmacopeica para el excipiente. 4. Los criterios de aceptación de los disolventes residuales están dentro de los límites de aceptación reconocidos o aprobados (por ejemplo, dentro de los límites de la ICH para un disolvente residual de clase 3 o de los requisitos de la farmacopea). 5. Se ha demostrado que la prueba suprimida es redundante en comparación con las pruebas restantes o ya no es un requisito de la farmacopea. 6. El procedimiento analítico sigue siendo el mismo, o los cambios en el procedimiento de ensayo son menores. 7. El cambio no es resultado de acontecimientos inesperados surgidos durante la fabricación (por ejemplo, una nueva impureza no cualificada, un cambio en los límites totales de impurezas). 8. Ya se ha autorizado un procedimiento analítico de prueba alternativo para el atributo/prueba de especificación y este procedimiento no se ha añadido a través de una presentación de cambio menor. | | | | |
| **Datos complementarios**   1. Especificación de excipientes actualizada. 2. Cuando se utilice un procedimiento analítico propio y se reivindique una norma de referencia reconocida, los resultados de un estudio de equivalencia entre los métodos propio y de referencia. 3. Justificación de la especificación del excipiente propuesta (por ejemplo, demostración de la idoneidad de la monografía para controlar el excipiente y el impacto potencial en el rendimiento del medicamento). | | | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Descripción del cambio** | **Condiciones**  **que deben cumplirse** | **Datos complementarios** | **Categoría de información** |
| **43. Cambie en la norma/monografía (Es decir, especificaciones) reivindicada para el excipiente** | Ninguno | 1-4 | Moderado |
| 1-5 | 1-4 | Menor |
| **Condiciones** | | | |
| 1. El cambio es de una norma de la Cámara a una norma/monografía farmacopeica. 2. El cambio se realiza exclusivamente para cumplir una norma/monografía farmacopeica. 3. No hay ningún cambio en las especificaciones de las propiedades funcionales del excipiente fuera de los rangos aprobados, y ningún cambio que resulte en un impacto potencial en el rendimiento del medicamento. 4. No se suprimen pruebas ni se relajan los criterios de aceptación de las especificaciones aprobadas, salvo para cumplir una norma/monografía farmacopeica. 5. No se suprime ni modifica ningún procedimiento analítico, salvo para cumplir una norma/monografía farmacopeica. | | | |
| **Datos complementarios** | | | |
| 1. Especificaciones de excipientes actualizadas. 2. Cuando se utilice un procedimiento analítico de la Cámara y se reclame una norma/monografía de farmacopea/compendio, los resultados de un estudio de equivalencia entre los métodos de la Cámara y del compendio. 3. Justificación de las especificaciones propuestas para el excipiente (por ejemplo, demostración de la idoneidad de la monografía para controlar el excipiente e impacto potencial en el rendimiento del medicamento). 4. Una declaración de que se mantiene la coherencia de la calidad y del proceso de producción del excipiente. | | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Descripción del cambio** | **Condiciones que deben cumplirse** | **Datos**  **complementarios** | **Categoría de información** |
| **44. Cambio en la fuente de un excipiente de una fuente vegetal o sintética a una fuente humana o animal que pueda suponer un riesgo viral o de EET.** | Ninguno | 2-7 | Mayor |
| **45. Cambio en la fuente de un excipiente de una fuente de riesgo de EET (por ejemplo, animal) a una fuente vegetal o sintética.** | Ninguno | 1, 3, 5, 6 | Moderado |
| **46. Sustitución en la fuente de un excipiente de una fuente de riesgo de EET a una fuente de riesgo de EET diferente (por ejemplo, fuente animal diferente, país**  **de origen diferente).** | 5, 6 | 2-7 | Menor |
| **47. Cambio en la fabricación de un excipiente biológico** | Ninguno | 2-7 | Mayor |
| 2 | 2-7 | Moderado |
| 1, 2 | 2-7 | Menor |
| **48. Cambio de proveedor de un excipiente derivado l plasma (por ejemplo, albúmina de suero humano).** | Ninguno | 3-8 | Mayor |
|  | 3 | 5, 6, 9 | Moderado |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **49. Cambio de proveedor de un excipiente de origen no biológico o de origen biológico (excluido el excipiente derivado del plasma)** | Ninguno | 2, 3, 5-7 | Moderado |
| 1, 5, 6 | 3 | Menor |
| **50. Cambio del lugar de ensayo del excipiente**  *Nota: La transferencia de pruebas a una instalación diferente dentro de un centro aprobado por las prácticas correctas de fabricación no se considera un cambio notificable, pero se trata como un cambio menor de las prácticas correctas de fabricación y se revisa durante las*  *inspecciones.* | 1 | 10 | Menor |
| **Condiciones** | | | |
| 1. No hay cambios en la especificación del excipiente o del medicamento fuera de los límites aprobados. 2. El cambio no afecta a un excipiente derivado de plasma humano. 3. El excipiente derivado de plasma humano del nuevo proveedor es un medicamento aprobado y el proveedor del nuevo excipiente no ha realizado cambios en la fabricación desde su última aprobación en el país/jurisdicción de la autoridad reguladora. 4. El excipiente no influye en la estructura/conformación del principio activo. 5. La fuente de riesgo de EET está cubierta por un certificado de aptitud EET y presenta un riesgo de EET igual o inferior del material previamente aprobado. 6. Cualquier nuevo excipiente no requiere la evaluación de los datos de seguridad vírica. | | | |
| **Datos complementarios**   1. Declaración del fabricante del excipiente de que éste es enteramente de origen vegetal o sintético. 2. Detalles de la fuente del excipiente (por ejemplo, especie animal, país de origen) y las medidas adoptadas durante el procesamiento para minimizar el riesgo de exposición a las EET. 3. Información que demuestre la comparabilidad en términos de propiedades fisicoquímicas y el perfil de impurezas del excipiente propuesto en comparación con el excipiente aprobado. 4. Información sobre el proceso de fabricación y sobre los controles realizados en las fases críticas del proceso de fabricación, así como sobre el intermedio del excipiente propuesto. 5. Descripción de los lotes y resumen de los resultados como datos cuantitativos, en formato tabular comparativo, para al menos tres lotes a escala comercial del excipiente propuesto. 6. Resultados comparativos de las pruebas previas y posteriores a los cambios para los atributos clave indicadores de estabilidad caracterizados por el fabricante para al menos tres lotes de medicamentos a escala comercial producidos con los cambios propuestos y almacenados en condiciones aceleradas y/o de estrés durante un mínimo de 3 meses. También deberán facilitarse los resultados de las pruebas que abarquen un mínimo de 6 meses en condiciones de tiempo real/temperatura real. Una posibilidad de 3 meses de datos en tiempo real podría ser aceptable si se justifica adecuadamente (por ejemplo, se puede demostrar que el efecto relevante, si está presente, ya se puede observar en 3 meses). No es necesario que los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio se generen simultáneamente; son aceptables los resultados históricos pertinentes de los lotes incluidos en el programa de estabilidad. Además, el fabricante debe comprometerse a llevar a cabo estudios de estabilidad en tiempo real para confirmar la duración total del medicamento en sus condiciones normales de almacenamiento y a informar a la DINAVISA de cualquier fallo en estos estudios de estabilidad a largo plazo. Cuando esté justificado, podrá aceptarse el uso de matrices, el uso de lotes a menor escala y/o el uso de menos de tres lotes del medicamento para las pruebas de estabilidad. 7. Información que evalúe el riesgo con respecto a la contaminación potencial con agentes adventicios (por ejemplo, impacto en los estudios de eliminación viral, o riesgo de EEB/EET), incluida la documentación de seguridad viral cuando sea necesario. 8. Datos completos de fabricación y seguridad clínica que respalden el uso del excipiente derivado de plasma humano propuesto. 9. Una carta del proveedor que certifique que no se han introducido cambios en el excipiente derivado del plasma en comparación con el medicamento correspondiente actualmente aprobado. 10. Pruebas de que la nueva empresa/instalación cumple las prácticas correctas de fabricación. | | | |

**Control del medicamento**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Descripción del cambio** | **Condiciones que deben cumplirse** | **Datos**  **complementarios** | **Categoría de información** |
| **51. Cambio que afecte a las pruebas de control de calidad del medicamento (liberación y estabilidad), que implique lo siguiente:**  *Nota: La transferencia de pruebas a una instalación diferente dentro de un centro aprobado por las prácticas correctas de fabricación no se considera un cambio notificable, pero se trata como un cambio menor de las prácticas correctas de fabricación y se revisa durante las inspecciones.* | | | |
| a. Transferencia de las actividades de pruebas de control de calidad para un ensayo no farmacopeico (interno) a una nueva empresa no aprobada en la autorización o licencia de comercialización actual o a un centro diferente dentro de la misma empresa. | Ninguno | 1, 2 | Moderado |
| 1-3 | 1, 2 | Menor |
| b. Transferencia de las actividades de pruebas de control de calidad de un ensayo de farmacopea a una nueva empresa no aprobada en la autorización o licencia de comercialización vigente. | Ninguno | 1, 2 | Moderado |
| 1 | 1, 2 | Menor |
| **Condiciones** | | | |
| 1. La prueba de control de calidad transferida no es un ensayo de potencia ni un bioensayo. 2. No hay cambios en el método de ensayo. 3. El traslado se realiza dentro de una instalación aprobada en la autorización de comercialización vigente para la realización de otras pruebas. | | | |
| **Datos complementarios** | | | |
| 1. Información que demuestre la cualificación de la transferencia de tecnología para los ensayos no incluidos en la farmacopea o la verificación para los ensayos incluidos en la farmacopea. 2. Pruebas de que la nueva empresa/instalación cumple las prácticas correctas de fabricación. | | | |
| **Descripción del cambio** | **Condiciones que deben cumplirse** | **Datos complementarios** | **Categoría de información** |
| **52. Cambio en la norma/monografía (es decir, especificaciones) reclamada para el medicamento, que implique lo siguiente:** | | | |
| a. Un cambio de una norma/monografía de farmacopea a una norma interna | Ninguno | 1-5 | Moderado |
| b. Un cambio de una norma interna a una norma/monografía de farmacopea o de una norma/monografía de farmacopea a una norma/monografía de farmacopea diferente. | 1-4 | 1-3 | Menor |
| **53. Modificación de las especificaciones del medicamento para ajustarse a una norma/monografía farmacopeica actualizada.** | 1, 2 | 1-3 | Menor |
| **Condiciones** | | | |
| 1. El cambio se realiza exclusivamente para cumplir con una monografía farmacopeica. 2. No hay cambios en las especificaciones de los medicamentos fuera de las gamas aprobadas. 3. No se suprimen pruebas ni se relajan los criterios de aceptación de las especificaciones aprobadas, salvo para cumplir una norma/monografía farmacopeica. 4. No se suprime ni modifica ningún procedimiento analítico, salvo para cumplir una norma/monografía farmacopeica. | | | |

|  |
| --- |
| **Datos complementarios** |
| 1. Información revisada sobre el etiquetado del medicamento, según proceda. 2. Una copia actualizada de las especificaciones del medicamento propuesto. 3. Cuando se utilice un procedimiento analítico propio y se reivindique una norma/monografía de farmacopea, los resultados de un estudio de equivalencia entre los métodos propio y de farmacopea. 4. Copias o resúmenes de los informes de validación si se utilizan nuevos procedimientos analíticos. 5. Justificación de las especificaciones con datos. |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Descripción del cambio** | **Condiciones**  **que deben cumplirse** | **Datos complementarios** | **Categoría de información** |
| **54. Cambios en la estrategia de control del medicamento, que impliquen lo siguiente:** | | | |
| a. Cambio de pruebas de producto final a controles previos para algunas pruebas (por ejemplo, pruebas de  liberación en tiempo real, tecnología analítica de procesos). | Ninguno | 1-3, 5 | Mayor |
| b. Adición de un nuevo atributo crítico de calidad a la estrategia de control | Ninguno | 1-5 | Moderado |
| c. Supresión de un atributo de calidad crítico de la estrategia de control | Ninguno | 1, 5 | Moderado |
| **Condiciones** | | | |
| Ninguno | | | |
| **Datos complementarios** | | | |
| 1. Información sobre los controles realizados en las fases críticas del proceso de fabricación y en los productos intermedios del producto propuesto. 2. Una copia actualizada de las especificaciones del medicamento propuesto. 3. Copias o resúmenes de los procedimientos analíticos si se utilizan nuevos procedimientos analíticos. 4. Copias o resúmenes de los informes de validación si se utilizan nuevos procedimientos analíticos para controlar el nuevo atributo crítico de calidad en el momento de la liberación. 5. Justificación y datos de apoyo para cada cambio propuesto en la estrategia de control. | | | |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Descripción del cambio** | **Condiciones que deben cumplirse** | **Datos complementarios** | | **Categoría de información** |
| **55. Cambio en la especificación/procedimiento analítico utilizado para liberar el medicamento, que implique lo siguiente:** | | | | |
| a. Supresión de un procedimiento analítico de prueba y/o de un criterio de aceptación | Ninguno | | 1, 6, 7 | Moderado |
| b. Adición de una prueba | 1, 2, 7 | | 1-3, 5 | Menor |
| c. Sustitución de un procedimiento analítico | Ninguno | | 1-5 | Moderado |
| 4, 5, 8 | | 1, 4, 5 | Menor |
| d. Cambios en un procedimiento analítico aprobado | Ninguno | | 1-5 | Moderado |
| 1, 3-5 | | 2, 4, 5 | Menor |
| e. Ampliación de un criterio de aceptación aprobado | Ninguno | | 1, 5, 7 | Moderado |
| f. Cambio de un procedimiento analítico interno a un procedimiento analítico compendial reconocido | Ninguno | | 1-5 | Moderado |
| 1, 5 | | 1-3 | Menor |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| g. Reducción de un criterio de aceptación aprobado | 1, 3, 6, 7 | 1 | Menor |
| **Condiciones** | | | |
| 1. No hay cambios en los límites/criterios de aceptación fuera de los límites aprobados para los ensayos aprobados utilizados en la liberación/estabilidad. 2. La prueba adicional no está destinada a controlar nuevas especies de impurezas. 3. El método de análisis es el mismo (por ejemplo, un cambio en la longitud o la temperatura de la columna, pero no un tipo diferente de columna o método) y no se detectan nuevas impurezas. 4. El procedimiento analítico modificado mantiene o mejora los parámetros de rendimiento del método. 5. El cambio no afecta a las pruebas de potencia. 6. Los criterios de aceptación de los disolventes residuales están dentro de los límites de aceptación reconocidos o aprobados (por ejemplo, dentro de los límites de la ICH para un disolvente residual de clase 3, o de los requisitos de la farmacopea). 7. El cambio no es consecuencia de acontecimientos inesperados surgidos durante la fabricación (por ejemplo, una nueva impureza no cualificada o un contenido de impurezas fuera de los límites aprobados). 8. El cambio es de un ensayo de farmacopea a otro ensayo de farmacopea o el titular de la solicitud de comercialización ha demostrado una mayor comprensión de la relación entre los parámetros del método y el rendimiento del método definido por un enfoque de desarrollo sistemático que incluye estudios de robustez. | | | |
| **Datos complementarios** | | | |
| 1. Una copia actualizada de la especificación del medicamento propuesto. 2. Copias o resúmenes de los procedimientos analíticos si se utilizan nuevos procedimientos analíticos. 3. Resultados de validación/cualificación si se utilizan nuevos procedimientos analíticos. 4. Resultados comparativos que demuestren que los procedimientos analíticos aprobados y propuestos son equivalentes. 5. Justificación de la modificación del procedimiento analítico (por ejemplo, demostración de la idoneidad del procedimiento analítico para controlar el medicamento, incluidos los productos de degradación) o de la modificación de la especificación (por ejemplo, demostración de la idoneidad del criterio de aceptación revisado para controlar el medicamento). 6. Justificación de la supresión de la prueba (por ejemplo, demostración de la idoneidad de la especificación revisada para controlar el producto final). 7. Pruebas documentadas de que se mantiene la coherencia de la calidad y del proceso de producción. | | | |

**Normas de referencia**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Descripción del cambio** | **Condiciones que deben cumplirse** | **Datos complementarios** | **Categoría de información** |
| **56. Sustitución de un patrón de referencia primario** | Ninguno | 1-2 | Moderado |
| **57. Cambio de las normas de referencia de una farmacopea o norma internacional a una norma interna (sin relación con la norma internacional).** | Ninguno | 1, 2 | Moderado |
| **58. Cambio del estándar de referencia de interno (sin relación con el estándar internacional) a un estándar de farmacopea o internacional.** | 3 | 1, 2 | Menor |
| **59. Calificación de un nuevo lote de patrón de referencia con respecto al patrón de referencia aprobado (incluida la calificación de un nuevo lote de un patrón de referencia secundario con respecto al patrón primario aprobado).** | 1 | 2 | Menor |
| **60. Modificación del protocolo de cualificación del patrón de referencia** | Ninguno | 3, 4 | Moderado |
| **61. Extensión de la vida útil del patrón de referencia o período de reanálisis** | 2 | 5 | Menor |

|  |
| --- |
| **Condiciones** |
| 1. La cualificación de una nueva norma se lleva a cabo de acuerdo con un protocolo aprobado. 2. La prolongación de la vida útil del patrón de referencia se lleva a cabo de acuerdo con un protocolo aprobado. 3. El patrón de referencia se utiliza para un ensayo fisicoquímico. |
| **Datos complementarios** |
| 1. Revisión del etiquetado del producto para reflejar el cambio de la norma de referencia, según proceda. 2. Datos de cualificación de las normas o materiales de referencia propuestos (por ejemplo, fuente, caracterización, certificado de análisis). 3. Justificación de la modificación del protocolo de cualificación de la norma de referencia. 4. Protocolo actualizado de cualificación de normas de referencia. 5. Resumen de las pruebas de estabilidad y resultados o datos de repetición de las pruebas en apoyo de la prolongación de la vida útil del patrón de referencia. |

**Sistema de cierre de envases**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Descripción del cambio** | **Condiciones que deben cumplirse** | **Datos**  **complementarios** | **Categoría de información** |
| **62. Modificación del sistema de cierre de un envase primario (por ejemplo, nuevo revestimiento, adhesivo, tapón, tipo de vidrio).**  *Nota: La adición de un nuevo sistema de cierre de envase (por ejemplo, la adición de una jeringa precargada cuando la presentación actualmente aprobada es sólo un*  *vial) se considera un cambio de presentación (véase* ***el cambio 35d****)*. | Ninguno | 1-7 | Moderado |
| 4 | 3, 7 | Menor |
| 1-3 | 3 | Menor |
| **63. Cambio de un envase reutilizable a un envase desechable sin cambios en el material en contacto con el producto (por ejemplo, cambio de un bolígrafo reutilizable a un bolígrafo desechable).** | Ninguno | 1, 3, 6 | Moderado |
| **64. Supresión de un sistema de cierre de envases**  *Nota: Debe notificarse a la autoridad reguladora la supresión de un sistema de cierre de envases, y debe actualizarse la información de etiquetado del producto, según proceda.* | Ninguno | 1 | Menor |
| **Condiciones** | | | |
| 1. No hay cambios en el tipo de cierre del contenedor ni en los materiales de construcción. 2. No hay ningún cambio en la forma o las dimensiones del cierre del envase. 3. El cambio se realiza únicamente para mejorar la calidad del envase y no modifica el material de contacto con el producto (por ejemplo, aumento del grosor del vial de vidrio sin modificar las dimensiones interiores). 4. La parte modificada no está en contacto con el medicamento. | | | |
| **Datos complementarios** | | | |
| 1. Información revisada sobre el etiquetado del producto, según proceda. 2. Para los productos esterilizados, los resultados de la validación del proceso, salvo que se justifique lo contrario. 3. Actualizar el expediente con información sobre el sistema de cierre de envases propuesto, según proceda (por ejemplo, descripción, materiales de construcción de los componentes primarios del envase). 4. Resultados que demuestren la protección contra fugas, la ausencia de lixiviación de sustancias indeseables, la compatibilidad con el producto y los resultados de las pruebas de toxicidad y reactividad biológica. 5. Resumen de los resultados de las pruebas de liberación como datos cuantitativos, formato tabular comparativo, para al menos tres lotes consecutivos a escala comercial del medicamento antes y después   del cambio. No es necesario que los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio se generen simultáneamente; los resultados de las pruebas históricas pertinentes son aceptable. Si se justifica científicamente, puede aceptarse el uso de paréntesis para productos de varias resistencias, tamaños de envases y/o llenados.   1. Resultados comparativos de las pruebas antes y después de los cambios para los atributos clave indicadores de estabilidad caracterizados por el fabricante para al menos tres lotes de medicamentos a escala comercial producidos (a menos que se justifique lo contrario) con los cambios propuestos y almacenados en condiciones aceleradas y/o de estrés durante un mínimo de 3 meses. También deberán facilitarse los resultados de las pruebas que abarquen un mínimo de 6 meses en condiciones de tiempo real/temperatura real. Una posibilidad de 3 meses de datos en tiempo real podría ser aceptable si se justifica adecuadamente (por ejemplo, se puede demostrar que el efecto relevante, si está presente, ya se puede observar en 3 meses). No es necesario que los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio se generen simultáneamente; son aceptables los resultados históricos pertinentes de los lotes incluidos en el programa de estabilidad. Además, el fabricante debe comprometerse a llevar a cabo estudios de estabilidad en tiempo real para confirmar la duración total del medicamento en sus condiciones normales de almacenamiento y a informar a la autoridad reguladora de cualquier fallo en estos estudios de estabilidad a largo plazo. Cuando esté justificado, podrá aceptarse el uso de matrices, el uso de lotes a menor escala y/o el uso de menos de tres lotes del medicamento para las pruebas de estabilidad.   Información que demuestre la idoneidad del sistema de envase/cierre propuesto con respecto a sus propiedades pertinentes (por ejemplo, resultados de los últimos rellenos de medios; resultados de estudios de interacción que demuestren la preservación de la integridad de las proteínas y el mantenimiento de la esterilidad para productos estériles; mantenimiento de la esterilidad en envases multidosis, pruebas de usuario). | | | |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Descripción del cambio** | **Condiciones que deben cumplirse** | **Datos complementarios** | | **Categoría de información** |
| **65. Cambio de proveedor de un componente primario del cierre de un envase, que implique lo siguiente:** | | | | |
| a. Sustitución o adición de un proveedor  *Nota: Un cambio en el sistema de cierre del envase que implique nuevos materiales de construcción, forma o dimensiones requerirá datos justificativos, como los que se muestran para el* ***cambio 62*** *sobre la modificación de un envase primario.*  *sistema de cierre*. | 1, 2 | | 1, 2 | Menor |
| b. Supresión de un proveedor | Ninguno | | Ninguno | Menor |
| **Condiciones** | | | | |
| 1. No hay cambios en el tipo de cierre del envase, materiales de construcción, forma y dimensiones, o en el proceso de esterilización para un componente de cierre de envase estéril. 2. No hay cambios en la especificación del componente de cierre del envase fuera de los criterios de aceptación aprobados. | | | | |
| **Datos complementarios** | | | | |
| 1. Carta del titular de la autorización de comercialización certificando que no hay cambios en el sistema de cierre del envase. 2. Certificado de análisis, o equivalente, del recipiente facilitado por el nuevo proveedor y comparación con el certificado de análisis, o equivalente, del recipiente homologado. | | | | |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Descripción del cambio** | **Condiciones que deben cumplirse** | **Datos**  **complementarios** | | **Categoría de información** | |
| **66. Cambio en la especificación utilizada para liberar un componente de cierre de envase primario o un componente de cierre de envase secundario funcional, que implique lo siguiente:** | | | | | |
| a. Supresión de una prueba | 1, 2 | 1, 2 | | Menor | |
| b. Adición de una prueba | 3 | 1, 2 | | Menor | |
| c. Sustitución de un procedimiento analítico | 6, 7 | 1-3 | Menor | |
| d. Modificaciones menores de un procedimiento analítico | 4-7 | 1-3 | Menor | |
| e. Ampliación de un criterio de aceptación | Ninguno | 1, 2 | Moderado | |
| f. Reducción de un criterio de aceptación | 8 | 1 | Menor | |
| **Condiciones** | | | | |
| 1. Se ha demostrado que la prueba suprimida es redundante en comparación con las pruebas restantes o ya no es un requisito de la farmacopea. 2. El cambio en la especificación no afecta a las propiedades funcionales del componente de cierre del envase y no tiene un impacto potencial en el rendimiento del medicamento. 3. El cambio no es necesario por sucesos recurrentes que surjan durante la fabricación o por problemas de estabilidad. 4. No hay cambios en los criterios de aceptación fuera de los límites aprobados. 5. El nuevo procedimiento analítico es del mismo tipo. 6. Los resultados de la validación del método demuestran que el procedimiento analítico nuevo o modificado es al menos equivalente al procedimiento analítico aprobado. 7. El procedimiento analítico nuevo o modificado mantiene o mejora la precisión, exactitud, especificidad y sensibilidad. 8. El cambio está dentro de los criterios de aceptación aprobados. | | | | |
| **Datos complementarios** | | | | |
| 1. Una copia actualizada de la especificación propuesta para el componente de cierre del envase primario o secundario funcional. 2. Justificación del cambio de especificación para un componente de cierre de envase primario. 3. Descripción del procedimiento analítico y, si procede, datos de validación. | | | | |

**Estabilidad**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Descripción del cambio** | **Condiciones que deben cumplirse** | **Datos**  **complementarios** | **Categoría de información** |
| **67. Cambio en la vida útil del medicamento, que implique lo siguiente:** | | | |
| a. Extensión (incluye la extensión de la vida útil del producto farmacéutico tal como está envasado para la venta, y el tiempo de conservación después de la apertura y después de la dilución o reconstitución). | Ninguno | 1-5 | Moderado |
| b. Reducción (incluye la reducción tal como está envasada para la venta, tras su apertura y tras su dilución o reconstitución). | Ninguno | 1-5 | Moderado |
| **Condiciones** | | | |
| Ninguno | | | |
| **Datos complementarios** | | | |
| 1. Información actualizada sobre el etiquetado del producto, según proceda. 2. Condiciones de almacenamiento y vida útil propuestas, según proceda. 3. Protocolo de estabilidad post-aprobación actualizado. 4. Justificación de la modificación del protocolo de estabilidad posterior a la homologación o del compromiso de estabilidad. 5. Los resultados de las pruebas de estabilidad en condiciones de tiempo real/temperatura real que cubran la vida útil propuesta generados en al menos tres lotes a escala comercial, a menos que se justifique lo contrario. | | | |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Descripción del cambio** | **Condiciones que deben cumplirse** | | **Datos complementarios** | **Categoría de información** |
| **68. Cambio en el protocolo de estabilidad posterior a la aprobación del medicamento, que implique lo siguiente:** | | | | |
| a. Cambio sustancial del protocolo de estabilidad posterior a la aprobación o del compromiso de estabilidad, como la supresión de una prueba, la sustitución de un procedimiento analítico o el cambio de la temperatura de almacenamiento. | | Ninguno | 1-5 | Moderado |
| b. Adición de prueba(s) al protocolo de estabilidad posterior a la homologación | | 1 | 1, 2, 4, 5 | Menor |
| c. Supresión de punto(s) temporal(es) del protocolo de estabilidad posterior a la aprobación dentro del período de validez aprobado | | 2 | 4, 5 | Menor |
| d. Sustitución de esterilidad esterilidad por las pruebas de integridad del  sistema envase/cierre | | Ninguno | 1, 2, 4, 5 | Moderado |
| 3 | 4, 5 | Menor |
| **Condiciones** | | | | |
| 1. La adición de la(s) prueba(s) no se debe a problemas de estabilidad ni a la identificación de nuevas impurezas. 2. La eliminación de puntos temporales se realiza de acuerdo con las directrices pertinentes (por ejemplo,   *(6)*).   1. El método utilizado para demostrar la integridad del sistema de envase/cierre ya ha sido aprobado como parte de una solicitud anterior relacionada con el medicamento. | | | | |
| **Datos complementarios** | | | | |
| 1. Copias o resúmenes de los procedimientos analíticos si se utilizan nuevos procedimientos analíticos. 2. Resultados de validación si se utilizan nuevos procedimientos analíticos. 3. Condiciones propuestas de almacenamiento y/o caducidad, según proceda. 4. Protocolo de estabilidad post-aprobación actualizado, incluyendo la justificación del cambio y el compromiso de estabilidad. 5. Resultados comparativos que demuestren que los procedimientos analíticos aprobados y propuestos son equivalentes. | | | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Descripción del cambio** | **Condiciones que deben cumplirse** | **Datos**  **complementarios** | **Categoría de información** |
| **69. Cambio en las condiciones de almacenamiento indicadas en la etiqueta para el medicamento o medicamentos biológicos diluidos o reconstituidos, que implique lo siguiente:** | | | |
| a. Adición o cambio de la(s) condición(es) de almacenamiento del, diluido o reconstituido (por ejemplo, ampliación o reducción de un criterio de temperatura, adición o cambio de las condiciones de la cadena de temperatura controlada). | Ninguno | 1-4, 6 | Moderado |
| b. Adición de una advertencia (por ejemplo, "No congelar") | Ninguno | 1, 2, 4, 5 | Moderado |
| c. Supresión de una advertencia (por ejemplo, "No congelar") | Ninguno | 1, 2, 4, 6 | Moderado |
| **Condiciones** | | | |
| Ninguno | | | |
| **Datos complementarios** | | | |
| 1. Información revisada sobre el etiquetado del producto, según proceda. 2. Condiciones de almacenamiento y vida útil propuestas. 3. Protocolo de estabilidad post-aprobación actualizado y compromiso de estabilidad. 4. Justificación de la modificación de las condiciones de almacenamiento etiquetado/declaración de precaución. 5. Los resultados de las pruebas de estabilidad en condiciones de estabilidad apropiadas que cubran la vida útil propuesta, generados en un lote a escala comercial, a menos que se justifique lo contrario. 6. Los resultados de las pruebas de estabilidad en condiciones apropiadas que abarquen el período de conservación propuesto, generados en al menos tres lotes a escala comercial, salvo que se justifique lo contrario. | | | |

# Apéndice 4

# Cambios en la información sobre seguridad, eficacia y etiquetado de los productos

Los ejemplos de cambios de seguridad y eficacia, cambios de información en el etiquetado del producto y cambios administrativos de información en el etiquetado del producto que figuran en este apéndice se facilitan a título aclaratorio. Sin embargo, dichos cambios no se limitan a los incluidos en este apéndice. También pueden dar lugar a cambios en la información de etiquetado del producto destinada a los profesionales sanitarios y a los pacientes, así como en las etiquetas interiores y exteriores.

Dado que la cantidad de datos de seguridad y eficacia necesarios para respaldar un cambio puede variar en función del impacto del cambio, el riesgo, las consideraciones de beneficio y las características específicas del producto este apéndice proporciona una lista de ejemplos de cambios en las distintas categorías en lugar de una tabla detallada que vincule cada cambio con los datos requeridos necesarios para respaldar ese cambio (como se proporciona en los apéndices 2 y 3 para los cambios de calidad). Se recomienda a los titulares de autorizaciones de comercialización que se pongan en contacto con la DINAVISA para obtener orientación sobre los datos necesarios para respaldar cambios importantes si se considera necesario.

1. **Cambios en la seguridad y la eficacia**

Las solicitudes de cambios de seguridad y eficacia requieren aprobación previa a la aplicación del cambio y suelen presentarse para cambios relacionados con la práctica clínica, la seguridad y las declaraciones de indicación.

Los siguientes son ejemplos de cambios de seguridad y eficacia que requieren datos de estudios clínicos y/o no clínicos, estudios observacionales post-comercialización o amplios datos de seguridad post-comercialización:

1. Cambia a la indicación:
   1. adición de una nueva indicación (por ejemplo, tratamiento de una enfermedad no especificada anteriormente);
   2. modificación de una indicación aprobada (por ejemplo, ampliación de la edad de uso o restricción de una indicación basada en estudios clínicos que demuestren falta de eficacia).
2. Modificación de la dosis recomendada y/o de la pauta posológica.
3. Modificación del uso en grupos de riesgo específicos (por ejemplo, adición de información sobre el uso en mujeres embarazadas o pacientes inmunodeprimidos).
4. Cambiar para añadir información sobre la coadministración con otros medicamentos.
5. Cambio para añadir una nueva vía de administración.
6. Cambio para añadir una nueva forma de dosificación (por ejemplo, sustitución de una suspensión inyectable por una torta liofilizada).
7. Cambio para añadir una nueva fuerza.
8. Cambio para añadir un nuevo dispositivo de administración (por ejemplo, añadir una jeringa precargada o una pluma).
9. Modificación de las medidas existentes de gestión de riesgos:
   1. supresión de una vía de administración, una forma de dosificación y/o una concentración existente por motivos de seguridad;
   2. supresión de una contraindicación (por ejemplo, uso en mujeres embarazadas);
   3. cambiar una contraindicación por una precaución.
10. **Cambios en la información del etiquetado de los productos**

Los suplementos sobre cambios en la información del etiquetado del producto deben presentarse para cambios que no requieran datos clínicos de eficacia y/o seguridad procedentes de estudios clínicos, pero que normalmente requieren amplios datos de farmacovigilancia (vigilancia de la seguridad). Los cambios en la información del etiquetado del producto requieren aprobación antes de su aplicación.

Los siguientes son ejemplos de cambios en la información de etiquetado de productos que están asociados con cambios que tienen un impacto en el uso clínico de un producto:

1. Adición de un acontecimiento adverso identificado como consistente con una asociación causal con la administración del medicamento biológico en cuestión.
2. Cambio en la frecuencia de aparición una reacción adversa determinada.
3. Adición de una contraindicación o advertencia (por ejemplo, identificación de una subpoblación específica de mayor riesgo, como las personas con una enfermedad concomitante o que toman medicamentos concomitantes, o un grupo de edad específico). Estos cambios pueden incluir acciones de gestión de riesgos recomendadas (por ejemplo, garantizar que el paciente sea consciente de determinados riesgos).
4. Refuerzo, aclaración o modificación del texto de la información del etiquetado del producto relativa a contraindicaciones, advertencias, precauciones y reacciones adversas.
5. Revisiones de las instrucciones de uso, incluyendo dosis, administración y preparación para la administración, para optimizar el uso seguro del medicamento biológico.
6. **Cambios administrativos en la información del etiquetado de los productos**

Los cambios administrativos en la información del etiquetado del producto son cambios en cualquiera de los elementos del etiquetado que no se espera que tengan un impacto en el uso seguro y eficaz del medicamento biológico. En algunos, estos cambios pueden requerir la notificación a la agencia regulador y la recepción de aprobación antes de su aplicación, mientras que en otros casos puede no ser necesario informar, como se describe a continuación.

Entre los ejemplos de cambios que requieren la notificación a la DINAVISA y la recepción de la aprobación antes de su aplicación por parte del titular de la autorización de comercialización se incluyen los siguientes:

1. Cambio en la denominación común o nombre comercial del medicamento biológico.

Algunos ejemplos de cambios que pueden no requerir la aprobación de la DINAVISA antes de su aplicación son:

1. Cambio de nombre del titular de la autorización de comercialización y/o del fabricante (por ejemplo, cambio de nombre debido a una fusión).
2. Actualización de la información de contacto del titular de la autorización de comercialización (por ejemplo, número de atención al cliente, direcciones de sitios web) o del nombre del distribuidor.
3. Pequeños cambios en la disposición de los elementos de información del etiquetado del producto o revisión de errores tipográficos sin modificar el contenido de la etiqueta.
4. Actualización de la información existente para la bibliografía referenciada sin añadir ni eliminar referencias.
5. Cambios realizados para ajustarse a un compendio oficial (por ejemplo, cambio del nombre común).
6. Cambios menores en el texto para añadir claridad en relación con el mantenimiento de la coherencia con las normas comunes de frases de etiquetado (por ejemplo, cambio de "no recomendado para niños" a "no debe utilizarse en niños").

Estos cambios administrativos de la información del etiquetado del producto (es decir, cambios no sujetos a aprobación previa que se han aplicado desde la última aprobación de la información del etiquetado del producto) deben incluirse al presentar el expediente de solicitud de modificación posterior para cambios de seguridad y eficacia o para cambios de la información del etiquetado del producto.

Entre los ejemplos de cambios que requieren la notificación a la DINAVISA y la recepción de la aprobación antes de su aplicación por parte del titular de la autorización de comercialización se incluyen los siguientes:

1. Cambio en la denominación común o nombre comercial del medicamento biológico

Algunos ejemplos de cambios que pueden no requerir la aprobación de la DINAVISA antes de su aplicación son:

1. Cambio de nombre del titular de la autorización de comercialización y/o del fabricante (por ejemplo, cambio de nombre debido a una fusión).
2. Actualización de la información de contacto del titular de la autorización de comercialización (por ejemplo, número de atención al cliente, direcciones de sitios web) o del nombre del distribuidor.
3. Pequeños cambios en la disposición de los elementos de información del etiquetado del producto o revisión de errores tipográficos sin modificar el contenido de la etiqueta.
4. Actualización de la información existente para la bibliografía referenciada sin añadir ni eliminar referencias.
5. Cambios realizados para ajustarse a un compendio oficial (por ejemplo, cambio del nombre común).
6. Cambios menores en el texto para añadir claridad en relación con el mantenimiento de la coherencia con las normas comunes de frases de etiquetado (por ejemplo, cambio de "no recomendado para niños" a "no debe utilizarse en niños").

Estos cambios administrativos de la información del etiquetado del producto (es decir, cambios no sujetos a aprobación previa que se han aplicado desde la última aprobación de la información del etiquetado del producto) deben incluirse al presentar el expediente de solicitud de modificación posterior para cambios de seguridad y eficacia o para cambios de la información del etiquetado del producto.