



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Resolución DINAUSA N° 224 /2025.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LOS PROCEDIMIENTOS PARA MODIFICACIONES POST REGISTRO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS, CONFORME A LA GUÍA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD NO. 1011, 2018: DIRECTRICES SOBRE PROCEDIMIENTOS Y REQUISITOS DE DATOS PARA CAMBIOS EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS REGISTRADOS.

Asunción, 19 de junio de 2025.

VISTO:

El Memorando DINAUSA MB N° 046/2025, por medio del cual el Departamento de Registro de Medicamentos Biológicos y Radiofármacos solicita la reglamentación de estos cambios mediante una resolución por la cual se establecen los requisitos para las modificaciones post registro en medicamentos biológicos.

CONSIDERANDO:

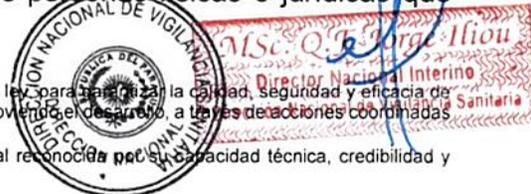
Que la Constitución de la República del Paraguay en su Capítulo VI “De la Salud”, Artículo 72. “Del control de calidad” dispone que: “El Estado velará por el control de la calidad de los productos alimenticios, químicos, farmacéuticos y biológicos, en las etapas de producción, importación y comercialización. 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 Ley N° 1119/1997 “De productos para la salud y otros”, establece disposiciones regulatorias de los productos para la salud.

Que la citada 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 reglamentará 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 la Ley N° 6788/2021, modificada por la Ley N° 7361/2024, dispone la autonomía de la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria y en su Artículo 3° establece que la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria (DINAUSA) será la autoridad responsable en materia de regulación sanitaria de productos para la salud como medicamentos y afines, así como también en materia de alimentos y afines, con las competencias de regulación, control y fiscalización de los alimentos, y afines de otras sustancias relacionadas con los alimentos, bebidas, aditivos y coadyuvantes alimentarios, alimentos dietéticos, ingredientes o materias primas a ser utilizadas en alimentos, envases en contacto con alimentos o artículos similares destinados a la alimentación humana, y a regulación, control, habilitación y fiscalización de los establecimientos, y de las actividades desarrolladas por las personas físicas o jurídicas que

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.
Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.





Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Resolución DINAUSA N° 224 /2025.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LOS PROCEDIMIENTOS PARA MODIFICACIONES POST REGISTRO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS, CONFORME A LA GUÍA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD NO. 1011, 2018: DIRECTRICES SOBRE PROCEDIMIENTOS Y REQUISITOS DE DATOS PARA CAMBIOS EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS REGISTRADOS.

Asunción, 19 de junio de 2025.

intervienen durante las etapas de: manipulación de alimentos, fabricación, elaboración, almacenamiento, fraccionamiento, control de calidad, disminución, expendio, comercialización, transporte, representación, importación, exportación, empaquetado, etiquetado, información y publicidad de alimentos y las tecnologías aplicadas a la industria alimentaria, de habilitación, inspección, registro sanitario, renovación de registro sanitario, despacho, importación y exportación y en todo otro concepto relacionado a sus funciones.

Que en virtud del Artículo 5º de la Ley N° 6788/2021, modificado por la Ley N° 7361/2024 la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria (DINAUSA), como Autoridad Regulatoria Nacional tiene por finalidad velar por la protección de la salud humana, prevé las funciones que deberá cumplir: “...2) *Establecer normas, reglamentos técnicos, guías y códigos de buenas prácticas en el ámbito cuya regulación y control le son asignados por ley, y actualizarlas de forma periódica en concordancia con la evolución científica y tecnológica...* 11) *Establecer medidas de carácter general para la aplicación de las buenas prácticas o mejores estándares técnicos para la producción, transporte, almacenamiento y las demás actividades dirigidas al consumo de los productos objeto de vigilancia de la entidad...* 15) *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...* 30) *Autorizar las importaciones y exportaciones de productos de su competencia, conforme a las disposiciones legales vigentes...* 33) *Regular y fiscalizar las actividades realizadas por las personas físicas o jurídicas que intervienen durante las etapas de la fabricación, elaboración, fraccionamiento, control de calidad, distribución, dispensación, comercialización, representación, importación, exportación, almacenamiento, información y publicidad de los productos alimenticios y otros que recaen bajo su competencia.* 34) *Regular, controlar y fiscalizar los alimentos, otras sustancias relacionadas con los alimentos, bebidas, aditivos y coadyuvantes alimentarios, alimentos dietéticos, ingredientes o materias primas a ser utilizadas en alimentos, envases en contacto con alimentos o artículos similares destinados a la alimentación humana; y otros afines y los que cuya regulación y control le sean asignados por ley...*”.

Que la Ley 6788/2021, en su Artículo 7º establece que la dirección, administración y representación legal de la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria (DINAUSA), 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.



Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Resolución DINAUSA N° 224 /2025.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LOS PROCEDIMIENTOS PARA MODIFICACIONES POST REGISTRO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS, CONFORME A LA GUÍA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD NO. 1011, 2018: DIRECTRICES SOBRE PROCEDIMIENTOS Y REQUISITOS DE DATOS PARA CAMBIOS EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS REGISTRADOS.

Asunción, 19 de junio de 2025.

Que la citada ley orgánica y su modificatoria en el Art. 53.- Adaptación de nomenclatura, permite a la DINAUSA la aplicación de las normas emitidas con anterioridad por otras autoridades que hacen a las funciones absorbidas.

Que a partir de la Ley N° 7050/2023, “Que aprueba el Presupuesto General de la Nación para el Ejercicio Fiscal 2023” se consagra la autarquía de la Entidad de la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria.

Que la Ley N° 7408/2024, aprueba el Presupuesto General de la Nación para el ejercicio fiscal 2025, el Anexo de Personal y las partidas presupuestarias de la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria.

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

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.

Que la Dirección General de Asuntos Legales se ha expedido favorablemente a la firma de la presente resolución según Dictamen DINAUSA DGAL N°2264, 19 de fecha 19 de junio de 2025.

POR TANTO; en ejercicio de sus atribuciones legales,

EL DIRECTOR NACIONAL INTERINO DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE VIGILANCIA SANITARIA

RESUELVE:

Artículo 1°.- Establecer los procedimientos para modificaciones post registro de medicamentos biológicos, conforme a la Guía de la Organización Mundial de la Salud N° 1011, 2018: Directrices sobre procedimientos y requisitos de datos para cambios en medicamentos biológicos registrados.

Artículo 2°.- Establecer que la DINAUSA podrá, mediante la aplicación de buenas prácticas

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.
Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.





Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Resolución DINAUSA N° 224 /2025.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LOS PROCEDIMIENTOS PARA MODIFICACIONES POST REGISTRO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS, CONFORME A LA GUÍA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD NO. 1011, 2018: DIRECTRICES SOBRE PROCEDIMIENTOS Y REQUISITOS DE DATOS PARA CAMBIOS EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS REGISTRADOS.

Asunción, 19 de junio de 2025.

de reliance, reconocer la aprobación de un cambio post registro cuando éste haya sido autorizado por una agencia regulatoria extranjera de referencia incluida en la Lista anual oficial conforme a la Ley N° 7256/2024 o sus actualizaciones.

Artículo 3°.- Aprobar las categorías de modificaciones post Registro, conforme al Anexo II, que forma parte de la presente Resolución.

Artículo 4°.- Aprobar los tipos de modificaciones post Registro en medicamentos biológicos que pueden afectar al ingrediente farmacéutico activo, a los productos intermedios y al producto final, conforme al Anexo III, que forma parte de la presente Resolución.

Artículo 5°.- Establecer que el titular del Registro Sanitario de medicamentos biológicos, para la solicitud de modificaciones posteriores al Registro Sanitario deberá dar cumplimiento a los siguientes requerimientos:

- Abonar el arancel correspondiente.
- Presentar la solicitud de modificación con carácter de declaración jurada, conforme al ANEXO I, que forma parte de la presente Resolución, identificando claramente el tipo o los tipos de cambios solicitados conforme lo establecido en el Anexo II, aprobado en el artículo 4° de la presente Resolución.
- Presentar documentación que respalde lo solicitado e información complementaria.

Artículo 6°.- Determinar que el titular del registro sanitario deberá abonar el arancel correspondiente a cada tipo de modificación de manera individual, incluso cuando estas se presentan agrupadas en una sola solicitud. En caso de que una modificación sea consecuencia de otra o esté vinculada a otra, el titular deberá notificar ambas modificaciones de manera obligatoria.

Artículo 7°.- Establecer que el Departamento de Registro de Medicamentos Biológicos y Radiofármacos podrá categorizar cualquier modificación no contemplada en la presente Resolución, según el grado de criticidad en que afecte la calidad, seguridad y eficacia del producto, para lo cual podrá solicitar la documentación respaldatoria que considere pertinente.

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.
Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



MSc. Jorge Iliou
Director Nacional Interino



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Resolución DINAUSA N° 224 /2025.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LOS PROCEDIMIENTOS PARA MODIFICACIONES POST REGISTRO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS, CONFORME A LA GUÍA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD NO. 1011, 2018: DIRECTRICES SOBRE PROCEDIMIENTOS Y REQUISITOS DE DATOS PARA CAMBIOS EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS REGISTRADOS.

Asunción, 19 de junio de 2025.

Artículo 8°.- Disponer que todas las modificaciones de Registros Sanitarios estarán sujetas a fiscalizaciones, las cuales se realizarán de manera aleatoria por la DINAUSA.

En caso de que se detecten modificaciones post-registro no declaradas, o modificaciones notificadas y/o implementadas con documentaciones y datos falsos, incompletos o incorrectos, se procederá de oficio a la suspensión de la autorización de comercialización hasta la regularización correspondiente.

Artículo 9°.- Disponer que el procedimiento de evaluación de modificaciones de mayor impacto se realizará en un plazo máximo de noventa (90) días hábiles a partir de la comunicación, los de impacto moderado se realizará en un plazo máximo de sesenta (60) días hábiles a partir de la comunicación.

Para los casos de las modificaciones de mayor impacto y de impacto moderado el Departamento de Registro de Medicamentos Biológicos y Radiofármacos evaluará las modificaciones y en caso de cumplimiento, se emitirá un certificado de autorización con la atestación correspondiente.

Artículo 10.- Establecer que el Departamento de Registro de Medicamentos Biológicos y Radiofármacos, emitirá un informe de evaluación con la observaciones encontradas y el titular deberá presentar el descargo en un plazo no mayor de treinta (30) días hábiles a partir de la notificación correspondiente. El plazo de levantamiento de la observación podrá ser ampliado por razones justificadas por el titular del registro sanitario y dependiendo del tipo de modificación solicitada. Si la nueva información presentada da cumplimiento a las observaciones, se emitirá la autorización de las modificaciones; en caso contrario, la solicitud de modificación quedará automáticamente sin efecto y el titular no podrá implementar la modificación.

Artículo 11.- Establecer que en caso de que se verifique que el titular haya realizado alguna modificación al medicamento biológico y no fuera notificada la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria (DINAUSA) y autorizada previamente, será pasible de medidas o sanciones cuya gravedad guardará proporcionalidad con el riesgo potencial que conlleva al tipo de modificación verificada.

Artículo 12.- Encomendar a la Dirección General de Evaluación y Registros Sanitarios, la implementación de lo establecido en la presente Resolución.

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad, eficacia y los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.
Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Resolución DINAUSA N° 224 /2025.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LOS PROCEDIMIENTOS PARA MODIFICACIONES POST REGISTRO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS, CONFORME A LA GUÍA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD NO. 1011, 2018: DIRECTRICES SOBRE PROCEDIMIENTOS Y REQUISITOS DE DATOS PARA CAMBIOS EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS REGISTRADOS.

Asunción, 19 de junio de 2025.

Artículo 13.- Establecer que la presente Resolución entrará en vigencia a partir del 01 de agosto de 2025.

Artículo 14.- Disponer que quedan sin efecto toda disposición de igual jerarquía contraria a lo establecido en la presente Resolución.

Artículo 15.- Comunicar a quienes corresponda y cumplido, archivar.



Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Resolución DINAvisa N° 224 /2025.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LOS PROCEDIMIENTOS PARA MODIFICACIONES POST REGISTRO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS, CONFORME A LA GUÍA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD NO. 1011, 2018: DIRECTRICES SOBRE PROCEDIMIENTOS Y REQUISITOS DE DATOS PARA CAMBIOS EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS REGISTRADOS.

Asunción, 19 de junio de 2025.

ANEXO I

SOLICITUD DECLARACIÓN JURADA DE MODIFICACIONES POST-REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS.

Asunción/día/mes/año

Sr./a. _____
Director/a Nacional
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Presente:

El que suscribe,

Responsable técnico:	
Cédula de identidad N°:	
Profesión:	
Reg. Prof. N°:	
Correo electrónico:	
Teléfono N°:	
Representante Legal:	
Cédula de identidad N°:	

En representación de la titular del registro sanitario, la Empresa con datos:

Razón social:	
Categoría (Importadora-Fabricante nacional-Fraccionadora/ensvasadora):	
RUC N°:	
Dirección, ciudad, país:	

Solicita para los fines pertinentes, las modificaciones de:

Ítem	Descripción del cambio	Especificar modificación conforme a la Guía (numeración y subtipo)

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.
Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



MSc. Q.F. Jorge Aliou
Director Nacional Interino
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Resolución DINAUSA N° 224 /2025.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LOS PROCEDIMIENTOS PARA MODIFICACIONES POST REGISTRO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS, CONFORME A LA GUÍA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD NO. 1011, 2018: DIRECTRICES SOBRE PROCEDIMIENTOS Y REQUISITOS DE DATOS PARA CAMBIOS EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS REGISTRADOS.

Asunción, 19 de junio de 2025.

En el registro sanitario del medicamento biológico con datos:

Denominación genérica:	
Forma farmacéutica:	
Denominación comercial:	
Origen (Importado – Nacional):	
Procedencia (según corresponda):	
Registro Sanitario N°:	
Fecha de emisión de Registro Sanitario:	
Fecha de vencimiento de Registro Sanitario:	

Por el presente documento, declaro bajo fe de juramento que:

- 1.- La modificación a implementar no altera las condiciones de calidad, seguridad y eficacia del producto en cuestión.
- 2.- Se implementarán únicamente las modificaciones notificadas, manteniendo invariable los demás datos registrados.
- 3.- El contenido de la información declarada es absolutamente cierta y veraz.
- 4.- Los documentos presentados son originales y vigentes.
- 5.- Tengo conocimiento de que cualquier incumplimiento ante la DINAUSA, es pasible de sanciones y/o multas para mi representada.

Atentamente,

Representante Legal
Firma y sello

Responsable Técnico
Firma y sello



Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Resolución DINAUSA N° 224 /2025.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LOS PROCEDIMIENTOS PARA MODIFICACIONES POST REGISTRO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS, CONFORME A LA GUÍA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD NO. 1011, 2018: DIRECTRICES SOBRE PROCEDIMIENTOS Y REQUISITOS DE DATOS PARA CAMBIOS EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS REGISTRADOS.

Asunción, 19 de junio de 2025.

ANEXO II

CATEGORÍAS DE MODIFICACIONES POST REGISTRO:

GLOSARIO DE TÉRMINOS:

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

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.
Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.





Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Resolución DINAUSA N° 224 /2025.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LOS PROCEDIMIENTOS PARA MODIFICACIONES POST REGISTRO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS, CONFORME A LA GUÍA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD NO. 1011, 2018: DIRECTRICES SOBRE PROCEDIMIENTOS Y REQUISITOS DE DATOS PARA CAMBIOS EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS REGISTRADOS.

Asunción, 19 de junio de 2025.

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 DINAUSA 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

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.
Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.





Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Resolución DINAvisa N° 224 /2025.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LOS PROCEDIMIENTOS PARA MODIFICACIONES POST REGISTRO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS, CONFORME A LA GUÍA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD NO. 1011, 2018: DIRECTRICES SOBRE PROCEDIMIENTOS Y REQUISITOS DE DATOS PARA CAMBIOS EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS REGISTRADOS.

Asunción, 19 de junio de 2025.

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

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



MSc. Q. F. Jorge Illion
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Resolución DINAUSA N° 224 /2025.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LOS PROCEDIMIENTOS PARA MODIFICACIONES POST REGISTRO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS, CONFORME A LA GUÍA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD NO. 1011, 2018: DIRECTRICES SOBRE PROCEDIMIENTOS Y REQUISITOS DE DATOS PARA CAMBIOS EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS REGISTRADOS.

Asunción, 19 de junio de 2025.

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.

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.

CATEGORÍAS DE MODIFICACIONES POST REGISTRO

1. 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.



Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Resolución DINAUSA N° 224 /2025.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LOS PROCEDIMIENTOS PARA MODIFICACIONES POST REGISTRO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS, CONFORME A LA GUÍA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD NO. 1011, 2018: DIRECTRICES SOBRE PROCEDIMIENTOS Y REQUISITOS DE DATOS PARA CAMBIOS EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS REGISTRADOS.

Asunción, 19 de junio de 2025.

1.1. Cambios de calidad mayores

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 DINAUSA antes de aplicar el cambio.

1.2 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 DINAUSA antes de implementar el cambio.

1.3- Cambios de calidad menores

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 DINAUSA, pero la DINAUSA debe ser notificada de los cambios dentro de un plazo de 30 días posteriores a la implementación.

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 DINAUSA 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 al Departamento de Registro de Medicamentos Biológicos y Radiofármacos, responsable de la revisión de la liberación de lotes.

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.





Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Resolución DINAUSA N° 224 /2025.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LOS PROCEDIMIENTOS PARA MODIFICACIONES POST REGISTRO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS, CONFORME A LA GUÍA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD NO. 1011, 2018: DIRECTRICES SOBRE PROCEDIMIENTOS Y REQUISITOS DE DATOS PARA CAMBIOS EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS REGISTRADOS.

Asunción, 19 de junio de 2025.

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

1.4- Cambios de calidad sin impacto:

El titular de la autorización de comercialización podrá aplicar los cambios que no repercutan en la calidad, seguridad y eficacia del producto sin revisión previa de la DINAUSA. Estos 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 cumplimiento 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.

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.
Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional, reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Alc. Jorge Illiou
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Resolución DINAUSA N° 224 /2025.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LOS PROCEDIMIENTOS PARA MODIFICACIONES POST REGISTRO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS, CONFORME A LA GUÍA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD NO. 1011, 2018: DIRECTRICES SOBRE PROCEDIMIENTOS Y REQUISITOS DE DATOS PARA CAMBIOS EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS REGISTRADOS.

Asunción, 19 de junio de 2025.

2.- CAMBIOS 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 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;

2.1. Cambios en la seguridad y la 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 pero 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).

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:

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.
Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.





Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Resolución DINAvisa N° 224 /2025.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LOS PROCEDIMIENTOS PARA MODIFICACIONES POST REGISTRO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS, CONFORME A LA GUÍA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD NO. 1011, 2018: DIRECTRICES SOBRE PROCEDIMIENTOS Y REQUISITOS DE DATOS PARA CAMBIOS EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS REGISTRADOS.

Asunción, 19 de junio de 2025.

- 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), validaciones y el plan de farmacovigilancia.

2.2.- Cambios en la información del etiquetado de los productos.

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 requieren 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 DINAvisa un expediente de solicitud de modificación previa que puede incluir lo siguiente:



Misión: Regular, vigilar y fiscalizar producción de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.
Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Resolución DINAUSA N° 224 /2025.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LOS PROCEDIMIENTOS PARA MODIFICACIONES POST REGISTRO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS, CONFORME A LA GUÍA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD NO. 1011, 2018: DIRECTRICES SOBRE PROCEDIMIENTOS Y REQUISITOS DE DATOS PARA CAMBIOS EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS REGISTRADOS.

Asunción, 19 de junio de 2025.

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

MSc. Q. F. Jorge Illiou
Director Nacional Interino
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Resolución DINAUSA N° 224 /2025.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LOS PROCEDIMIENTOS PARA MODIFICACIONES POST REGISTRO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS, CONFORME A LA GUÍA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD NO. 1011, 2018: DIRECTRICES SOBRE PROCEDIMIENTOS Y REQUISITOS DE DATOS PARA CAMBIOS EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS REGISTRADOS.

Asunción, 19 de junio de 2025.

ANEXO III

TIPOS DE CAMBIOS POST REGISTROS SANITARIOS DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS.

Los ejemplos presentados en este Anexo tienen como finalidad asistir a los titulares de registro sanitario en la clasificación de los cambios post registro realizados. La información resumida en las tablas siguientes proporcionan orientación sobre:

- Las condiciones que deben cumplirse para que un cambio sea clasificado como mayor, moderado o menor. Si no se cumple alguna de las condiciones establecidas para un cambio determinado, éste será automáticamente considerado dentro de la categoría de notificación inmediatamente superior. Por ejemplo, si no se cumplen todas las condiciones recomendadas para un cambio moderado de calidad, dicho cambio se considerará como un cambio mayor.
- La información de respaldo necesaria para el cambio, ya sea para ser presentados ante la DINAUSA o para ser conservados por el titular del registro sanitario. Si no se aporta alguno de los datos exigidos, si estos difieren o no se consideran aplicables, deberá proporcionarse una justificación científica adecuada.
- La categoría de notificación correspondiente (cambio de calidad mayor, moderado o menor).

Los titulares de registros sanitarios deben aplicar el juicio científico, apoyarse en la orientación de DINAUSA o contactarla en caso de que un cambio no esté incluido en las tablas, pero tenga potencial de impactar la calidad del producto. Asimismo, se recomienda contactar a la DINAUSA si un cambio debe clasificarse en una categoría superior debido a que no se cumplieron las condiciones especificadas o cuando la información de respaldo no esté descrita.

1. CAMBIOS EN EL PRINCIPIO ACTIVO.

1.1) 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 un ingrediente farmacéutico activo (IFA) no necesitan someterse a revisión si se hace referencia a la edición actual del compendio o farmacopea, pero los cambios deben notificarse a la DINAUSA y estar disponibles para su inspección.

1.2) Cambios de calidad que afectan a la liberación de lotes:

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asociados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.
Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.





Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Resolución DINAvisa N° 224 /2025.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LOS PROCEDIMIENTOS PARA MODIFICACIONES POST REGISTRO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS, CONFORME A LA GUÍA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD NO. 1011, 2018: DIRECTRICES SOBRE PROCEDIMIENTOS Y REQUISITOS DE DATOS PARA CAMBIOS EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS REGISTRADOS.

Asunción, 19 de junio de 2025.

1.2.1) FABRICACIÓN:

Descripción del cambio	Condiciones que deben cumplirse	Datos complementarios	Categoría de información
1. Cambio a una instalación de fabricación de Ingredientes farmacéuticos activos (IFAs):			
a. Sustitución o adición de una instalación de fabricación del IFA 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 IFAs de monoproducción a multiproducción.	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:			
<ol style="list-style-type: none"> La instalación propuesta es una instalación aprobada de sustancias activas para biológicos (para la misma empresa/titular de la autorización de comercialización). 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) La nueva instalación/suite está bajo la misma supervisión de garantía de calidad/control de calidad. El cambio propuesto no implica requisitos adicionales de contención. Debe seguir existiendo al menos un centro/fabricante, previamente autorizado, que desempeñe la misma función que el/los que se van a suprimir. 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:			
<ol style="list-style-type: none"> Cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación por parte de la nueva instalación. Nombre, dirección y responsabilidades (por ejemplo, fermentación, purificación) de la instalación propuesta. Resumen de los estudios de validación del proceso y resultados. Comparabilidad de la sustancia activa 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. Justificación de la clasificación de cualquier cambio en el proceso de fabricación y/o control como moderado o menor. 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. 			



M.Sc. Q.F. Jorge Illi
Director Nacional Interino
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.
Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Resolución DINAUSA N° 224 /2025.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LOS PROCEDIMIENTOS PARA MODIFICACIONES POST REGISTRO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS, CONFORME A LA GUÍA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD NO. 1011, 2018: DIRECTRICES SOBRE PROCEDIMIENTOS Y REQUISITOS DE DATOS PARA CAMBIOS EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS REGISTRADOS.

Asunción, 19 de junio de 2025.

- consecutivos a escala comercial del IFA antes y después del cambio. 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 IFAs 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. 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 DINAUSA 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 demuestre la ausencia de arrastre o contaminación cruzada.

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 calificación del banco de células.	Ninguno	3-4	Moderado
	6	4	Menor

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Msc. Q. Fulgencio R. Moreno
Director Nacional Interino



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Resolución DINAUSA N° 224 /2025.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LOS PROCEDIMIENTOS PARA MODIFICACIONES POST REGISTRO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS, CONFORME A LA GUÍA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD NO. 1011, 2018: DIRECTRICES SOBRE PROCEDIMIENTOS Y REQUISITOS DE DATOS PARA CAMBIOS EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS REGISTRADOS.

Asunción, 19 de junio de 2025.

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 DINAUSA.
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 del IFA 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.
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 del IFA derivado 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. 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 buenas prácticas de fabricación.

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



MSc. Q. Jorge Liou
Director Nacional Interino
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Resolución DINAUSA N° 224 /2025.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LOS PROCEDIMIENTOS PARA MODIFICACIONES POST REGISTRO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS, CONFORME A LA GUÍA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD NO. 1011, 2018: DIRECTRICES SOBRE PROCEDIMIENTOS Y REQUISITOS DE DATOS PARA CAMBIOS EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS REGISTRADOS.

Asunción, 19 de junio de 2025.

10. Datos no clínicos y clínicos justificativos o solicitud de exención de estudios <i>in vivo</i> con justificación.			
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 <i>in vitro</i> 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



MSc. Q. F. Jorge Illou
Dirección Nacional Interino
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Resolución DINAUSA N° 224 /2025.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS DIRECTRICES PARA LAS MODIFICACIONES POST REGISTRO EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS, BASADA EN LA GUÍA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD: DIRECTRICES SOBRE PROCEDIMIENTOS Y REQUISITOS DE DATOS PARA CAMBIOS EN MEDICAMENTOS BIOTERAPÉUTICOS REGISTRADOS - 2017.

7. Cambio en el proceso de purificación, 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 iónico ¹ 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 purificación	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			

Dr. Sc. Dr. Jorge Aliou
Director Nacional Interino
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.
Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Resolución DINAUSA N° 224 /2025.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS DIRECTRICES PARA LAS MODIFICACIONES POST REGISTRO EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS, BASADA EN LA GUÍA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD: DIRECTRICES SOBRE PROCEDIMIENTOS Y REQUISITOS DE DATOS PARA CAMBIOS EN MEDICAMENTOS BIOTERAPÉUTICOS REGISTRADOS - 2017.

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 purificación.
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 del IFA.
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 del IFA para el producto no recombinante.
4. Para los IFAs obtenidos a partir de fuentes con riesgo de transmisión de agentes de encefalopatía espongiforme bovina/encefalopatía espongiforme transmisible (EEB/EET), información y pruebas de que el material no plantea un riesgo potencial de EEB/EET.
5. Resultados de la validación del proceso.
6. Comparabilidad del IFA 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.
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 del IFA pre-cambio y post-cambio. 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 del IFA anterior y posterior al cambio. 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.
9. Resultados comparativos de las pruebas previas y posteriores a los cambios para los atributos clave

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos, en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Resolución DINAUSA N° 224 /2025.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS DIRECTRICES PARA LAS MODIFICACIONES POST REGISTRO EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS, BASADA EN LA GUÍA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD: DIRECTRICES SOBRE PROCEDIMIENTOS Y REQUISITOS DE DATOS PARA CAMBIOS EN MEDICAMENTOS BIOTERAPÉUTICOS REGISTRADOS - 2017.

- 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 justifica adecuadamente.
10. 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 DINAUSA 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.
 11. 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 IFA a escala comercial producido con los cambios propuestos en condiciones de ensayo en tiempo real/temperatura real. 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. 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 DINAUSA de cualquier fallo en estos estudios de estabilidad a largo plazo en curso. Cuando esté justificado, podrá aceptarse el uso de matrices, lotes a menor escala y/o el uso de condiciones de degradación forzada o temperatura acelerada para las pruebas de estabilidad.
 12. 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 el IFA post-cambio.
 13. Información que evalúe el riesgo con respecto a la contaminación potencial con agentes imprevistos (por ejemplo, impacto en los estudios de eliminación de virus y riesgo de EEB/EET).
 14. Datos que describen 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 que el reprocesamiento repercuta en el IFA.
 15. Demostración de que la nueva o revisada fase de conservación no tiene ningún impacto negativo en la calidad del medicamento.

11. Cambio en el equipo utilizado en el proceso de fabricación del ingrediente farmacéutico activo (IFA), 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	Ninguno	1-3, 5	Moderado



Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Resolución DINAUSA N° 224 /2025.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS DIRECTRICES PARA LAS MODIFICACIONES POST REGISTRO EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS, BASADA EN LA GUÍA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD: DIRECTRICES SOBRE PROCEDIMIENTOS Y REQUISITOS DE DATOS PARA CAMBIOS EN MEDICAMENTOS BIOTERAPÉUTICOS REGISTRADOS - 2017.

funcionamiento diferentes, pero con el mismo material de contacto con el producto	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 local 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.

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 del IFA 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.
4. Información sobre lixiviados 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.

12. Cambio en la especificación de los materiales de partida/intermedios, 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	Ninguno	4, 7, 9, 10	Moderado



Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Resolución DINAUSA N° 224 /2025.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS DIRECTRICES PARA LAS MODIFICACIONES POST REGISTRO EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS, BASADA EN LA GUÍA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD: DIRECTRICES SOBRE PROCEDIMIENTOS Y REQUISITOS DE DATOS PARA CAMBIOS EN MEDICAMENTOS BIOTERAPÉUTICOS REGISTRADOS - 2017.

origen biológico (por ejemplo, tripsina bovina por tripsina porcina).	8	4, 7	Menor
Condiciones			
<ol style="list-style-type: none"> El cambio de especificación de los materiales está dentro de los límites aprobados. El grado de los materiales es el mismo o es de mayor calidad, en su caso. No hay cambios en la especificación de la sustancia farmacológica fuera de los límites aprobados. No hay cambios en el perfil de impurezas de la sustancia farmacológica fuera de los límites aprobados. 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. El cambio no es necesario por sucesos recurrentes que surjan durante la fabricación o por problemas de estabilidad. La prueba no se refiere a un atributo crítico (por ejemplo, contenido, impureza, cualquier característica física crítica o pureza microbiana). El cambio afecta a las materias primas compendiadas de origen biológico (excluidos los materiales derivados del plasma humano). 			
Datos complementarios			
<ol style="list-style-type: none"> Información revisada sobre la calidad y los controles de los materiales, anterior y posterior al cambio. 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. El uso de un lote a menor escala puede ser aceptable cuando esté justificado. 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 del IFA pre-cambio y post-cambio. Se aceptan los resultados de pruebas históricas pertinentes. 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. Justificación/evaluación del riesgo que demuestre que el atributo no es significativo. Información que evalúe el riesgo con respecto a la contaminación potencial con agentes imprevistos (por ejemplo, impacto en los estudios de eliminación de virus y riesgo de EEB/EET). Información que demuestre la idoneidad de los materiales/reactivos auxiliares de ambas fuentes mediante la comparabilidad del IFA. 			

15. Modificación de las pruebas durante el proceso y/o de los criterios de aceptación aplicados durante la fabricación del IFA, 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	Ninguno	1-4, 6, 8	Moderado

Dr. Jorge Ilioi
Director Nacional Interino
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.
Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Resolución DINAUSA N° 224 /2025.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS DIRECTRICES PARA LAS MODIFICACIONES POST REGISTRO EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS, BASADA EN LA GUÍA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD: DIRECTRICES SOBRE PROCEDIMIENTOS Y REQUISITOS DE DATOS PARA CAMBIOS EN MEDICAMENTOS BIOTERAPÉUTICOS REGISTRADOS - 2017.

proceso	1-4	1, 4, 5, 8	Menor
e. Supresión de una prueba en proceso que pueda tener un efecto significativo en la calidad general del IFA.	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. <i>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.</i>	1-3, 5, 6	9	Menor

Condiciones

1. Ningún cambio en la especificación del IFA fuera de los límites aprobados.
2. Ningún cambio en el perfil de impurezas del IFA 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 del IFA.
2. Especificación actualizada del IFA, si se ha modificado.
3. Copias o resúmenes de los procedimientos analíticos si se utilizan nuevos procedimientos analíticos.
4. Cuadro comparativo o descripción 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 del IFA anterior y posterior al cambio. 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. 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. Se aceptan los resultados de pruebas históricas pertinentes. 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.

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.





Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Resolución DINAUSA N° 224 /2025.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS DIRECTRICES PARA LAS MODIFICACIONES POST REGISTRO EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS, BASADA EN LA GUÍA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD: DIRECTRICES SOBRE PROCEDIMIENTOS Y REQUISITOS DE DATOS PARA CAMBIOS EN MEDICAMENTOS BIOTERAPÉUTICOS REGISTRADOS - 2017.

- | | |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| 8. | Justificación de la nueva prueba en proceso y límites. |
| 9. | Pruebas de que la nueva empresa/instalación cumple las buenas prácticas de fabricación. |

1.2.2) CONTROL DEL INGREDIENTE FARMACÉUTICO ACTIVO (IFA):

Descripción del cambio	Condicione s que deben cumplirse	Datos complementario s	Categoría de información
17. Cambio que afecte a las pruebas de control de calidad (liberación y estabilidad) del IFA, que implique lo siguiente:			
<i>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.</i>			
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	Condicione s que deben cumplirse	Datos complementario s	Categoría de información
18. Cambio en las especificaciones de la norma/monografía farmacopeica solicitada para el ingrediente farmacéutico activo (IFA), que implique lo siguiente:			
a. Un cambio de una norma/monografía de farmacopea a una norma interna	Ninguno	1-5	Moderado



M.Sc. Dr. Jorge Illion
 Director Nacional Interino
 Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.
Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Resolución DINAvisa N° 224 /2025.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS DIRECTRICES PARA LAS MODIFICACIONES POST REGISTRO EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS, BASADA EN LA GUÍA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD: DIRECTRICES SOBRE PROCEDIMIENTOS Y REQUISITOS DE DATOS PARA CAMBIOS EN MEDICAMENTOS BIOTERAPÉUTICOS REGISTRADOS - 2017.

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
19. Modificación de las especificaciones del IFA 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 los IFAs 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 IFAs propuestos.
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.

20. Cambios en la estrategia de control del IFA, 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			



Se. Dr. Jorge Iliou
Director Nacional Interino
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Resolución DINAUSA N° 224 /2025.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS DIRECTRICES PARA LAS MODIFICACIONES POST REGISTRO EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS, BASADA EN LA GUÍA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD: DIRECTRICES SOBRE PROCEDIMIENTOS Y REQUISITOS DE DATOS PARA CAMBIOS EN MEDICAMENTOS BIOTERAPÉUTICOS REGISTRADOS - 2017.

1. Información sobre los controles realizados en las fases críticas del proceso de fabricación y sobre los productos intermedios del IFA propuesto.
2. Copia actualizada de las especificaciones de IFAs propuestos.
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.

21. Cambio en la especificación/procedimiento analítico utilizado para liberar el IFA, 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

Jorge Aliou
Director Nacional Interino
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.
Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Resolución DINAUSA N° 224 /2025.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS DIRECTRICES PARA LAS MODIFICACIONES POST REGISTRO EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS, BASADA EN LA GUÍA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD: DIRECTRICES SOBRE PROCEDIMIENTOS Y REQUISITOS DE DATOS PARA CAMBIOS EN MEDICAMENTOS BIOTERAPÉUTICOS REGISTRADOS - 2017.

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 del IFA(s).
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 del IFA.
6. Pruebas documentadas de que se mantiene la coherencia de la calidad.

2. CAMBIOS EN EL PRODUCTO FINAL:

Los datos justificativos requeridos para respaldar cualquier modificación en la calidad del producto deberán ser ingresados a través del sistema DINAUSApy, conforme a los procedimientos establecidos. Para obtener información detallada sobre los requisitos técnicos y regulatorios aplicables, se recomienda la consulta de las directrices de la Organización Mundial de la Salud (OMS) relativas a las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) y a los criterios de calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos biológicos obtenidos mediante tecnología de ADN recombinante. Asimismo, deberán considerarse las disposiciones pertinentes de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH), asegurando el cumplimiento de los estándares globales en la gestión de modificaciones de calidad.



Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Resolución DINA VISA N° 224 /2025.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS DIRECTRICES PARA LAS MODIFICACIONES POST REGISTRO EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS, BASADA EN LA GUÍA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD: DIRECTRICES SOBRE PROCEDIMIENTOS Y REQUISITOS DE DATOS PARA CAMBIOS EN MEDICAMENTOS BIOTERAPÉUTICOS REGISTRADOS - 2017.

2.1) Cambios de calidad para ajustarse a los compendios y/o farmacopeas actualizadas:

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 fabricantes deben garantizar la conformidad con la versión vigente de los ensayos analíticos referenciados en la autorización de comercialización aprobada. Las modificaciones en los métodos de compendio/farmacopea o en las especificaciones del medicamento no estarán sujetas a revisión si dichas modificaciones se alinean con la edición actual del compendio o farmacopea correspondiente. No obstante, todos los cambios deben ser notificados a DINA VISA y estar disponibles para inspección, asegurando el cumplimiento de los requisitos regulatorios y la trazabilidad de las actualizaciones metodológicas.

Algunos ajustes para cumplir con compendios o farmacopeas reconocidas pueden requerir aprobación previa de DINA VISA, sin importar cuándo se realice la actualización de la farmacopea. Será necesaria una solicitud de modificación en los siguientes casos:

- Cambios en pruebas de control de calidad para la liberación del producto (por ejemplo, potencia).
- Modificaciones que afecten la información de etiquetado.
- Alteraciones con posible impacto en la calidad, seguridad o eficacia del producto.

2.2) Cambios de calidad que afectan a la liberación de lotes:

Cuando se realicen modificaciones posteriores a la aprobación del producto que afecten el protocolo de liberación de lotes, como cambios en los procedimientos de ensayo, estándares de referencia o centros de laboratorio, así como los requisitos de análisis de muestras, el titular de la autorización de comercialización deberá informar a la entidad encargada de la revisión de lotes. Estos procedimientos aplican a cambios de calidad mayores y moderados, previamente autorizados por la autoridad reguladora, y a cambios de calidad menores que ya han sido implementados. Por ejemplo, la calificación de un nuevo lote de patrón de referencia frente al aprobado puede considerarse un cambio menor, siempre que se realice conforme a un protocolo y especificación previamente aprobados. Sin embargo, todos los cambios deben notificarse a DINA VISA.

2.2.1) DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN DEL PRODUCTO FINAL:

Descripción del cambio	Condiciones que deben cumplirse	Datos complementarios	Categoría de información

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.
Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



A. Sc. Q. G. Jorge Illiou
Director Nacional Interino
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Resolución DINAUSA N° 224 /2025.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS DIRECTRICES PARA LAS MODIFICACIONES POST REGISTRO EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS, BASADA EN LA GUÍA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD: DIRECTRICES SOBRE PROCEDIMIENTOS Y REQUISITOS DE DATOS PARA CAMBIOS EN MEDICAMENTOS BIOTERAPÉUTICOS REGISTRADOS - 2017.

22. Cambio en la descripción o composición del medicamento, que implique lo siguiente:			
a. Adición de una forma de dosificación o cambio en la formulación.	Ninguno	1-10	Mayor
b. Cambio en el volumen de llenado	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 IFA.	Ninguno	1, 5, 7, 9, 10	Mayor
	2, 4, 5	1, 5, 7	Moderado
d. Adición de una nueva presentación.	Ninguno	1, 5, 7-10	Mayor

Condiciones
<ol style="list-style-type: none"> No se considera que haya cambios importantes en el proceso de fabricación para acomodar el nuevo volumen de llenado. No se recomienda modificar la dosis. El cambio consiste en estrechar el volumen de llenado manteniendo el límite inferior de volumen extraíble. La nueva concentración está entre corchetes de las concentraciones aprobadas existentes. 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
<ol style="list-style-type: none"> Información revisada sobre el etiquetado del medicamento, según proceda. Datos de caracterización que demuestren la comparabilidad de la nueva forma farmacéutica y/o formulación. Descripción y composición de la forma farmacéutica si hay cambios en la composición o la dosis. 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). 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. Control de excipientes si se proponen nuevos excipientes. Información sobre la especificación, los procedimientos analíticos en caso de utilización de nuevos métodos, la validación de los procedimientos analíticos, los análisis de tres lotes consecutivos a escala comercial. Información sobre el sistema de cierre del envase y los materiales lixiviables y extraíbles, si alguno de los componentes ha cambiado. 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.

George Liou
Director Nacional Interino
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Resolución DINAUSA N° 224 /2025.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS DIRECTRICES PARA LAS MODIFICACIONES POST REGISTRO EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS, BASADA EN LA GUÍA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD: DIRECTRICES SOBRE PROCEDIMIENTOS Y REQUISITOS DE DATOS PARA CAMBIOS EN MEDICAMENTOS BIOTERAPÉUTICOS REGISTRADOS - 2017.

meses de datos en tiempo real podría ser aceptable si se justifica adecuadamente. 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 DINAUSA 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.

10. Datos clínicos de apoyo o una justificación de por qué no son necesarios tales estudios.

2.2.2) DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN DEL PRODUCTO FINAL: CAMBIO A UN DILUYENTE:

Descripción del cambio	Condiciones que deben cumplirse	Datos Complementarios	Categoría de información
23. 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 diluyente	Ninguno	1-6	Moderado
	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

- 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.
- Tras la reconstitución, no hay cambios en la especificación del medicamento fuera de los límites aprobados.
- El diluyente propuesto está disponible comercialmente en país/jurisdicción de la agencia reguladora.
- La adición de la línea de llenado de diluyente se realiza en una instalación de llenado autorizada.

Datos complementarios



Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Resolución DINAUSA N° 224 /2025.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS DIRECTRICES PARA LAS MODIFICACIONES POST REGISTRO EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS, BASADA EN LA GUÍA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD: DIRECTRICES SOBRE PROCEDIMIENTOS Y REQUISITOS DE DATOS PARA CAMBIOS EN MEDICAMENTOS BIOTERAPÉUTICOS REGISTRADOS - 2017.

1. Diagrama de flujo, incluyendo controles, 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. 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.

2.2.3) FABRICACIÓN:

Descripción del cambio	Condiciones que deben cumplirse	Datos complementarios	Categoría de Información
24. Cambio en el espacio físico aprobado, que implica lo siguiente:			
a. Establecimiento de un nuevo espacio físico	Ninguno	1	Mayor
b. Ampliación del espacio físico aprobado	Ninguno	1	Mayor
c. Reducción del espacio físico aprobado (cualquier cambio que reduzca o limite la gama de parámetros utilizados para definir el espacio físico).	1	1	Menor
Condiciones			
1. La reducción del espacio físico 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 físico.			

25. 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



Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Resolución DINAUSA N° 224 /2025.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS DIRECTRICES PARA LAS MODIFICACIONES POST REGISTRO EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS, BASADA EN LA GUÍA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD: DIRECTRICES SOBRE PROCEDIMIENTOS Y REQUISITOS DE DATOS PARA CAMBIOS EN MEDICAMENTOS BIOTERAPÉUTICOS REGISTRADOS - 2017.

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, 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. 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. 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 DINAUSA de cualquier fallo en estos estudios de estabilidad a largo plazo. Cuando esté justificado.

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.





Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Resolución DINAUSA N° 224 /2025.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS DIRECTRICES PARA LAS MODIFICACIONES POST REGISTRO EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS, BASADA EN LA GUÍA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD: DIRECTRICES SOBRE PROCEDIMIENTOS Y REQUISITOS DE DATOS PARA CAMBIOS EN MEDICAMENTOS BIOTERAPÉUTICOS REGISTRADOS - 2017.

	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 demuestre la ausencia de arrastre o contaminación cruzada.

26. Cambio en el proceso de fabricación del producto terminado, 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	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. <i>Nota: El cambio en el tamaño del equipo no se considera uso de un equipo similar/comparable.</i>
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



Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Resolución DINAUSA N° 224 /2025.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS DIRECTRICES PARA LAS MODIFICACIONES POST REGISTRO EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS, BASADA EN LA GUÍA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD: DIRECTRICES SOBRE PROCEDIMIENTOS Y REQUISITOS DE DATOS PARA CAMBIOS EN MEDICAMENTOS BIOTERAPÉUTICOS REGISTRADOS - 2017.

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.
2. Información sobre las pruebas de control durante el proceso, si procede.
3. Resultados de la validación del proceso, 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. 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. 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.

27. 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



Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Resolución DINAUSA N° 224 /2025.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS DIRECTRICES PARA LAS MODIFICACIONES POST REGISTRO EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS, BASADA EN LA GUÍA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD: DIRECTRICES SOBRE PROCEDIMIENTOS Y REQUISITOS DE DATOS PARA CAMBIOS EN MEDICAMENTOS BIOTERAPÉUTICOS REGISTRADOS - 2017.

f. Adición o sustitución de una prueba en proceso como resultado de un problema de seguridad o calidad.	Ninguno	1-4, 6, 8	Moderado
28. Cambio en el lugar de ensayo de los controles durante el proceso. <i>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.</i>	1-3, 5, 6	9	Menor

Condiciones

- No hay cambios en la especificación del medicamento fuera de los límites aprobados.
- No hay cambios en el perfil de impurezas del medicamento fuera de los límites aprobados.
- El cambio no es necesario por sucesos recurrentes que surjan durante la fabricación o por problemas de estabilidad.
- La prueba no se refiere a un atributo crítico (por ejemplo, contenido, impurezas, cualquier característica física crítica o pureza microbiana).
- El procedimiento analítico sustituido mantiene o mejora la precisión, exactitud, especificidad y sensibilidad, si procede.
- No hay cambios en los límites de control en proceso fuera de los límites aprobados.
- El procedimiento de prueba sigue siendo el mismo, o los cambios en el procedimiento de prueba son menores.

Datos complementarios

- Información revisada sobre los controles realizados en las fases críticas del proceso de fabricación y sobre los productos intermedios del IFA.
- Actualización de la especificación del medicamento si se ha modificado.
- Copias o resúmenes de los procedimientos analíticos.
- Cuadro comparativo o descripción, en su caso, de las pruebas en curso actuales y propuestas.
- 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. 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. El uso de un lote a menor escala puede ser aceptable cuando esté justificado.
- 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). Se aceptan los resultados de las pruebas históricas pertinentes.
- Justificación/evaluación del riesgo que demuestre que el atributo no es significativo.
- Justificación de la nueva prueba en proceso y límites.
- Pruebas de que la nueva empresa/instalación cumple las prácticas correctas de fabricación.

29. Cambio en la especificación/procedimiento analítico utilizado para liberar el excipiente, que implique lo siguiente:



Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Resolución DINAUSA N° 224 /2025.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS DIRECTRICES PARA LAS MODIFICACIONES POST REGISTRO EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS, BASADA EN LA GUÍA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD: DIRECTRICES SOBRE PROCEDIMIENTOS Y REQUISITOS DE DATOS PARA CAMBIOS EN MEDICAMENTOS BIOTERAPÉUTICOS REGISTRADOS - 2017.

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 de 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

- Los resultados de la validación del método demuestran que el procedimiento analítico propuesto es al menos equivalente al procedimiento analítico aprobado.
- El procedimiento analítico sustituido mantiene o mejora la precisión, exactitud, especificidad y sensibilidad.
- 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.
- 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).
- Se ha demostrado que la prueba suprimida es redundante en comparación con las pruebas restantes o ya no es un requisito de la farmacopea.
- El procedimiento analítico sigue siendo el mismo, o los cambios en el procedimiento de ensayo son menores.
- 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).
- 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

- Especificación de excipientes actualizada.
- 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 propios y de referencia.
- Justificación de la especificación del excipiente propuesta.

30. Cambio en la norma/monografía (Es decir, especificaciones) reivindicada para el excipiente	Ninguno	1-4	Moderado
	1-5	1-4	Menor

Condiciones



Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Resolución DINAUSA N° 224 /2025.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS DIRECTRICES PARA LAS MODIFICACIONES POST REGISTRO EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS, BASADA EN LA GUÍA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD: DIRECTRICES SOBRE PROCEDIMIENTOS Y REQUISITOS DE DATOS PARA CAMBIOS EN MEDICAMENTOS BIOTERAPÉUTICOS REGISTRADOS - 2017.

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.

31. 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
32. 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
33. 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
34. Cambio en la fabricación de un excipiente biológico.	Ninguno	2-7	Mayor
	2	2-7	Moderado
	1, 2	2-7	Menor
35. Cambio de proveedor de un excipiente derivado de plasma (por ejemplo, albúmina de suero humano).	Ninguno	3-8	Mayor
	3	5, 6, 9	Moderado



Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Resolución DINAUSA N° 224 /2025.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS DIRECTRICES PARA LAS MODIFICACIONES POST REGISTRO EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS, BASADA EN LA GUÍA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD: DIRECTRICES SOBRE PROCEDIMIENTOS Y REQUISITOS DE DATOS PARA CAMBIOS EN MEDICAMENTOS BIOTERAPÉUTICOS REGISTRADOS - 2017.

36. 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
37. Cambio del lugar de ensayo del excipiente <i>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.</i>	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 declarando el 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, 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. 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 DINAUSA 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.

[Handwritten signature]
Director Nacional Interino
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Resolución DINAUSA N° 224 /2025.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS DIRECTRICES PARA LAS MODIFICACIONES POST REGISTRO EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS, BASADA EN LA GUÍA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD: DIRECTRICES SOBRE PROCEDIMIENTOS Y REQUISITOS DE DATOS PARA CAMBIOS EN MEDICAMENTOS BIOTERAPÉUTICOS REGISTRADOS - 2017.

	(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.

2.2.4) CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO:

Descripción del cambio	Condiciones que deben cumplirse	Datos complementarios	Categoría de información
38. Cambio que afecte a las pruebas de control de calidad del producto terminado (liberación y estabilidad), que implique lo siguiente:			
<i>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.</i>			
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 inicial 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 buenas prácticas de laboratorio.			
39. Cambio en las especificaciones de la norma/monografía del producto terminado, que implique lo siguiente:			



N. Sc. Q. F. Jorge Illion
Director Nacional Interino
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Resolución DINAUSA N° 224 /2025.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS DIRECTRICES PARA LAS MODIFICACIONES POST REGISTRO EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS, BASADA EN LA GUÍA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD: DIRECTRICES SOBRE PROCEDIMIENTOS Y REQUISITOS DE DATOS PARA CAMBIOS EN MEDICAMENTOS BIOTERAPÉUTICOS REGISTRADOS - 2017.

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
40. Modificación de las especificaciones del producto terminado para ajustarse a una norma/monografía farmacopeica actualizada.	1, 2	1-3	Menor
Condiciones			
<ol style="list-style-type: none"> El cambio se realiza exclusivamente para cumplir con una monografía farmacopeica. No hay cambios en las especificaciones de los medicamentos fuera de las gamas aprobadas. No se suprimen pruebas ni se relajan los criterios de aceptación de las especificaciones aprobadas, salvo para cumplir una norma/monografía farmacopeica. No se suprime ni modifica ningún procedimiento analítico, salvo para cumplir una norma/monografía farmacopeica. 			

Datos complementarios
<ol style="list-style-type: none"> Información revisada sobre el etiquetado del medicamento, según proceda. Una copia actualizada de las especificaciones del medicamento propuesto. 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. Copias o resúmenes de los informes de validación si se utilizan nuevos procedimientos analíticos. Justificación de las especificaciones con datos.

41. Cambios en la estrategia de control del producto terminado, 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			
Ninguna			
Datos complementarios			



Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Resolución DINAUSA N° 224 /2025.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS DIRECTRICES PARA LAS MODIFICACIONES POST REGISTRO EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS, BASADA EN LA GUÍA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD: DIRECTRICES SOBRE PROCEDIMIENTOS Y REQUISITOS DE DATOS PARA CAMBIOS EN MEDICAMENTOS BIOTERAPÉUTICOS REGISTRADOS - 2017.

1. Información sobre los controles realizados en las fases críticas del proceso de fabricación y en los productos intermedios del medicamento.
2. Una copia actualizada de las especificaciones del medicamento propuesto.
3. Copias o resúmenes de los 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.

42. Cambio en la especificación/procedimiento analítico utilizado para liberar el producto terminado, 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			



Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Resolución DINAUSA N° 224 /2025.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS DIRECTRICES PARA LAS MODIFICACIONES POST REGISTRO EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS, BASADA EN LA GUÍA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD: DIRECTRICES SOBRE PROCEDIMIENTOS Y REQUISITOS DE DATOS PARA CAMBIOS EN MEDICAMENTOS BIOTERAPÉUTICOS REGISTRADOS - 2017.

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 o de la modificación de la especificación.
6. Justificación de la supresión de la prueba.
7. Pruebas documentadas de que se mantiene la coherencia de la calidad y del proceso de producción.

3. CAMBIOS EN MATERIALES DE REFERENCIA.

3.1) PRINCIPIO ACTIVO:

Descripción del cambio	Condiciones que deben cumplirse	Datos complementarios	Categoría de información
43. Sustitución de un patrón de referencia primario.	Ninguno	1-2	Moderado
44. Cambio de la norma de referencia de farmacopea o norma internacional a norma interna (sin relación con la norma internacional).	Ninguno	1, 2	Moderado
45. Cambio del estándar de referencia interno (sin relación con el estándar internacional) a estándar de farmacopea o internacional.	3	1, 2	Menor



Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.
Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

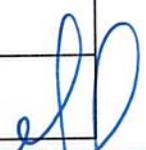
Resolución DINAUSA N° 224 /2025.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS DIRECTRICES PARA LAS MODIFICACIONES POST REGISTRO EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS, BASADA EN LA GUÍA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD: DIRECTRICES SOBRE PROCEDIMIENTOS Y REQUISITOS DE DATOS PARA CAMBIOS EN MEDICAMENTOS BIOTERAPÉUTICOS REGISTRADOS - 2017.

46. 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
47. Cambio del protocolo de cualificación del patrón de referencia	Ninguno	3, 4	Moderado
48. Prolongación de la vida útil del patrón de referencia o del período de reanálisis	2	5	Menor
<p>Condiciones</p> <ol style="list-style-type: none"> La cualificación del nuevo patrón de referencia se ajusta a un protocolo aprobado. La prolongación de la vida útil del patrón de referencia se ajusta a un protocolo aprobado. El patrón de referencia se utiliza para un ensayo fisicoquímico. <p>Datos complementarios</p> <ol style="list-style-type: none"> Justificación del cambio de norma de referencia. Información que demuestre la cualificación de las normas o materiales de referencia propuestos. Justificación de la modificación del protocolo de cualificación de la norma de referencia. Protocolo actualizado de cualificación de normas de referencia. Resumen de las pruebas de estabilidad y resultados que apoyan la ampliación de la vida útil del patrón de referencia. 			

3.2. PRODUCTO TERMINADO:

49. Sustitución de un patrón de referencia primario.	Ninguno	1-2	Moderado
50. 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
51. Cambio del estándar de referencia de interno (sin relación con el estándar internacional) a un estándar de farmacopea o internacional.	3	1, 2	Menor
52. 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
53. Modificación del protocolo de cualificación del patrón de referencia	Ninguno	3, 4	Moderado
54. Extensión de la vida útil del patrón de referencia o período de reanálisis.	2	5	Menor


MSc. Q.F. Jorge Iliou
Director Nacional Interino
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Resolución DINAUSA N° 224 /2025.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS DIRECTRICES PARA LAS MODIFICACIONES POST REGISTRO EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS, BASADA EN LA GUÍA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD: DIRECTRICES SOBRE PROCEDIMIENTOS Y REQUISITOS DE DATOS PARA CAMBIOS EN MEDICAMENTOS BIOTERAPÉUTICOS REGISTRADOS - 2017.

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.

4. CAMBIOS EN LA ESTABILIDAD:

4.1) PRINCIPIO ACTIVO:

Descripción del cambio	Condiciones que deben cumplirse	Datos complementarios	Categoría de información
55. Cambio en la vida útil del IFA o de un producto intermedio almacenado del IFA, 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).			

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Resolución DINAUSA N° 224 /2025.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS DIRECTRICES PARA LAS MODIFICACIONES POST REGISTRO EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS, BASADA EN LA GUÍA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD: DIRECTRICES SOBRE PROCEDIMIENTOS Y REQUISITOS DE DATOS PARA CAMBIOS EN MEDICAMENTOS BIOTERAPÉUTICOS REGISTRADOS - 2017.

Datos complementarios

1. Resumen de las pruebas de estabilidad y sus resultados.
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.
5. Resultados de las pruebas de estabilidad. En el caso de las sustancias intermedias, datos que demuestran 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 DINAUSA 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.

56. Cambio en el protocolo de estabilidad posterior a la aprobación del IFA, que implique lo siguiente:

a. Cambio sustancial del protocolo de estabilidad posterior a la aprobación	Ninguno	1-5	Moderado
	1	1, 2, 4, 5	Menor
b. Adición de prueba(s) al protocolo de estabilidad posterior al registro	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)

Datos complementarios



Dr. Jorge Aliou
Director Nacional Interino
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Resolución DINAUSA N° 224 /2025.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS DIRECTRICES PARA LAS MODIFICACIONES POST REGISTRO EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS, BASADA EN LA GUÍA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD: DIRECTRICES SOBRE PROCEDIMIENTOS Y REQUISITOS DE DATOS PARA CAMBIOS EN MEDICAMENTOS BIOTERAPÉUTICOS REGISTRADOS - 2017.

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 al registro.

57. Cambio en las condiciones de almacenamiento del IFA, que implique lo siguiente:			
a. Adición o modificación de las condiciones de almacenamiento del IFA	Ninguno	1-4	Moderado
	1, 2	1-3	Menor
b. Adición de una advertencia	Ninguno	1, 3, 4	Moderado
	1	1, 3, 4	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.			

4.2 PRODUCTO TERMINADO:

Descripción del cambio	Condiciones que deben cumplirse	Datos complementarios	Categoría de información
58. Cambio en la vida útil del producto terminado, 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

Director Nacional Interino
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Resolución DINAUSA N° 204 /2025.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS DIRECTRICES PARA LAS MODIFICACIONES POST REGISTRO EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS, BASADA EN LA GUÍA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD: DIRECTRICES SOBRE PROCEDIMIENTOS Y REQUISITOS DE DATOS PARA CAMBIOS EN MEDICAMENTOS BIOTERAPÉUTICOS REGISTRADOS - 2017.

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			
Ninguna			
Datos complementarios			
<ol style="list-style-type: none"> 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. 			

59. 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.	Ninguna	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 por las pruebas de integridad del sistema envase/cierre	Ninguna	1, 2, 4, 5	Moderado
	3	4, 5	Menor
Condiciones			
<ol style="list-style-type: none"> 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)). 3. 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			



Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Resolución DINAUSA N° 224 /2025.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS DIRECTRICES PARA LAS MODIFICACIONES POST REGISTRO EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS, BASADA EN LA GUÍA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD: DIRECTRICES SOBRE PROCEDIMIENTOS Y REQUISITOS DE DATOS PARA CAMBIOS EN MEDICAMENTOS BIOTERAPÉUTICOS REGISTRADOS - 2017.

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.

5. 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 se facilitan a título aclaratorio. Sin embargo, dichos cambios no se limitan a los incluidos en esta sección. 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.

5.1) 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. Cambio de la indicación:
 - a. adición de una nueva indicación (por ejemplo, tratamiento de una enfermedad no especificada anteriormente);
 - b. 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
7. Cambio para añadir una nueva fuerza.
8. Cambio para añadir un nuevo dispositivo de administración
9. Modificación de las medidas existentes de gestión de riesgos:



Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Resolución DINAUSA N° 224 /2025.-

POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS DIRECTRICES PARA LAS MODIFICACIONES POST REGISTRO EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS, BASADA EN LA GUÍA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD: DIRECTRICES SOBRE PROCEDIMIENTOS Y REQUISITOS DE DATOS PARA CAMBIOS EN MEDICAMENTOS BIOTERAPÉUTICOS REGISTRADOS - 2017.

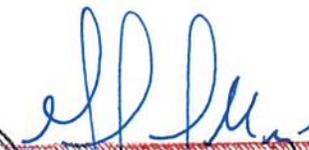
- a. supresión de una vía de administración, una forma de dosificación y/o una concentración existente por motivos de seguridad;
- b. supresión de una contraindicación
- c. cambiar una contraindicación por una precaución.

5.2) 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.

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 de 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.



Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.