

GUÍA TÉCNICA: ESTABLECE LOS REQUISITOS PARA LA SOLICITUD DE MODIFICACIONES AL REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS (G-MOBI)

Contenido

1. Introducción	3
2. Alcance	3
3. Glosario	4
4. Clasificación de modificaciones	6
4.1 Modificaciones de aspectos de calidad y terapéuticas.....	6
4.2 Categorías de modificaciones de aspectos de calidad	6
5. Consideraciones especiales	7
5.1 Manejo de riesgo frente a una modificación	7
5.2 Estudio de comparabilidad	8
5.3 Transferencia tecnológica.....	8
5.4 Estudios puente para productos biológicos	9
5.5 Producto biológico similar	10
6. Antecedentes que se deben presentar para una modificación terapéutica al registro sanitario	10
6.1. Nuevas indicaciones	11
6.2. Grupo etario.....	11
6.3. Esquema posológico	11
6.4. Vía de administración	11
7. Antecedentes que se deben presentar para una modificación de aspectos de calidad al registro sanitario.....	12
7.1 Proceso de Fabricación	12
7.2 Fabricante.....	12
7.3 Fórmula.....	13
7.4 Especificaciones de producto terminado	13
7.5 Metodología analítica	14
7.6 Período de eficacia	14
7.7 Tipo de envase	14
8. Procedimientos	15
9.1 Modificaciones de aspectos de calidad en el principio activo	17
9.1.1 Modificaciones en el proceso de fabricación (3.2.S.2).....	17
9.1.2. Control del principio activo (3.2.S.4).....	27
9.1.3 Estándares o materiales de referencia (3.2.S.5)	29
9.1.4 Modificaciones al sistema de envase-cierre (3.2.S.6)	30
9.1.5 Modificación al Estudio de Estabilidad (3.2.S.7)	32
9.2. Modificaciones de aspectos de calidad en el producto terminado	34

9.2.1 Descripción y composición del medicamento (3.2.P.1; 3.2.P.2)	34
9.2.2 Fabricación (3.2.P.3)	36
9.2.3 Cambio en los controles (pruebas en proceso y/o criterios de aceptación) (3.2.P.4)	41
9.2.4 Control del producto farmacéutico terminado (3.2.P.5)	44
9.2.5 Estándar de referencia (3.2.P.6)	47
9.2.6 Sistema de cierre envase (3.2.P.7).....	47
9.2.7 Estabilidad (3.2.P.8)	50
10. Cambios en la información de seguridad, eficacia que son considerados una modificación terapéutica de un producto biológico (Módulo 4 y 5)	52
10.1. Cambios de seguridad y eficacia	52
11. Marco regulatorio y referencias	53

1. Introducción

El Instituto de Salud Pública (ISP), consideró necesario emitir lineamientos para orientar a los titulares de registro sanitario en relación a los antecedentes requeridos para la solicitud de modificaciones al registro sanitario de los productos farmacéuticos de origen biológico (Guía MOBI), de manera de facilitar su correcta presentación, con información completa y actualizada, que fundamente y respalde la solicitud de acuerdo al tipo de modificación requerida.

Las solicitudes de modificaciones deben considerar el grado de complejidad de los productos biológicos presentando los antecedentes necesarios, acorde a la solicitud requerida, demostrando que se mantiene la calidad, seguridad y eficacia del medicamento.

Este documento recoge aspectos de la normativa vigente chilena, así como las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de agencias de regulación sanitaria como la Agencia de EEUU (*U.S. Food & Drug Administration - FDA*), la Agencia Europea (*European Medicines Agency - EMA*) y de *The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH).

2. Alcance

Este documento complementario a la normativa sanitaria vigente tiene como objetivo general describir todas las modificaciones de aspectos de calidad (que incluyen las analíticas, de proceso, periodos de eficacia, entre otros), y las modificaciones terapéuticas que afecten la seguridad y eficacia, todas ellas, susceptibles de generar cambios en el registro sanitario ya aprobado, de productos biológicos, clasificados según el D.S. N° 3/10 como vacunas, sueros, hemoderivados, hormonas, biotecnológicos o de origen recombinante, alérgenos y terapia génica, y que deben ser presentadas ante el ISP para su autorización..

Por otra parte, el objetivo específico es profundizar en los conceptos y presentar ejemplos para la correcta presentación de solicitudes de modificaciones de este tipo de productos.

El solicitante se hace responsable de la veracidad de los documentos e información entregada para respaldar la solicitud de registro y sus posteriores modificaciones, conforme a lo dispuesto en el artículo 210° del Código Penal.

Además, todo el respaldo técnico de los registros y sus modificaciones deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria para su verificación cuando ésta lo requiera.

3. Glosario

Análisis de riesgo: Es la estimación del riesgo asociada con los peligros identificados.

Atributo de calidad: Una propiedad o característica física, química, biológica o microbiológica.

Atributo de calidad crítico: Una propiedad o característica física, química, biológica o microbiológica que se selecciona por su capacidad para indicar la consistencia de la calidad del producto dentro de un límite, rango o distribución apropiado para garantizar la calidad deseada del producto.

Banco de células maestro (BCM/MCB): Una alícuota de un único conjunto de células que generalmente se ha preparado a partir del clon de células seleccionado en condiciones definidas, dispensado en múltiples contenedores y almacenado en condiciones definidas.

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

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, los equipos o las instalaciones. También se conoce como "cambio de control y fabricación de productos químicos" en otros documentos.

Cambio de seguridad y eficacia: cambios que tienen un impacto en el uso clínico del producto biológico en relación con la seguridad, eficacia, dosificación y administración, y que requieren datos clínicos o posteriores, estudios de mercado, y en algunos casos estudios pre-clínicos clínicamente relevantes, para apoyar el cambio.

Control en proceso: Verificaciones realizadas durante la fabricación para monitorear o ajustar el proceso para asegurar que el producto intermedio o final cumpla con sus especificaciones. El control del entorno de producción o el equipo también puede considerarse como parte del control en proceso.

Criterios de aceptación: Criterios, expresados por límites numéricos, rangos u otras medidas adecuadas, que deben cumplirse para liberar el principio activo, el producto farmacéutico o los materiales en diferentes etapas de su fabricación.

Información técnica: corresponde entre otros al folleto de información al profesional, folleto de información al paciente, rótulos de envase primario y secundario.

Ejercicio de comparabilidad: Las actividades incluyendo diseño de estudios, ejecución de éstos y evaluación de datos realizados en igualdad de condiciones, y

de manera paralela, para investigar si un producto previo al cambio y otro posterior a la modificación, son similares.

Espacio de diseño: La combinación y la interacción multidimensional de las variables de entrada (ejemplo, los atributos del material) y parámetros de proceso que han demostrado que proporcionan garantía de calidad.

Estándares/materiales de referencia: Materiales exhaustivamente caracterizados, utilizados como referencias contra los cuales se evalúan lotes de productos biológicos. Estos materiales son fundamentales para garantizar la calidad de los productos biológicos, así como la consistencia de la producción, y son esenciales para el establecimiento de una dosificación clínica adecuada.

Estrategia de control: Un conjunto de controles planificados, derivados de la comprensión del proceso y del producto, que asegura el rendimiento del proceso y la calidad del producto. Los controles pueden incluir parámetros y atributos relacionados con principios activos, materiales y componentes del producto farmacéutico, condiciones de funcionamiento de las instalaciones y equipos, controles en proceso, especificaciones del producto terminado y métodos asociados y la frecuencia de monitoreo y control.

Protocolos de comparabilidad: Establecimiento de evaluaciones a ser realizadas y establecimiento de límites aceptados para demostrar la falta de efectos negativos que puedan alterar la seguridad o eficacia del producto frente a los cambios específicos realizados al registro sanitario. Estos protocolos son altamente específicos con un plan bien definido en relación a futuras implementaciones de cambios en la calidad; referido como "protocolo de control de modificaciones post-aprobación" en sus documentos.

Pruebas de liberación en tiempo real: Pruebas analíticas o físico-químicas que proporcionan la capacidad de evaluar y garantizar la calidad del producto en proceso y/o producto final basado en datos de proceso, que típicamente incluyen una combinación válida de atributos del material medido y controles de proceso.

Riesgo: Es la combinación de la probabilidad de que ocurra un daño y la gravedad (severidad) de ese daño.

4. Clasificación de modificaciones

Las modificaciones al registro sanitario de productos biológicos se clasifican en cuatro grandes grupos, de los cuales sólo las dos últimas se abordan en esta guía.

- modificaciones legales
- modificaciones técnicas
- modificaciones terapéuticas y
- modificaciones de aspectos de calidad.

4.1 Modificaciones de aspectos de calidad y terapéuticas

Son Aquellas que impactan principalmente en la calidad, son cambios en el proceso de fabricación, establecimientos involucrados en el proceso productivo, fórmula, especificaciones, metodología analítica, período de eficacia, tipo de envase, entre otros.

Las terapéuticas corresponden a los cambios de indicación, esquema posológico, grupo etario y la vía de administración del producto biológico.

4.2 Categorías de modificaciones de aspectos de calidad

Para las modificaciones analíticas de calidad, existe una sub-clasificación en tres categorías o niveles:

- Mayor o Nivel 3
- Moderado o Nivel 2
- Menor o Nivel 1

Sobre la base del efecto potencial de una modificación, por ejemplo, cambio de fabricante, o en los atributos de calidad, es decir, identidad, dosis, pureza, potencia del producto y en su impacto potencial en la seguridad o eficacia del producto, una modificación podrá categorizarse en base al estudio de análisis riesgo, como:

- Un cambio mayor que corresponde a una modificación de Nivel 3. El impacto de esta modificación podría potencialmente ocasionar un cambio en la calidad, seguridad y eficacia del producto, lo que podría dar lugar a un producto farmacéutico diferente.
- Un cambio moderado que corresponde a una modificación de Nivel 2. El impacto de esta modificación podría ocasionar un cambio moderado en la calidad, seguridad y eficacia del producto, donde los requisitos para la solicitud son los mismos que para los cambios de calidad mayores, sin embargo, la cantidad de datos de respaldo requeridos generalmente será menor.

- Un cambio menor que corresponde a una modificación de Nivel 1. El impacto de este cambio en el producto farmacéutico es mínimo y no genera cambios en la calidad, seguridad y eficacia. El producto con la modificación mantiene su desempeño inalterado.

La categorización de estos niveles la realiza el titular del registro sanitario, específicamente el laboratorio encargado de la producción o de los procesos de fabricación, en que se llevan a cabo estas modificaciones que serán los mismos encargados de realizar el análisis de riesgo para evaluar el nivel de impacto que tendrán estos cambios y la información necesaria que los respalde.

Los cambios que se encuentren categorizados en diferentes niveles, nivel 1 y 3 por ejemplo, pueden ser presentados en conjunto si afectan mismo proceso y estén relacionados entre sí, debiendo entregarse toda información de respaldo necesaria para justificarlos.

Todas las modificaciones, sean estas de las categorías mayores, moderadas o menores deben presentarse al ISP y una vez autorizadas formarán parte del registro sanitario.

La documentación se hará en el formato de presentación establecido por este Instituto y basado en el *Common Technical Document* (CTD) y se debe presentar de manera comparativa entre la información previo al cambio y la que se somete a evaluación con la respectiva justificación del cambio solicitado.

Para cada modificación aprobada, el titular del registro sanitario deberá mantener y entregar una lista cronológica completa de todas las modificaciones del producto. Esta lista debe incluir una descripción de los cambios, la fecha y las referencias a las validaciones correspondientes, además de los procedimientos operativos estándar.

Para las modificaciones técnicas y legales de productos biológicos se recomienda referirse a la guía de modificaciones de productos farmacéuticos.

5. Consideraciones especiales

Los requisitos a presentar frente a una determinada modificación se debe evaluar caso a caso, razón por la cual a continuación, se describirá cuando es necesario presentar cada uno de ellos.

5.1 Manejo de riesgo frente a una modificación

La estimación del riesgo asociado con los peligros identificados se realiza mediante un proceso sistemático para el aseguramiento y control frente al impacto de una modificación en un producto farmacéutico a lo largo del ciclo de vida del producto.

Se tienen dos principios:

- ✓ La evaluación del riesgo en base al conocimiento científico, siempre considerando la protección del paciente;
- ✓ El nivel de esfuerzo, formalidad y documentación del proceso de gestión de riesgos de calidad debe ser proporcional al nivel de riesgo.

Información que deberá seguir los lineamientos de la guía ICH Q9 en cuanto a metodología y criterios a considerar y la guía de OMS *Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved biotherapeutic products*.

5.2 Estudio de comparabilidad

La necesidad y el alcance de un estudio de comparabilidad dependen del impacto potencial de los cambios en la calidad, seguridad y eficacia del producto. Siempre que se solicite una modificación, se debe considerar la aplicación de un estudio de comparabilidad, el cual se debe realizar en base al análisis de riesgo de la modificación presentada, lo que determina la clasificación de la modificación y los estudios a presentar.

Los estudios de comparabilidad pueden variar desde pruebas analíticas por sí solas, por ejemplo, cuando los cambios de proceso no tienen impacto en ningún atributo de calidad, hasta un ejercicio integral que requiere estudios clínicos y no clínicos, por ejemplo, un cambio en las condiciones de cultivo o en el proceso de purificación puede causar la alteración del perfil de glicosilación del producto, incluida la glicosilación dirigida al sitio de acción. La alteración de los perfiles de glicosilación puede causar un cambio en el perfil farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD) del producto.

Si se puede demostrar la seguridad de la comparabilidad solo a través de estudios analíticos, no son necesarios estudios pre-clínicos o clínicos con el producto, posterior al cambio. Sin embargo, donde la relación entre los atributos de calidad específicos y la seguridad y eficacia no se ha establecido y/o se observan diferencias entre algunos atributos críticos de calidad del producto previo al cambio y posterior al cambio, puede ser necesario incluir una combinación de estudios de calidad, pre-clínicos y / o clínicos en el estudio de comparabilidad.

5.3 Transferencia tecnológica

La transferencia de tecnología es la metodología que permite la transferencia de procesos de fabricación, controles de proceso, controles de calidad e instalaciones entre empresas a modo de asegurar que los avances científicos y tecnológicos se encuentren actualizados, en óptimo rendimiento u otras razones, todas

debidamente justificadas por la industria. Una vez analizado el riesgo que implica una transferencia, se deben presentar junto con este análisis, las evaluaciones de comparabilidad y estudios que avalen que el producto farmacéutico obtenido sigue manteniendo las mismas condiciones de calidad, seguridad y eficacia que el producto registrado.

5.4 Estudios puente para productos biológicos

Los estudios puente, sean pre-clínicos y/o clínicos, son estudios en los que un parámetro de interés, por ejemplo, un proceso de fabricación o formulación, se compara directamente con una versión modificada de ese parámetro, con el fin de evaluar el efecto del cambio en el desempeño clínico del producto. Si las propiedades fisicoquímicas, actividad biológica, pureza y el nivel de impurezas del producto previo y posterior al cambio son comparables y mantienen los atributos de calidad dentro de los criterios de aceptación establecidos por el fabricante, se puede inferir que la seguridad y eficacia del producto farmacéutico también lo son. Sin embargo, es posible que en algunos casos se requieran estudios puente pre clínicos y/o clínicos, cuando los datos analíticos por sí solos son insuficientes para establecer la comparabilidad.

La comparación de los resultados en las variables de eficacia y seguridad, por ejemplo, farmacocinética/farmacodinamia (PK/PD), tasas de eventos adversos comunes y graves, suelen ser los objetivos primarios en estos estudios. Por razones éticas, es deseable aplicar los principios de reducción, reemplazo y refinamiento (3R), al uso de animales cuando sea científicamente necesario y debidamente justificado. Los siguientes son ejemplos de cambios que probablemente requieran estudios puente pre- clínicos y/o clínicos:

Generación de un nuevo banco celular maestro derivado de una línea de células huésped diferente;

- a) Una nueva forma de dosificación;
- b) Una nueva formulación, por ejemplo, un nuevo excipiente;
- c) Una nueva presentación, por ejemplo, la adición de plumas precargadas a los viales;
- d) Una nueva vía de administración y;
- e) Una nueva posología.

En cada caso, se debe evaluar y justificar la no presentación de un estudio comparativo pre-clínico, PK/PD o clínico que pudiera servir como un puente de eficacia y seguridad.

5.5 Producto biológico similar

Un producto farmacéutico biológico registrado como biosimilar se considera independiente del producto de referencia y tiene su propio ciclo de vida. El fabricante no está obligado a demostrar nuevamente, la similitud con el producto de referencia cuando se realizan ejercicios de comparabilidad, tal como lo indica la Norma Técnica 170/14.

Los cambios mayores de un biosimilar después de su aprobación; por ejemplo, la incorporación de una nueva indicación aprobada para el referente, deben ser evaluados caso a caso.

Si un producto biológico de referencia actualiza su información de seguridad, incorporando en sus folletos nuevas reacciones adversas, precauciones, advertencias o interacciones, los demás productos que contengan el mismo principio activo deben actualizar sus folletos de información al profesional y paciente, incorporando esta información.

6. Antecedentes que se deben presentar para una modificación terapéutica al registro sanitario

El titular de registro sanitario que presente una solicitud de modificación terapéutica debe incluir lo siguiente según corresponda:

- 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 en la seguridad o eficacia del producto biológico
- Información modificada de etiquetado del producto;
- Los reportes completos de los estudios clínicos;
- Tabla resumen de los estudios,
- Los nuevos proyectos de folletos de información al profesional y al paciente
- Los últimos folletos de información al profesional y al paciente autorizados en el registro sanitario.

Cuando se solicite una nueva vía de administración, debe presentar junto a los antecedentes ya mencionados, el proyecto de rotulado que la incluya.

El tipo y alcance de los antecedentes requeridos de estudios clínicos y pre-clínicos de seguridad y eficacia, serán determinados caso a caso, según las consideraciones basadas en la evaluación del beneficio/riesgo relacionado a su impacto en el cambio, como en los atributos del producto biológico y en la indicación que está diseñado para prevenir.

Estas modificaciones están ejemplificadas en el punto 9 del documento.

6.1. Nuevas indicaciones

Se deben presentar ensayos clínicos de fase II y III:

-Los ensayos clínicos deben realizarse en la indicación, forma farmacéutica, potencia y esquema posológico solicitado, para demostrar eficacia y seguridad de uso en la nueva indicación propuesta. La no presentación de algún requisito, debe ser justificada.

6.2. Grupo etario

Se deben presentar ensayos clínicos de fase I, II y III:

-Los ensayos clínicos deben realizarse en la indicación, forma farmacéutica, la potencia y grupo etario solicitado, para demostrar eficacia y seguridad de uso en el nuevo grupo etario propuesto. La no presentación de algún requisito, debe ser justificada.

6.3. Esquema posológico

Se deben presentar ensayos clínicos de fase I, II y III:

-Ensayos clínicos deben realizarse en la indicación, forma farmacéutica, potencia y esquema posológico solicitado, para demostrar eficacia y seguridad de uso en el nuevo esquema posológico propuesto. La no presentación de algún requisito, debe ser justificada.

6.4. Vía de administración

Se deben presentar ensayos clínicos de fase I, II y III:

- Estudios farmacocinéticos efectuados con la forma farmacéutica, potencia y vía de administración que se solicita.

- Estudios de eficacia y seguridad efectuados con la forma farmacéutica, potencia, vía de administración e indicaciones propuestas. La no presentación de algún requisito, debe ser justificada.

7. Antecedentes que se deben presentar para una modificación de aspectos de calidad al registro sanitario

7.1 Proceso de Fabricación

Esta solicitud debe incluir el sustento técnico de la modificación, la comparación del nuevo proceso con el original (antes de la modificación), lo que debe corresponder a la última resolución que contenga la fórmula y especificaciones de producto terminado autorizadas en el registro sanitario, certificado de análisis del producto terminado modificado, análisis de los riesgos asociados a la modificación y estudio de estabilidad del producto con la modificación de acuerdo a la normativa vigente.

Cuando se trate de modificaciones al proceso de fabricación, entendiendo que esto puede abarcar tanto al principio activo como al producto terminado, con modificaciones en planta de almacenamiento y/o producción y/o control de calidad de bancos celulares, proveedores de materias primas, modificación de estándares de referencia, etapas proceso de fabricación, controles de proceso, aumento de tamaño de lote de producción, líneas de llenado incluso equipos utilizados en producción o en control, u otras optimizaciones de proceso, debe ajustarse a lo señalado en esta guía, ejemplificado en el punto 9 del presente documento.

Se puede presentar cualquier otro antecedente técnico que permita respaldar que el desempeño del producto se mantiene inalterado, como por ejemplo para una forma farmacéutica sólida oral se puede acompañar perfiles de disolución comparativos entre el producto inicial y el producto modificado.

7.2 Fabricante

En el ingreso de esta solicitud se debe declarar si se trata de un cambio o ampliación de fabricante como sitio de fabricación: semielaborado, granel, semiterminado, terminado y se deben adjuntar los antecedentes de la transferencia tecnológica, de acuerdo con la guía técnica respectiva, emitida por este Instituto.

Para la ampliación de fabricante semiterminado o terminado, esta solicitud va a generar un nuevo registro, en el que se deben mantener todas las condiciones aprobadas en el antiguo registro, tales como especificaciones de producto terminado (EPT), metodologías analíticas, folletos, indicaciones terapéuticas. En el caso de que el nuevo sitio resulte en un impacto en alguno de estos antecedentes, se debe presentar la modificación correspondiente una vez obtenido el nuevo registro, la cual será evaluada caso a caso.

Para el caso de productos biológicos, los antecedentes de la transferencia tecnológica también aplican en el cambio o ampliación de fabricante de principio activo (API).

Para el cambio o ampliación de fabricante de API se debe presentar una carta que indique de forma clara y precisa si se trata de una actualización de este antecedente, o corresponde a un cambio o ampliación del fabricante del API respecto a lo declarado en el registro, debiendo adjuntar según corresponda:

1. Certificado de control de calidad del nuevo API,
2. Certificado de producto terminado (PT) fabricado con el nuevo API,
3. Certificación del cumplimiento de BPM del nuevo fabricante de API,
4. Análisis de los riesgos asociados al cambio de fabricante de API,
5. Estudio de validación de proceso y de estabilidad del API fabricado con el nuevo API y
6. Pruebas de desempeño comparativas entre el PT antes y después del cambio.

7.3 Fórmula

Cuando se trate de modificación de fórmula para productos de origen biológico, se debe ingresar la solicitud de modificación acompañando la fórmula propuesta con su respectivo fundamento técnico, la fórmula vigente autorizada en el registro sanitario, las especificaciones de producto terminado (EPT) en formato editable (Word), el estudio de estabilidad de acuerdo con la normativa vigente. Cuando el cambio se trate de una modificación mayor por lo general se debe presentar una nueva solicitud de registro sanitario, pero debe ser evaluado caso a caso. Ver punto 8.

Los cambios de fórmula nunca se pueden realizar a los principios activos, en excepciones particulares como el cambio de cepa en vacunas estacionales, solo aplican a los excipientes y en algunos casos, requerirán la presentación de una nueva solicitud de registro sanitario.

7.4 Especificaciones de producto terminado

Debe presentar las especificaciones de origen correspondientes al punto 3.2.P.5.1 del formato de presentación de antecedentes aprobado mediante resolución del ISP.

Esta solicitud deberá ser ingresada presentando la propuesta de EPT en formato editable (Word) con su respectivo fundamento técnico, las últimas EPT autorizadas, la metodología analítica y la monografía del producto terminado de acuerdo con las farmacopeas vigentes reconocidas, cuando corresponda.

7.5 Metodología analítica

Para la solicitud de modificación de metodología analítica debe presentarse el fundamento técnico, la validación y/o verificación de la metodología y las especificaciones de calidad y pureza de materias primas, cuando corresponda.

Si la metodología analítica involucra cambio de EPT, deberá presentar la solicitud de modificación respectiva.

7.6 Período de eficacia

Al ingreso de esta solicitud se debe presentar el fundamento técnico del cambio, adjuntar el período de eficacia vigente y el estudio de estabilidad realizado bajo las condiciones propuestas para el cambio. Debe incluir la fórmula aprobada, fabricante de los lotes con las fechas de fabricación y descripción del envase evaluado.

7.7 Tipo de envase

Se debe presentar la solicitud con su respectivo fundamento técnico, debe adjuntar el tipo de envase vigente, las EPT en formato editable (Word) y el estudio de estabilidad con el producto contenido en el envase propuesto. El tipo de envase debe coincidir con lo solicitado, y venir acompañada de una descripción completa del envase primario y secundario, incluyendo el diagrama de los componentes.

8. Procedimientos

Para cada prestación el ISP ha emitido formularios e instructivos, que incluyen el código, la glosa y el arancel respectivo. Además, se ha puesto a disposición del usuario diferentes vías de comunicación con esta agencia reguladora, para otorgar orientación técnica, las que incluyen consultas por OIRS y reuniones técnicas, entre otros.

Para la presentación de modificaciones se cuenta con el sistema GICONA y además con un sistema manual a través de formularios publicados en la página web www.ispch.cl; para los cuales se han implementado instructivos y procedimientos de uso.

ACAPITES DEL CTD	CÓDIGO ARANCEL	GLOSA PRESTACIÓN
3.2.P.1 3.2.P.2	4111006	MODIFICACIÓN DE FÓRMULA CUALITATIVA O CUANTITATIVA DE PRODUCTO FARMACÉUTICO O PESTICIDA (MANTENIENDO FORMA FARMACÉUTICA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN, EN PRINCIPIO ACTIVO SOLO PORCENTAJE DE EXCESO) POR PRODUCTO. (TIPO 1)
3.2.S.7 3.2.P.8	4111009	MODIFICACIÓN DE PERIODO DE EFICACIA DE PRODUCTO FARMACÉUTICO (POR PRODUCTO).
3.2.S.4 3.2.P.5	4111019	MODIFICACION DE METODOLOGIA ANALITICA DE PRODUCTO FARMACÉUTICO O PESTICIDA, (POR PRODUCTO)
3.2.P.5	4111020	MODIFICACIÓN DE ESPECIFICACIONES DE PRODUCTO TERMINADO FARMACÉUTICO O PESTICIDA (POR PRODUCTO) (TIPO 1)
3.2.S.6 3.2.P.7	4111021	AUTORIZACIÓN O MODIFICACIÓN DE ENVASE DE PRODUCTO FARMACÉUTICO O PESTICIDA (TIPO, CONTENIDO O INCORPORACIÓN DE ACCESORIO) POR PRODUCTO. (TIPO 1)
3.2.S.2.1 3.2.P.3.1	Código en creación 4111121	CAMBIO/AMPLIACIÓN FABRICANTE (PRINCIPIO ACTIVO, GRANEL, SEMI-TERMINADO Y SOLVENTE) DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS CAMBIO/AMPLIACIÓN DE FABRICANTE (SEMIELABORADO, GRANEL. SEMITERMINADO, TERMINADO Y SOLVENTE) **
3.2.S.2 3.2.P.3	4150071 Código en creación	MODIFICACIÓN DE PROCESO PRODUCTIVO DE PRODUCTO FARMACÉUTICO ** AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIÓN DE PROCESO DE FABRICACIÓN DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS (PRINCIPIO ACTIVO O PRODUCTO TERMINADO)
Módulo 4-5	4111057	NUEVA INDICACION TERAPEUTICA, ESQUEMA POSOLOGICO, O GRUPO ETARIO PARA PRODUCTO FARMACEUTICO, (POR PRODUCTO)

**Estas son las prestaciones actuales, y en negrita las que serán creadas específicamente para modificación de registros biológicos

9. Modificaciones de aspectos de calidad para productos biológicos

La complejidad de los medicamentos de origen biológico, específicamente el proceso de fabricación, exige que se considere un enfoque específico a cada modificación que se realice dentro de estas etapas según el impacto que se pudiera generar sobre la calidad, seguridad y eficacia del producto final obtenido. Es por esta razón que se ha considerado necesario orientar mediante ejemplos, la clasificación de riesgo de las modificaciones a realizar en productos biológicos.

La información resumida en las tablas proporciona orientación sobre:

- Las condiciones que deben cumplirse para que un cambio dado se clasifique como mayor, moderado o menor.
- Si alguna de las condiciones descritas para un cambio dado no se cumple, el cambio se considera automáticamente como en la siguiente categoría más alta, es decir si no se cumplen las condiciones recomendadas para un cambio de calidad moderado, se considera que es un cambio mayor.
- Los datos de respaldo para una modificación, deben considerar la justificación técnica necesaria para proporcionar los datos de respaldo.
- Los titulares de registro deben cumplir con las versiones actuales de compendios/farmacopeas, como se indica en el del D.S. N°3/10.

Los titulares de registro sanitario deben utilizar el criterio científico para justificar y clasificar el nivel de riesgo asociado a la modificación presentada. Los datos de respaldo deben proporcionarse de acuerdo con el formato ISP, mediante GICONA y los formularios disponibles en cada prestación.

Para obtener información adicional sobre los requisitos de datos para respaldar los cambios de calidad, deben considerarse las directrices de la OMS sobre los requisitos de BPM y sobre la calidad, seguridad y eficacia de los productos farmacéuticos, así como la Conferencia Internacional de Armonización pertinente (ICH).

9.1 Modificaciones de aspectos de calidad en el principio activo

9.1.1 Modificaciones en el proceso de fabricación (3.2.S.2)

Modificación a una planta de fabricación:

Nota: Para los fines de este cambio, la fabricación se refiere a las operaciones unitarias en el proceso de fabricación del principio activo y no pretende referirse a las pruebas de control de calidad, almacenamiento o transporte.

DESCRIPCIÓN DEL CAMBIO	CONDICIONES QUE DEBE CUMPLIR	DATOS DE SOPORTE	CATEGORÍA
a. Reemplazo o adición de una instalación de fabricación para el principio activo a granel o cualquier producto intermedio	Ninguna	1,2,3,4, 6, 8	Mayor
	1,2, 3	1 al 8	Moderado
b. Conversión de una planta de fabricación de principios activos de un solo producto a producción a más de un api.	4	9, 10	Moderado
c. Eliminación de una instalación de fabricación o fabricante	5, 6	Ninguno	Menor

Justificaciones

1. La instalación propuesta corresponde a la misma compañía y/o titular de registro.
2. Cualquier cambio en el proceso de fabricación y/o los controles se consideran moderados o menores (por ejemplo, duplicación de la línea de productos).
3. La nueva instalación se encuentra bajo la misma supervisión del sistema garantía de calidad.
4. El cambio propuesto no implica requisitos de contención adicionales.
5. Debe haber al menos un sitio/fabricante, autorizado previamente, que realice la misma función que las que se eliminarán.
6. La eliminación no debe corresponder a deficiencias críticas en la fabricación (por ejemplo, eventos recurrentes fuera de la especificación, fallas de monitoreo ambiental, etc.).

Datos de soporte

1. Evidencia de cumplimiento BPM de la instalación.
2. Nombre, dirección y responsabilidades (por ejemplo, etapas de fermentación, purificación) de la instalación propuesta.
3. Resumen de los estudios de validación del proceso y resultados.
4. Comparabilidad del principio activo previo al cambio y posterior al cambio con respecto a las propiedades fisicoquímicas, la actividad biológica, la pureza, las impurezas y los contaminantes, según corresponda. Pueden requerirse estudios no clínicos y/o clínicos de puente si los datos de calidad por sí solos son insuficientes para establecer la comparabilidad. El alcance y la naturaleza de los estudios clínicos y/o no clínicos deben determinarse caso a caso, teniendo en cuenta los hallazgos de la comparabilidad de la calidad, la naturaleza y el nivel del conocimiento del producto, los datos clínicos y no clínicos relevantes existentes, y aspectos de su uso.
5. Justificación para la clasificación de cualquier proceso de fabricación y/o cambios de control como moderados o menores.
6. Descripción de los lotes y resumen de los resultados de las pruebas de control en proceso y pruebas de liberación como datos cuantitativos, en un formato tabular comparativo, para al menos tres lotes consecutivos a escala comercial del principio activo antes del cambio y

después del cambio. Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan generarse simultáneamente; los resultados de pruebas históricas relevantes son aceptables. Se pueden utilizar diseños matriciales, "bracketing" para lotes de menor escala, el uso de menos de tres lotes y/o el aprovechamiento de los datos de lotes representativos o lotes no necesariamente fabricados de forma consecutiva siempre que estos estén justificados científicamente.

7. Resultados comparativos de pruebas previas y posteriores a los cambios para los atributos de estabilidad caracterizados por el fabricante para al menos tres lotes de principios activos a escala comercial producidos con los cambios propuestos y almacenados en condiciones de estrés y / o acelerados durante un mínimo de 3 meses. También se deben proporcionar los resultados de las pruebas que cubren un mínimo de 6 meses en condiciones de tiempo real/temperatura real. Una posibilidad de 3 meses de datos en tiempo real podría ser aceptable si se justifica adecuadamente (por ejemplo, se puede probar que el efecto relevante, si está presente, ya se puede observar dentro de 3 meses). Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan generarse simultáneamente; los resultados de pruebas históricas relevantes para los lotes 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 total del principio activo en sus condiciones normales de almacenamiento y para informar a este Instituto de cualquier falla en estos estudios de estabilidad a largo plazo en curso. Se pueden aceptar estudios de estabilidad con diseños matriciales y/o "bracketing" para lotes de menor escala y/o uso de menos de tres lotes de principios activos siempre que esté debidamente justificado (6).

8. Protocolo actualizado de estabilidad posterior a la aprobación.

9. Descripción de los cambios en los procedimientos de los equipos que están en contacto con el producto y procedimientos de segregación según corresponda. Si no hay revisiones, el fabricante debe indicar que no se hicieron cambios a los procedimientos.

10. Procedimientos de limpieza (incluidos los datos en un informe de validación resumido y el protocolo de limpieza para la introducción de nuevos productos, según corresponda) que demuestran que no existe la contaminación cruzada en el procedimiento.

Cambio a los bancos de células

Nota: Los nuevos sustratos celulares que no están relacionados con el banco celular maestro o el material anterior a BCM ya registrados pueden requerir una nueva solicitud de registro sanitario.

DESCRIPCIÓN DEL CAMBIO	JUSTIFICACIONES	DATOS DE SOPORTE	CATEGORÍA
Adaptación de un banco maestro de células a un nuevo medio de cultivo	Ninguna	1,2,5,6,8,10	Mayor
Generación de un nuevo BCM	1	1,2,5,6 al 8	Moderado
Generación de un nuevo banco de células de trabajo	2 al 4	1,2	Menor
Cambio en el sitio de fabricación del banco celular	Ninguna	1,2,9	Moderado
Cambio en el banco de pruebas/sitio de almacenamiento	5,7	9	Menor
Cambio en el protocolo de calificación del banco de células	Ninguna	3,4	Moderado
	6	4	Menor
Justificaciones			

1. El nuevo BCM se genera a partir del clon original o de un BCM pre-aprobado y se cultiva en el mismo medio de cultivo.
2. El nuevo banco de células se genera a partir de un BCM pre-aprobado.
3. El nuevo banco de células se encuentra en el nivel de pasaje pre-aprobado.
4. El nuevo banco de células se libera de acuerdo con un protocolo/proceso pre-aprobado o como se describe en el registro original.
5. No se han realizado cambios en los criterios de prueba/aceptación utilizados para la liberación del banco de células.
6. El protocolo se considera más estricto (es decir, la adición de nuevas pruebas o la reducción de los criterios de aceptación).
7. No se han realizado cambios en las condiciones de almacenamiento utilizadas para el banco de células, y las condiciones de transporte del banco de células se han validado.

Datos de soporte

1. Calificación del banco de células de acuerdo con las pautas consideradas aceptables por el ISP.
2. Información sobre la caracterización y prueba del BCM/BCT y las células producidas en el último pasaje o en el pasaje de post-producción.
3. Justificación del cambio al protocolo de calificación del banco de células.
4. Protocolo actualizado de calificación del banco de células.
5. Comparabilidad del principio activo previo y posterior al cambio con respecto a las propiedades fisicoquímicas, la actividad biológica, la pureza, las impurezas y los contaminantes, según corresponda. Pueden requerirse estudios puente no clínicos y/o clínicos si los datos de calidad por sí solos son insuficientes para establecer la comparabilidad. El alcance y la naturaleza de los estudios clínicos y/o no clínicos deben determinarse caso por caso, teniendo en cuenta los hallazgos de la comparabilidad de la calidad, la naturaleza y el nivel del conocimiento del producto, los datos clínicos y no clínicos relevantes existentes, y aspectos de su uso.
6. Descripción de los lotes y resumen de los resultados de las pruebas de control en proceso y pruebas de liberación como datos cuantitativos, en un formato tabular comparativo, para al menos tres lotes consecutivos a escala comercial del principio activo derivado del nuevo banco de células.
Pueden utilizarse, si están científicamente justificados diseños matriciales, "*bracketing*", para lotes de menor escala o si se utilizan menos de tres lotes y / o se aprovechan datos de lotes representativos o lotes no necesariamente fabricados de forma consecutiva.
7. Resultados comparativos de pruebas previas y posteriores a los cambios para los atributos clave de estabilidad caracterizados por el fabricante, para al menos tres lotes de principios activos a escala comercial producidos con los cambios propuestos y almacenados en condiciones de estrés y/o acelerados durante un mínimo de 3 meses. También se deben proporcionar los resultados de las pruebas que cubren un mínimo de 6 meses en condiciones de tiempo real / temperatura real. Una posibilidad de 3 meses de datos en tiempo real podría ser aceptable si se justifica adecuadamente (por ejemplo, se puede probar que el efecto relevante, si está presente, ya se puede observar dentro de 3 meses). Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan generarse simultáneamente; los resultados de pruebas históricas relevantes para los lotes 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 total del principio activo en sus condiciones normales de almacenamiento y para informar al ISP de cualquier falla en estos estudios de estabilidad a largo plazo en curso.
Se pueden aceptar estudios de estabilidad con diseños matriciales y/o "*bracketing*" para lotes de menor escala y/o uso de menos de tres lotes de principio activo, siempre que esté debidamente justificado.

8. Protocolo actualizado de estabilidad posterior a la aprobación.
 9. Evidencia de que la nueva empresa/instalación cumple con BPM.
 10. Respaldo de datos clínicos y no clínicos o solicitar una exención de estudios *in vivo* con justificación.

Cambio al proceso de fermentación o cultivo celular y cambio al proceso de purificación:

DESCRIPCIÓN DEL CAMBIO	JUSTIFICACIONES	DATOS DE SOPORTE	CATEGORÍA
Un cambio crítico en el proceso de fermentación (un cambio con un alto potencial para tener un impacto en la calidad del principio activo o del producto farmacéutico, por ejemplo, la incorporación de tecnología de biorreactor desechable).	Ninguna	1 al 7,9 y 11	Mayor
Un cambio con un potencial moderado para el proceso de fermentación, por ejemplo, la extensión de la edad celular <i>in vitro</i> más allá de los parámetros validados).	1,3	1 al 6, 8,10	Moderado
Un cambio no crítico para el proceso de fermentación como un cambio en los procedimientos de recolección y / o agrupación que no afecte el 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 al 5, 7 al 10	1,2,4,8	Menor
Un cambio crítico en el proceso de purificación, por ejemplo, un cambio que podría tener un impacto en la capacidad de eliminación viral del proceso o el perfil de impureza del principio activo.	Ninguna	1,2,5,6,7,9, 11,12	Mayor
Un cambio con potencial moderado para el proceso de purificación, por ejemplo, un cambio en el método de separación química, como HPLC de intercambio iónico a HPLC de fase inversa.	1,3	1,2,5,6,7,10,11,12	Moderado
Un cambio no crítico en el proceso de purificación, por ejemplo, la adición de un paso de filtración en línea equivalente al paso de filtración aprobado.	1 al 4	1,2	Menor
Cambio en la escala del proceso de fabricación en la etapa de cultivo celular.	3, 9-11	2,3,5,6,7,9, 11	Moderado
Cambio en la escala del proceso de fabricación en la etapa de purificación.	1, 2, 4, 6	2,5,6,7,9, 11	Moderado
Introducción de los pasos de reprocesamiento	12, 13	8, 10, 11, 13	Menor
Adición de un nuevo paso de retención o cambio en los parámetros de un paso de retención aprobado.	Ninguna	5, 14	Moderado
Justificaciones			

1. El cambio no tiene un impacto en los datos de eliminación viral o en la naturaleza química de un agente inactivador.
2. No hay ningún cambio en la especificación del principio activo fuera de los límites aprobados.
3. No hay cambios en el perfil de impureza del principio activo fuera de los límites aprobados.
4. El cambio no es necesario debido a eventos recurrentes que surgen durante la fabricación o debido a problemas de estabilidad.
5. El cambio no afecta el proceso de purificación.
6. El cambio en la escala es lineal con respecto a la proporcionalidad de los parámetros y materiales de producción.
7. La nueva secuencia de fermentación es idéntica a la secuencia de fermentación aprobada.
8. No hay cambios en la edad celular *in vitro* aprobada.
9. No se espera que el cambio tenga un impacto en la calidad, seguridad o eficacia del producto final.
10. No hay ningún cambio en la proporcionalidad de las materias primas (es decir, el cambio en la 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 re-procesamiento.
13. Se ha demostrado que los pasos de reprocesamiento propuestos no tienen impacto en la calidad del producto.

Datos de soporte

1. Justificación para la clasificación de las modificaciones como críticos, moderados o no críticos en términos de su impacto en la calidad del principio activo.
2. Diagrama de flujo (incluidos los controles de proceso) de los procesos de fabricación propuestos y una breve descripción narrativa de los mismos.
3. Información sobre la caracterización y prueba del banco de células de postproducción, si el cambio involucra un aumento del número de duplicaciones o sub cultivos de la población, (aplica para productos y principios activos recombinantes o no recombinantes).
4. Para principios activos obtenidos de o fabricados con reactivos obtenidos de fuentes con riesgo de transmisión de agentes de encefalopatía espongiforme bovina/encefalopatía espongiforme transmisible (EEB/EET) (por ejemplo, origen de rumiantes), se debe presentar información y evidencia de que el material no representa un riesgo potencial de EEB/EET tales como certificado de análisis, especies y tejidos de los cuales el material es un derivado, país de origen de los animales, uso y aceptación previa del material, entre otros.
5. Procesar los resultados de la validación.
6. Comparabilidad del principio activo previo y posterior al cambio con respecto a las propiedades fisicoquímicas, actividad biológica, pureza, impurezas y contaminantes, según corresponda. Pueden requerirse estudios puente pre-clínicos y/o clínicos si los datos de calidad por sí solos son insuficientes para establecer la comparabilidad.
El alcance y la naturaleza de los estudios clínicos y/o pre-clínicos deben determinarse caso a caso, teniendo en cuenta los hallazgos de la comparabilidad de la calidad, la naturaleza y el nivel del conocimiento del producto, los datos clínicos y pre-clínicos relevantes.
7. Descripción de los lotes y resumen de los resultados de las pruebas en proceso y pruebas de liberación como datos cuantitativos, en un formato tabular comparativo, para al menos tres lotes consecutivos a escala comercial del principio activo antes del cambio y después del cambio. Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan generarse simultáneamente; los resultados de pruebas históricas relevantes son aceptables. Pueden utilizarse, si están científicamente justificados diseños matriciales, "*bracketing*", para lotes de

menor escala o si se utilizan menos de tres lotes y/o se aprovechan datos de lotes representativos o lotes no necesariamente fabricados de forma consecutiva.

8. Descripción de los lotes y resumen de los resultados de las pruebas en proceso y pruebas de liberación como datos cuantitativos, en un formato tabular comparativo, para un lote a escala comercial del principio activo antes y después del cambio. Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan generarse simultáneamente; los resultados de pruebas históricas relevantes son aceptables. Los datos de lotes de los próximos dos lotes de producción total deben estar disponibles a pedido y deben ser informados por el titular del registro sanitario si están fuera de las especificaciones (con la acción propuesta). El uso de un lote a menor escala puede ser aceptable cuando esté justificado.

9. Resultados comparativos de pruebas previas y posteriores a los cambios para los atributos clave de estabilidad caracterizados por el fabricante para al menos tres lotes de principios activos a escala comercial producidos con los cambios propuestos y almacenados en condiciones de estrés y/o acelerados durante un mínimo de 3 meses. También se deben proporcionar los resultados de las pruebas que cubren un mínimo de 6 meses en condiciones de tiempo real/temperatura real. Una posibilidad de 3 meses de datos en tiempo real podría ser aceptable si se justifica adecuadamente (por ejemplo, se puede probar que el efecto relevante, si está presente, ya se puede observar dentro de 3 meses). Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan generarse simultáneamente; los resultados de pruebas históricas relevantes para los lotes 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 total del principio activo en sus condiciones normales de almacenamiento y para informar al ISP de cualquier falla en estos estudios de estabilidad a largo plazo en curso. Se pueden aceptar estudios de estabilidad con diseños matriciales y/o "bracketing" para lotes de menor escala y/o uso de menos de tres lotes de principios activos siempre que esté debidamente justificado.

10. Resultados comparativos de pruebas previas y posteriores a los cambios para los atributos clave de estabilidad caracterizados por el fabricante con al menos un lote de principios activos a escala comercial producido con los cambios propuestos en condiciones de prueba en tiempo real/temperatura real. Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan generarse simultáneamente; los resultados de pruebas históricas relevantes para los lotes en el programa de estabilidad son aceptables. También se deben proporcionar los resultados de las pruebas que cubren un mínimo de 6 meses en condiciones de tiempo real/temperatura real. Una posibilidad de 3 meses de datos en tiempo real podría ser aceptable si se justifica adecuadamente (por ejemplo, se puede probar que el efecto relevante, si está presente, ya se puede observar dentro de 3 meses). Además, el fabricante debe comprometerse a realizar estudios de estabilidad en tiempo real para confirmar la vida útil/tiempo de conservación total del principio activo en sus condiciones normales de almacenamiento y para informar al ISP de cualquier falla en estos estudios de estabilidad a largo plazo en curso. Se pueden aceptar diseños matriciales, "bracketing", para el uso de lotes de menor escala y/o el uso de condiciones de degradación forzada o temperatura acelerada para pruebas de estabilidad, siempre que esté debidamente justificado.

11. El protocolo de estabilidad actualizado, posterior a la aprobación y el compromiso de estabilidad, para colocar el primer lote a escala comercial del medicamento fabricado con el principio activo posterior al cambio en el programa de estabilidad.

12. Información que evalúa el riesgo con respecto a la posible contaminación con agentes adventicios, por ejemplo, impacto en los estudios de depuración viral y riesgo de EEB/EET.

13. Los datos que describen la causa raíz que desencadena el re-procesamiento, así como los datos de validación, por ejemplo, tiempos de retención prolongados, resistencia a la tensión mecánica adicional para ayudar a evitar que el re-procesamiento tenga un impacto en el principio activo.

14. Demostración de que el paso de retención nuevo o revisado no tiene un impacto negativo en la calidad del principio activo (deben proporcionarse datos de un lote de principios activos representativos a escala comercial o científicamente justificada).

Cambio en el equipo utilizado en el proceso de fabricación de principios activos, como:

DESCRIPCIÓN DEL CAMBIO	JUSTIFICACIONES	DATOS DE SOPORTE	CATEGORÍA
Introducción de nuevos equipos con diferentes principios operacionales y diferentes materiales de contacto con el producto.	Ninguna	1 al 5	Moderado
	3,4	1,2,5	Menor
Introducción de nuevos equipos con los mismos principios operacionales, pero con material de contacto con el producto diferente.	Ninguna	1,3,4,5	Moderado
	3,4	1,4,5	Menor
Introducción de nuevos equipos con diferentes principios de operación, pero con el mismo material de contacto con el producto.	Ninguna	1,2,3,5	Moderado
	4	1,2,5	Menor
Reemplazo del equipo en contacto con el producto por un equipo equivalente.	Ninguna	3	Menor
Cambio del equipo en contacto con el producto de uso exclusivo compartido.	1,2	1,6	Menor
Reubicación del equipo principal a otra habitación en la misma instalación/local.	2,4,5	Ninguno	Menor

Justificaciones

1. El sitio está aprobado como una instalación de productos múltiples.
2. El cambio no tiene impacto 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 tiene impacto en la calidad del producto.
5. La recalificación del equipo sigue el protocolo de calificación original.

Datos de soporte

1. Información sobre las pruebas de control en proceso.
2. Procesar los informes del estudio de validación.
3. Descripción de los lotes y resumen de los resultados como datos cuantitativos, en un formato tabular comparativo, para un lote a escala comercial del principio activo producido con el equipo/material de contacto del producto aprobado y propuesto. Los datos de lotes de los próximos dos lotes de producción total deben estar disponibles a pedido y ser informados por el titular de registro sanitario si existen datos fuera de las especificaciones (con la acción propuesta).
4. Información sobre lixiviables y extraíbles.
5. Información sobre el nuevo equipo y comparación de similitudes y diferencias con respecto a los principios de operación y especificaciones entre el equipo nuevo y el reemplazado.
6. Información que describe los procedimientos de cambio para el equipo que comparte el contacto con el producto.

Cambios en materias primas:

DESCRIPCIÓN DEL CAMBIO	JUSTIFICACIONES	DATOS DE SOPORTE	CATEGORÍA
Cambio en la especificación de las materias primas, respecto a la reducción de los límites de especificación aprobados para materiales de partida/intermedios.	1 al 4	1,2,3,5	Menor
Cambio en la especificación de las materias primas, respecto a la ampliación de las especificaciones aprobadas.	Ninguna	1,2,3,5,7	Moderado
	3,4,5,6,7	3,4,5,6	Menor
Cambio en el proveedor de materias primas de origen biológico (por ejemplo, suero de ternera fetal, insulina, tripsina).	Ninguna	4,6,9,10	Moderado
	8	4,6	Menor
Cambio en la fuente de materias primas de origen biológico (por ejemplo, tripsina bovina a tripsina porcina).	Ninguna	4,7,9,10	Moderado
	8	4,7	Menor
Justificaciones			
<ol style="list-style-type: none"> 1. El cambio en la especificación de los materiales está dentro de los límites aprobados. 2. El grado de los materiales es el mismo o de mayor calidad, donde sea apropiado. 3. No hay ningún cambio en la especificación del principio activo fuera de los límites aprobados. 4. No hay cambios en el perfil de impureza del principio activo fuera de los límites aprobados. 5. El cambio no tiene un efecto significativo en la calidad general del principio activo y/o el producto farmacéutico, y no hay cambios en los bancos de células. 6. El cambio no es necesario debido a eventos recurrentes que surgen durante la fabricación o debido a problemas de estabilidad. 7. La prueba no se refiere a un atributo crítico (por ejemplo, contenido, impureza, cualquier característica física crítica o pureza microbiana). 8. El cambio es para las materias primas compendiales de origen biológico (excluyendo los materiales derivados de plasma humano). 			
Datos de soporte			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Información revisada sobre la calidad y los controles de los materiales (por ejemplo, materias primas, materiales de partida, disolventes, reactivos, catalizadores) utilizados en la fabricación del principio activo post-cambio. 2. Actualización de la especificación del principio activo, si corresponde. 3. Copias o resúmenes de procedimientos analíticos si se utilizan nuevos procedimientos analíticos. 4. Para principios activos obtenidos de, o fabricados con, reactivos obtenidos de fuentes con riesgo de transmisión de agentes de encefalopatía espongiforme bovina/encefalopatía espongiforme transmisible (EEB/EET) (por ejemplo, origen de rumiantes), información y evidencia de que el material no representa un riesgo potencial de EEB/EET (por ejemplo, nombre del fabricante, especies y tejidos de los cuales el material es un derivado, país de origen de los animales de origen, uso y aceptación previa del material). 5. Tabla comparativa o descripción, cuando corresponda, de las pruebas en proceso/límites antes y después del cambio. 6. Descripción de los lotes y resumen de los resultados de las pruebas en proceso y pruebas de liberación como datos cuantitativos, en un formato tabular comparativo, para un lote a escala comercial del principio activo previa al cambio y posterior al cambio. Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan generarse simultáneamente; los resultados de pruebas históricas relevantes son aceptables. Los datos de lotes de los próximos 			

dos lotes de producción total deben estar disponibles y ser informados por el titular de registro sanitario si existen datos fuera de las especificaciones, con la acción propuesta como medida preventiva. El uso de un lote a menor escala puede ser aceptable cuando esté justificado.

7. Descripción de los lotes y resumen de los resultados de las pruebas en proceso y pruebas de liberación como datos cuantitativos, en un formato tabular comparativo, para tres lotes consecutivos a escala comercial del principio activo previo al cambio y posterior al cambio. Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan generarse simultáneamente; los resultados de pruebas históricas relevantes son aceptables. Pueden utilizarse, si están científicamente justificados, diseños matriciales, "bracketing", para lotes de menor escala o si se utilizan menos de tres lotes y/o se aprovechan datos de lotes representativos o lotes no necesariamente fabricados de forma consecutiva.

8. Justificación/evaluación de riesgo que muestra que el atributo no es significativo.

9. Información que evalúa el riesgo con respecto a la posible contaminación con agentes adventicios (por ejemplo, impacto en los estudios de depuración viral y riesgo de EEB/EET).

10. Información que demuestre la idoneidad de los materiales/reactivos auxiliares de ambas fuentes a través de la comparabilidad del principio activo.

Cambio a las pruebas en proceso y/o criterios de aceptación aplicados durante la fabricación del principio activo, que incluyen lo siguiente:

DESCRIPCIÓN DEL CAMBIO	JUSTIFICACIONES	DATOS DE SOPORTE	CATEGORÍA
Reducción de los límites aprobados en el proceso.	1,3,6,7	1,4	Menor
Adición de nuevas pruebas en proceso y límites.	2,3,6	1 al 5,8	Menor
Eliminación de una prueba en proceso no significativa.	1,2,3,4,6	1,4,7	Menor
Ampliación de los límites aprobados en proceso.	Ninguna	1,2,3,4,6,8	Moderado
	1 al 4	1,4,5,8	Menor
Eliminación de una prueba en proceso que puede tener un efecto significativo en la calidad general del principio activo.	Ninguna	1,4,6,8	Moderado
Adición o reemplazo de una prueba en proceso como resultado de un problema de seguridad o calidad	Ninguna	1,2,3,4,6,8	Moderado
Cambio en el sitio de prueba de controles en proceso (la transferencia de pruebas de control en proceso a una instalación diferente dentro de un sitio aprobado por BPM)	1,2,3,5,6	9	Menor

Justificaciones

1. Ningún cambio en la especificación del principio activo fuera de los límites aprobados.
2. Ningún cambio en el perfil de impureza del principio activo, fuera de los límites aprobados.
3. El cambio no es necesario debido a eventos recurrentes que surgen durante la fabricación o debido a 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 reemplazado mantiene o refuerza la precisión, exactitud, especificidad y sensibilidad, si corresponde.
6. Ningún cambio en los controles en proceso aprobados está fuera de los límites aprobados.
7. El procedimiento sigue siendo el mismo o los cambios en el nuevo procedimiento de prueba son menores.

Datos de soporte

1. Información revisada sobre los controles realizados en los pasos críticos del proceso de fabricación y sobre los productos intermedios del principio activo propuesto.
2. Especificación actualizada del principio activo, si se cambia.
3. Copias o resúmenes de procedimientos analíticos si se utilizan nuevos procedimientos analíticos.
4. Tabla o descripción comparativa, cuando corresponda, de las pruebas en proceso/límites antes y después del cambio.
5. Descripción de los lotes y resumen de los resultados de las pruebas en proceso y pruebas de liberación como datos cuantitativos, en un formato tabular comparativo, para un lote a escala comercial del principio activo previo al cambio y posterior al cambio. Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan generarse simultáneamente; los resultados de pruebas históricas relevantes son aceptables. Los datos de lotes de los próximos dos lotes de producción total deben estar disponibles y ser informados por el titular de registro sanitario si existen datos fuera de las especificaciones con la acción propuesta como medida preventiva. Es aceptable el uso de un lote a menor escala siempre que esté justificado.
6. Descripción de los lotes y resumen de los resultados de las pruebas en proceso y pruebas de liberación como datos cuantitativos, en un formato tabular comparativo, para tres lotes consecutivos a escala comercial del principio activo previo al cambio y posterior al cambio. Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan generarse simultáneamente; los resultados de pruebas históricas relevantes son aceptables. Pueden utilizarse, si están científicamente justificados, diseños matriciales, "bracketing", para lotes de menor escala o si se utilizan menos de tres lotes y / o se aprovechan datos de lotes representativos o lotes no necesariamente fabricados de forma consecutiva.
7. Justificación/evaluación de riesgos que muestra que el atributo no es significativo.
8. Justificación de la nueva prueba en proceso y límites.
9. Evidencia de que la nueva empresa / instalación cumple con BPM.

Cambio en el espacio de diseño aprobado, involucrando lo siguiente:

DESCRIPCIÓN DEL CAMBIO	JUSTIFICACIONES	DATOS DE SOPORTE	CATEGORÍA
Establecimiento de un nuevo espacio de diseño.	Ninguna	1	Mayor
Ampliación del espacio de diseño aprobado.	Ninguna	1	Mayor
Reducción en el espacio de diseño aprobado (cualquier cambio que reduzca o limite el rango de parámetros utilizados para definir el espacio de diseño).	1	1	Menor

Justificaciones

1. La reducción en el espacio de diseño no es necesaria por problemas recurrentes que surgen durante la fabricación.

Datos de soporte

1. Datos de desarrollo de fabricación para respaldar el establecimiento o los cambios en el espacio de diseño.

9.1.2. Control del principio activo (3.2.S.4)

Cambio que afecta el control de calidad (liberación y estabilidad), en el principio activo, involucrando lo siguiente:

Nota: la transferencia a un sitio diferente con aprobación de BPM no es considerado un cambio reportable y es tratado como un cambio menor en el cambio de BPM y es revisado durante las inspecciones.

DESCRIPCIÓN DEL CAMBIO	JUSTIFICACIONES	DATOS DE SOPORTE	CATEGORÍA
Transferencia de las actividades de control de calidad para un ensayo no farmacológico a un nuevo establecimiento que no esté aprobado en el registro sanitario, o a un sitio diferente dentro de la misma compañía.	Ninguna	1,2	Moderado
	1,2,3	1,2	Menor
Transferencia de las actividades de control de calidad para un ensayo de farmacopea a un nuevo establecimiento no aprobado en el registro sanitario.	Ninguna	1,2	Moderado
	1	1,2	Menor
Justificaciones			
1. La prueba de control de calidad transferida no es un ensayo de potencia o un bioensayo. 2. No se realizan cambios en el método de prueba. 3. La transferencia se encuentra dentro de una instalación aprobada en el registro sanitario actual para la realización de otras pruebas.			
Datos de soporte			
1. Información que demuestre la calificación de transferencia de tecnología para el ensayo no farmacopeico o la verificación para el ensayo farmacopeico. 2. Evidencia de que el nuevo establecimiento/instalación cumple con BPM.			

Cambio en la norma/monografía (especificaciones) para el principio activo, que involucra lo siguiente:

DESCRIPCIÓN DEL CAMBIO	JUSTIFICACIONES	DATOS DE SOPORTE	CATEGORÍA
Un cambio desde una estándar/monografía de farmacopea a un estándar interno.	Ninguna	1 al 5	Moderado
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 al 4	1,2,3	Menor
Cambio en las especificaciones del principio activo para cumplir con un estándar/monografía de farmacopea actualizado.	1,2	1,2	Menor
Justificaciones			
1. El cambio se realiza exclusivamente para cumplir con una monografía de farmacopea. 2. No hay cambios en las especificaciones del principio activo fuera de los rangos aprobados.			

3. No se eliminan las pruebas ni se modifican los criterios de aceptación de las especificaciones aprobadas, excepto para cumplir con un estándar/monografía de farmacopea.

4. No hay eliminaciones ni cambios en ningún procedimiento analítico, excepto para cumplir con un estándar/monografía de farmacopea.

Datos de soporte

1. Revisión de la información de etiquetado de los medicamentos, según corresponda.

2. Copia actualizada de las especificaciones propuestas del principio activo.

3. Cuando se utiliza un procedimiento analítico interno y se reivindica un estándar/monografía de farmacopea, se obtienen los resultados de un estudio de equivalencia entre los métodos internos y de farmacopea.

4. Copias o resúmenes de informes de validación si se utilizan nuevos procedimientos analíticos.

5. Justificación de especificaciones con datos.

Cambio en la especificación/procedimiento analítico utilizado para liberar el principio activo, que involucra lo siguiente:

DESCRIPCIÓN DEL CAMBIO	JUSTIFICACIONES	DATOS DE SOPORTE	CATEGORÍA
Eliminación de una prueba	Ninguna	1,5,6	Moderado
Adición de una prueba	1,2,3	1,2,3,5	Menor
Sustitución de un procedimiento analítico	Ninguna	1 al 5	Moderado
	5,6,8	1,4,5	Menor
Cambios a un procedimiento analítico aprobado	Ninguna	1 al 5	Moderado
	2,4,5,6	1,4,5	Menor
Cambio de un procedimiento analítico interno a un procedimiento analítico de compendio/farmacopea reconocida	Ninguna	1 al 5	Moderado
	2,6	1,2,3	Menor
Ampliación de un criterio de aceptación aprobado	Ninguna	1,5,6	Moderado
Reducción de un criterio de aceptación aprobado	1,4,7	1	Menor

Justificaciones

1. El cambio no se debe a eventos inesperados que surjan durante la fabricación (por ejemplo, nuevas impurezas no calificadas, cambios en los límites de impurezas totales).

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 pretende monitorear 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 en 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 concierne a la prueba de potencia.

7. Los criterios de aceptación para el 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 requisitos de farmacopea).

8. El cambio es de un ensayo de farmacopea a otro ensayo de farmacopea o el titular de registro sanitario 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 de soporte

1. Especificaciones actualizadas de principios activos.
2. Copias o resúmenes de procedimientos analíticos si se utilizan nuevos procedimientos analíticos.
3. Resultados de validación/calificación si se utilizan nuevos procedimientos analíticos.
4. Resultados comparativos que demuestran que los procedimientos analíticos aprobados y propuestos son equivalentes.
5. Justificación de la especificación propuesta del principio activo (por ejemplo, pruebas, criterios de aceptación o procedimientos analíticos).
6. Evidencia documentada de que se mantiene la consistencia de la calidad.

9.1.3 Estándares o materiales de referencia (3.2.S.5)

DESCRIPCIÓN DEL CAMBIO	JUSTIFICACIONES	DATOS DE SOPORTE	CATEGORÍA
Sustitución de un estándar de referencia primario.	Ninguna	1,2	Moderado
Cambio de la norma de referencia de farmacopea o norma internacional a local (sin relación con la norma internacional).	Ninguna	1,2	Moderado
Cambio del estándar de referencia de interno (sin relación con el estándar internacional) al estándar de farmacopea o internacional.	3	1,2	Menor
Calificación de un nuevo lote de estándar de referencia con respecto al estándar de referencia aprobado (incluida la calificación de un nuevo lote de un estándar de referencia secundario con respecto al estándar primario aprobado).	1	1,2	Menor
Cambio al protocolo de calificación estándar de referencia.	Ninguna	3,4	Moderado
Ampliación del período de validez del estándar de referencia o período de reevaluación.	2	5	Menor

Justificaciones

1. La calificación del nuevo estándar de referencia está de acuerdo con un protocolo aprobado.
2. La extensión de la vida útil del estándar de referencia está de acuerdo con un protocolo aprobado.
3. El estándar de referencia se utiliza para pruebas fisicoquímicas y/o biológicas.

Datos de soporte

1. Justificación del cambio en la norma de referencia.
2. Información que demuestre la calificación de los estándares o materiales de referencia propuestos (por ejemplo, fuente, caracterización, certificado de análisis, datos de comparabilidad).
3. Justificación del cambio al protocolo de calificación de estándar de referencia.
4. Protocolo de calificación de estándar de referencia actualizado.
5. Resumen de las pruebas de estabilidad y resultados para respaldar la extensión del período de validez estándar de referencia.

9.1.4 Modificaciones al sistema de envase-cierre (3.2.S.6)

DESCRIPCIÓN DEL CAMBIO	JUSTIFICACIONES	DATOS DE SOPORTE	CATEGORÍA
Cambio en el/los sistemas de envase-cierre primario para el almacenamiento y envío del principio activo.	Ninguna	1,2,4,5	Moderado
	1	1,3,5	Menor
Justificaciones			
1. El sistema de envase-cierre propuesto es al menos equivalente al sistema aprobado con respecto a sus propiedades relevantes (incluidos los resultados de los estudios de transporte o compatibilidad, si corresponde).			
Datos de soporte			
1. Secciones de expedientes actualizados que describen información sobre el sistema de envase-cierre propuesto (por ejemplo, descripción, composición, materiales de construcción de los componentes primarios del empaque, especificaciones).			
2. Datos que demuestren la idoneidad del sistema de envase-cierre (por ejemplo, pruebas extraíbles/lixiviables) y el cumplimiento de los estándares de farmacopea, si corresponde.			
3. Resultados que demuestran que el sistema de envase-cierre propuesto es al menos equivalente al sistema de envase-cierre aprobado con respecto a sus propiedades relevantes (por ejemplo, resultados de estudios de transporte o compatibilidad, y estudios extraíbles/lixiviables).			
4. Resultados comparativos de pruebas previas y posteriores al cambio para los atributos clave de estabilidad caracterizados por el fabricante con material de principios activos a escala comercial utilizando varios lotes de envases (por ejemplo, tres lotes diferentes) producidos con los cambios propuestos y almacenados en condiciones de estrés y/o acelerada para un mínimo de 3 meses. También se deben proporcionar los resultados de las pruebas que cubren un mínimo de 6 meses en condiciones de tiempo real/temperatura real. Una posibilidad de 3 meses de datos en tiempo real podría ser aceptable si se justifica adecuadamente (por ejemplo, se puede probar que el efecto relevante, si está presente, ya se puede observar dentro de 3 meses). Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan generarse simultáneamente; los resultados de pruebas históricas relevantes para los lotes 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 total del principio activo en sus condiciones normales de almacenamiento y para informar al ISP de cualquier falla en estos estudios de estabilidad a largo plazo en curso. Se pueden aceptar diseños matriciales, "bracketing", para el uso de lotes de menor escala y/o el uso de menos de tres lotes de envases para pruebas de estabilidad, siempre que esté debidamente justificado.			
5. Tabla comparativa de las especificaciones de pre-cambio y post-cambio del sistema de envase-cierre.			

Cambio en el proveedor para un envase-cierre primario, que implica lo siguiente:

DESCRIPCIÓN DEL CAMBIO	JUSTIFICACIÓN	DATOS DE SOPORTE	CATEGORÍA
Sustitución o adición de un proveedor.	Ninguna	1,2,3	Moderado
	1-2	Ninguno	Menor
Eliminación de un proveedor.	Ninguna	Ninguno	Menor
Justificaciones			

1. No hay cambios en el tipo de envase-cierre, los materiales de construcción o el proceso de esterilización para un componente de envase-cierre estéril.
2. No hay cambios en las especificaciones del componente de envase-cierre fuera de los rangos aprobados.

Datos de soporte

1. Datos que demuestren la idoneidad del sistema de envase-cierre (por ejemplo, pruebas extraíbles/lixiviables).
2. Información sobre el sistema de envase-cierre propuesto (por ejemplo, descripción, materiales de construcción de los componentes primarios del empaque, especificaciones).
3. También se deben proporcionar los resultados de las pruebas que cubren un mínimo de 6 meses en condiciones de tiempo real/temperatura real. Una posibilidad de 3 meses de datos en tiempo real podría ser aceptable si se justifica adecuadamente (por ejemplo, se puede probar que el efecto relevante, si está presente, ya se puede observar dentro de 3 meses). Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan generarse simultáneamente; los resultados de pruebas históricas relevantes para los lotes 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 total del principio activo en sus condiciones normales de almacenamiento y para informar ISP de cualquier falla en estos estudios de estabilidad a largo plazo en curso. Se pueden aceptar estudios de estabilidad con diseños matriciales y/o "bracketing" para lotes de menor escala y/o uso de menos de tres lotes de principios activos siempre que esté debidamente justificado.

Cambio en la especificación/procedimiento analítico del sistema de envase-cierre primario para el principio activo que involucra lo siguiente:

DESCRIPCIÓN DEL CAMBIO	JUSTIFICACIONES	DATOS DE SOPORTE	CATEGORÍA
Eliminación de una prueba.	1,2	1,2	Menor
Adición de una prueba.	3	1,2,3	Menor
Sustitución de un procedimiento analítico.	6,7	1,2,3	Menor
Cambios menores en un procedimiento analítico.	4 al 7	1,2,3	Menor
Ampliación de un criterio de aceptación.	Ninguna	1,2	Moderado
Reducción de un criterio de aceptación.	8	1	Menor

Justificaciones

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

Datos de soporte

1. Copia actualizada de la especificación propuesta para el sistema de envase-cierre primario.
2. Justificación del cambio.
3. Descripción del procedimiento analítico y datos de validación.

9.1.5 Modificación al Estudio de Estabilidad (3.2.S.7)

DESCRIPCIÓN DEL CAMBIO	JUSTIFICACIONES	DATOS DE SOPORTE	CATEGORÍA
Ampliación en la vida útil del principio activo o para un producto intermedio	Ninguna	1 al 5	Moderado
	1-4	1,2,5	Menor
Reducción en la vida útil del principio activo o para un producto intermedio	Ninguna	1 al 5	Moderado
	5	2,3,4	Menor
Justificaciones			
<ol style="list-style-type: none"> 1. No hay cambios en el sistema de cierre del recipiente en contacto directo con el principio activo con potencial impacto en este, o en las condiciones de almacenamiento recomendadas. 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 debido a eventos recurrentes que surgen durante la fabricación o debido a problemas de estabilidad. 			
Datos de soporte			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Resumen de las pruebas de estabilidad y resultados (por ejemplo, estudios realizados, protocolos utilizados, resultados obtenidos). 2. Condiciones de almacenamiento y vida útil propuestas, según corresponda. 3. Protocolo actualizado de estabilidad post-aprobación y compromiso de estabilidad. 4. Justificación del cambio al protocolo de estabilidad posterior a la aprobación o compromiso de estabilidad. 5. Resultados de las pruebas de estabilidad (es decir, datos completos de estabilidad en tiempo real/temperatura real que cubren la vida útil propuesta generada en las pruebas de estabilidad de al menos tres lotes a escala comercial, a menos que se justifique lo contrario). Para los intermedios, los datos muestran que la extensión de la vida útil no tiene un impacto negativo en la calidad del principio activo. Cuando no se puede cumplir con lo anterior, se pueden proporcionar resultados de pruebas de estabilidad preliminares, debiendo informar al ISP cualquier problema que surja durante la fabricación o problemas de estabilidad a largo plazo en curso, para su evaluación, hasta cumplir con el estudio de estabilidad completo. En tales casos, la extrapolación de la vida útil debe hacerse de acuerdo con las directrices ICH Q1E. 			

Cambio en el protocolo de estabilidad posterior a la aprobación del principio activo:

DESCRIPCIÓN DEL CAMBIO	JUSTIFICACIONES	DATOS DE SOPORTE	CATEGORÍA
Cambio sustancial en el protocolo de estabilidad posterior a la aprobación o compromiso de	Ninguna	1 al 5	Moderado

estabilidad, como la eliminación de una prueba, el reemplazo de un procedimiento analítico o el cambio en la temperatura de almacenamiento.	1	1,2,4,5	Menor
Adición de prueba(s) en el protocolo de estabilidad posterior a la aprobación.	2	1,2,4,5	Menor
Eliminación de puntos de tiempo del protocolo de estabilidad posterior a la aprobación dentro del período de validez aprobado.	3	4,5	Menor
Justificaciones			
<p>1. En el caso de reemplazo de un procedimiento analítico, el nuevo procedimiento analítico mantiene o refuerza la precisión, exactitud, especificidad y sensibilidad.</p> <p>2. La adición de pruebas no se debe a problemas de estabilidad ni a la identificación de nuevas impurezas.</p> <p>3. La eliminación de los puntos de tiempo de evaluación, se realiza de acuerdo con las directrices pertinentes.</p>			
Datos de soporte			
<p>1. Copias o resúmenes de procedimientos analíticos si se utilizan nuevos procedimientos analíticos.</p> <p>2. Resultados de la validación si se utilizan nuevos procedimientos analíticos.</p> <p>3. Condiciones de almacenamiento y/o vida útil propuestas, según corresponda.</p> <p>4. Se actualizó el protocolo de estabilidad posterior a la aprobación, incluida la justificación de los cambios y el compromiso de estabilidad.</p> <p>5. Si corresponde, resultados de pruebas de estabilidad para respaldar el cambio en el protocolo de estabilidad posterior a la aprobación o el compromiso de estabilidad (por ejemplo, datos para mostrar una mayor confiabilidad de la prueba alternativa).</p>			

Cambio en las condiciones de almacenamiento del principio activo

DESCRIPCIÓN DEL CAMBIO	JUSTIFICACIONES	DATOS DE SOPORTE	CATEGORÍA
Adición o cambio a las condiciones de almacenamiento del principio activo (por ejemplo, ampliación o reducción de un criterio de temperatura).	Ninguna	1 al 4	Moderado
	1,2	1,2,3	Menor
Adición de una declaración de advertencia.	Ninguna	1,3,4	Moderado
	1	1,3,4	Menor
Eliminación de una declaración de advertencia.	Ninguna	1,3,5	Menor
Justificaciones			
<p>1. El cambio no es necesario debido a eventos recurrentes que surgen durante la fabricación o debido a problemas de estabilidad.</p> <p>2. El cambio consiste en la reducción de un criterio de temperatura dentro de los rangos aprobados.</p>			
Datos de soporte			
<p>1. Propuesta de condiciones de almacenamiento y vida útil.</p> <p>2. Protocolo actualizado de estabilidad post-aprobación y compromiso de estabilidad.</p> <p>3. Justificación del cambio en las condiciones de almacenamiento/declaración de advertencia.</p>			

4. Resultados de las pruebas de estabilidad (es decir, datos completos de estabilidad en tiempo real/temperatura real que cubren la vida útil propuesta generada en un lote a escala comercial).
5. Resultados de las pruebas de estabilidad (es decir, datos completos de estabilidad en tiempo real/temperatura real que cubren la vida útil propuesta generada en al menos tres lotes a escala comercial).

9.2. Modificaciones de aspectos de calidad en el producto terminado

Cambios en los aspectos de calidad para cumplir con las farmacopeas actualizadas.

Se espera que los fabricantes se ajusten a la versión actual de los compendios/farmacopeas como se indica en el registro sanitario aprobado. Los cambios en los métodos de compendio/farmacopea o las especificaciones para un producto farmacéutico deben ser ingresados como solicitud de modificación al ISP, y estar disponibles para su inspección y/o verificación una vez aprobada (código penal Art 210).

Las modificaciones deben cumplir con los compendios/farmacopeas reconocidas, independientemente del momento del cambio en relación con la fecha en que se actualizó la farmacopea, en caso de no cumplir con las farmacopeas, debido a la existencia de metodologías internas del fabricante, deben ser debidamente justificada. Se requiere la presentación y aprobación de estas modificaciones para los cambios en las pruebas de control de calidad, para los cambios que tienen un impacto en cualquier elemento de la información de rótulos y/o folletos del producto, y/o para los cambios que pueden afectar la calidad, seguridad o eficacia del producto.

9.2.1 Descripción y composición del medicamento (3.2.P.1; 3.2.P.2)

Nota: Los cambios en la forma de dosificación y/o presentación pueden, en algunos casos, requerir la presentación de una nueva solicitud de registro sanitario.

Cambio en la descripción o composición del medicamento, que involucra lo siguiente:

DESCRIPCIÓN DEL CAMBIO	JUSTIFICACIONES	DATOS DE SOPORTE	CATEGORÍA
Cambio en el volumen de llenado (misma concentración, volumen diferente).	Ninguna	1,2,3,5,6	Mayor
	1,2	1,2,3,5	Moderado
	1,2,3	2,3,5	Menor
Adición de un nuevo tipo de envase (por ejemplo, adición de una nueva jeringa precargada en la que la presentación aprobada es un frasco para un tratamiento bioterapéutico en una forma de dosificación líquida).	Ninguna	1 al 6	Mayor

Nota: esta modificación podría corresponder a un nuevo registro sanitario

Justificaciones

1. Ningún cambio se clasifica como mayor en el proceso de fabricación para adaptarse al nuevo volumen de llenado.
2. No debe presentar ningún cambio en la dosis y tener en consideración si el registro está autorizado como monodosis o multidosis.
3. El cambio implica reducir el volumen de llenado mientras se mantiene el límite inferior del volumen extraíble.

Datos de soporte

1. Información de rótulos y/o folleto del producto farmacéutico, debe corresponder a la autorizada por el ISP.
2. Información sobre la fórmula del lote, proceso de fabricación, controles del proceso, controles de pasos críticos e intermedios, y resultados de la validación del proceso.
3. Información sobre especificaciones, procedimientos analíticos (si se utilizan nuevos métodos analíticos), y su validación, análisis de lotes (se debe proporcionar un certificado de análisis de tres lotes de escala comercial consecutivos). El respaldo para productos de múltiples resistencias, tamaños de contenedores y/o rellenos puede ser aceptable si está científicamente justificado.
4. Información sobre el sistema de cierre de contenedores y materiales lixiviables y extraíbles, si alguno de los componentes ha cambiado (por ejemplo, descripción, materiales de construcción y resumen de especificaciones).
5. Resultados comparativos de pruebas previas y posteriores a los cambios para los atributos de estabilidad clave caracterizados por el fabricante para al menos tres lotes de productos farmacéuticos a escala comercial producidos con los cambios propuestos y almacenados en condiciones de estrés y/o aceleración durante un mínimo de 3 meses. También se deben proporcionar los resultados de las pruebas que cubren un mínimo de 6 meses en condiciones de tiempo real/temperatura real. Una posibilidad de 3 meses de datos en tiempo real podría ser aceptable si se justifica adecuadamente (por ejemplo, se puede probar que el efecto relevante, si está presente, ya se puede observar dentro de 3 meses). Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan generarse simultáneamente; Los resultados históricos relevantes para los lotes 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 total del medicamento en sus condiciones normales de almacenamiento y para informar cualquier falla en estos estudios de estabilidad a largo plazo en curso. Se pueden aceptar estudios de estabilidad con diseños matriciales y/o "bracketing", el uso de lotes de menor escala y/o el uso de menos de tres lotes de producto farmacéutico para pruebas de estabilidad, cuando esté justificado.
6. Datos clínicos de apoyo o una justificación de por qué no se necesitan tales estudios.

Descripción y composición del medicamento: cambio del solvente

DESCRIPCIÓN DEL CAMBIO	JUSTIFICACIONES	DATOS DE SOPORTE	CATEGORÍA
a. Cambio en el proceso de fabricación	Ninguna	1 al 5	Moderado
	1,2,3	1 al 4	Menor
b. Sustitución o adición a la fuente de un solvente.	Ninguna	1 al 6	Moderado
	1,2	1,2,3	Menor
c. Cambio en las instalaciones utilizadas para fabricar el solvente (misma empresa).	1,2,3	1,3,5	Menor

d. Adición de una línea de llenado de solvente.	1,2,3	1,3,5	Menor
Justificaciones			
1. El solvente es agua para inyectables o una solución salina (incluidas las soluciones salinas tamponadas), es decir, no incluye un ingrediente con una actividad funcional como un conservante, y no hay cambios en su composición.			
2. Después de la reconstitución, no hay cambios en las especificaciones del producto farmacéutico fuera de los límites aprobados.			
3. La adición de la línea de llenado de solvente se encuentra en una instalación de llenado aprobada.			
Datos de soporte			
1. Diagrama de flujo (incluidos los controles de proceso y en proceso) de los procesos de fabricación propuestos y su descripción narrativa.			
2. Copia actualizada de la especificación propuesta para el solvente.			
3. Descripción de los lotes y resumen de los resultados como datos cuantitativos, en un formato tabular comparativo, para al menos tres lotes consecutivos a escala comercial del solvente aprobado y propuesto. Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan generarse simultáneamente; los resultados de pruebas históricas relevantes son aceptables.			
4. Datos de estabilidad actualizados en el producto reconstituido con el nuevo solvente.			
5. Evidencia de que la instalación cumple con BPM.			
6. Información del rótulo y folleto del producto farmacéutico, según corresponda.			

9.2.2 Fabricación (3.2.P.3)

Cambio en el espacio de diseño aprobado

DESCRIPCIÓN DEL CAMBIO	JUSTIFICACIONES	DATOS DE SOPORTE	CATEGORÍA
Establecimiento de un nuevo espacio de diseño.	Ninguna	1	Mayor
Ampliación del espacio de diseño aprobado.	Ninguna	1	Mayor
Reducción en el espacio de diseño aprobado (cualquier cambio que reduzca o limite el rango de parámetros utilizados para definir el espacio de diseño)	1	1	Menor
Justificaciones			
1. La reducción en el espacio de diseño no es necesaria por problemas recurrentes que han surgido durante la fabricación.			
Datos de soporte			
1. Datos de desarrollo farmacéutico para apoyar el establecimiento o cambios en el espacio de diseño.			

Cambio relacionado con un fabricante de productos farmacéuticos /instalaciones de fabricación

DESCRIPCIÓN DEL CAMBIO	JUSTIFICACIONES	DATOS DE SOPORTE	CATEGORÍA
	Ninguna	1 al 7	Mayor

Reemplazo o adición de una instalación de fabricación para el producto farmacéutico (incluyendo formulación/contenido de envase y empaque primario).	1 al 5	1,2,3,5,6, 7,8	Moderado
Conversión de una instalación de fabricación de productos farmacéuticos de instalaciones de un solo producto a instalaciones de múltiples productos.	Ninguna	9,10	Moderado
Reemplazo o adición de una instalación de acondicionado (empaque secundario).	2,3	1,2,3	Menor

Justificaciones

1. La instalación propuesta es una instalación de formulación/llenado aprobada (para la misma compañía/titular del registro sanitario).
2. No hay cambios en la composición, el proceso de fabricación y las especificaciones del producto farmacéutico.
3. No hay cambios en el sistema cierre-envase y condiciones de almacenamiento.
4. Se utiliza el mismo proceso de fabricación validado en pasos críticos (es decir, composición y llenado).
5. El producto recién introducido se encuentra en la misma familia de productos, o en la misma clasificación terapéutica, como los productos ya aprobados en el sitio, y también utiliza el mismo proceso/equipo de llenado.

Datos de soporte

1. Nombre, dirección y responsabilidades (por ejemplo, formulación, llenado, empaque primario/secundario) de la instalación de producción propuesta involucrada en la fabricación y pruebas de control.
2. Evidencia de que la instalación cumple con las normas BPM.
3. Confirmación de que la descripción del proceso de fabricación del producto farmacéutico no ha cambiado (excepto el cambio en las instalaciones), o la presentación de datos de respaldo sobre la descripción revisada del proceso de fabricación si el proceso ha cambiado.
4. Descripción comparativa del proceso de fabricación, si es diferente del proceso aprobado, e información sobre los controles realizados en los pasos críticos del proceso de fabricación e intermediarios, del producto final propuesto.
5. Resumen de los procesos de validación de estudios y resultados.
6. Descripción de los lotes y resumen de los resultados de las pruebas de control en proceso y pruebas de liberación como datos cuantitativos, en un formato tabular comparativo, para al menos tres lotes consecutivos a escala comercial del producto farmacéutico previo al cambio y posterior al cambio. Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan generarse simultáneamente; los resultados de pruebas históricas relevantes son aceptables. El soporte para productos de múltiples resistencias, tamaños de envases y/o rellenos puede ser aceptable si está científicamente justificado. Se pueden aceptar diseños tipo "*bracketing*" para las distintas dosis, tamaños de envases y/o contenido, siempre que estén científicamente justificados.
7. Resultados comparativos de pruebas previas y posteriores a los cambios para los atributos clave de estabilidad caracterizados por el fabricante para al menos tres lotes de productos farmacéuticos a escala comercial producidos con los cambios propuestos y almacenados en condiciones de estrés y/o aceleración durante un mínimo de 3 meses. También se deben proporcionar los resultados de las pruebas que cubren un mínimo de 6 meses en condiciones de tiempo real/temperatura real. Una posibilidad de 3 meses de datos en tiempo real podría ser aceptable si se justifica adecuadamente (por ejemplo, se puede probar que el efecto relevante, si está presente, ya se puede observar dentro de 3

meses). Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan generarse simultáneamente; los resultados de pruebas históricas relevantes para los lotes 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 total del medicamento en sus condiciones normales de almacenamiento y para informar al ISP cualquier falla en estos estudios de estabilidad a largo plazo en curso. Se pueden aceptar estudios de estabilidad con diseños matriciales y/o "bracketing" para lotes de menor escala y/o uso de menos de tres lotes de principios activos siempre que esté debidamente justificado.

8. Justificación para considerar que la instalación de formulación/contenido del envase propuesto es equivalente.

9. Información que describe los procedimientos de cambio para el equipo compartido de contacto con el producto y los procedimientos de segregación, según corresponda. Si no hay revisiones, el fabricante debe indicar que no se hicieron cambios a los procedimientos de cambio.

10. Procedimientos de limpieza (incluidos los datos en un informe de validación resumido y el protocolo de limpieza para la introducción de nuevos productos, según corresponda) que demuestren la falta de transferencia o contaminación cruzada.

Cambio en el proceso de fabricación del producto farmacéutico:

DESCRIPCIÓN DEL CAMBIO	JUSTIFICACIONES	DATOS DE SOPORTE	CATEGORÍA
Ampliación del proceso de fabricación en la fase de formulación/llenado.	Ninguna	1 al 6	Mayor
	1,2,3,4	1 al 6	Moderado
Adición o reemplazo de equipo (por ejemplo, tanque de formulación, tapa de filtros, línea de llenado y cabezal, liofilizador).	Ninguna	1 al 7	Moderado
	5	2,7,8	Menor
Adición de una nueva escala a las ya aprobadas del proceso de fabricación.	Ninguna	1,3,4,5	Moderado
	1,2,3,4,8	1,4	Menor
Adición de un nuevo paso (por ejemplo, filtración).	3	1 al 6	Moderado
El equipo de contacto con el producto cambia de exclusivo a compartido (por ejemplo, tanque de formulación, tapa de filtros, línea de llenado y cabezal, liofilizador).	6,7	2,9	Menor

Justificaciones

1. La escala propuesta utiliza equipos similares/comparables a los equipos aprobados.
Nota: el cambio en el tamaño del equipo no se considera como el uso de equipos similares / comparables.

2. Cualquier cambio en el proceso de fabricación y/o en los controles en el proceso son solo aquellos requeridos 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 ser el resultado de eventos recurrentes que hayan surgido durante la fabricación o debido a problemas de estabilidad.

4. No hay cambios en el principio de los procedimientos de esterilización del producto farmacéutico.

5. Reemplazo de equipos con equipos equivalentes; el cambio se considera "igual por igual" (es decir, en términos de material de contacto con el producto, tamaño del equipo y principios operativos).

6. El sitio está aprobado como una instalación de productos múltiples.

7. El cambio no tiene impacto en el riesgo de contaminación cruzada y está respaldado por procedimientos de limpieza validados.
8. El cambio no afecta el paso de liofilización.

Datos de soporte

1. Descripción del proceso de fabricación, si es diferente del proceso aprobado, e información sobre los controles realizados en los pasos críticos del proceso de fabricación y en el intermedio del producto farmacéutico propuesto.
2. Información sobre las pruebas de control en proceso, según corresponda.
3. Procesar los resultados de la validación, según corresponda.
4. Descripción de los lotes y resumen de los resultados de las pruebas de control en proceso y pruebas de liberación como datos cuantitativos, en un formato tabular comparativo, para al menos tres lotes consecutivos a escala comercial del producto farmacéutico previo al cambio y posterior al cambio. Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan generarse simultáneamente; los resultados de pruebas históricas relevantes son aceptables. Se pueden aceptar diseños tipo "bracketing" para las distintas dosis, tamaños de envases y/o contenido, siempre que estén científicamente justificados.
5. Resultados comparativos de pruebas previas y posteriores a los cambios para los atributos clave de estabilidad caracterizados por el fabricante para al menos tres lotes de productos farmacéuticos a escala comercial producidos con los cambios propuestos y almacenados en condiciones de estrés y/o aceleración durante un mínimo de 3 meses. También se deben proporcionar los resultados de las pruebas que cubren un mínimo de 6 meses en condiciones de tiempo real/temperatura real. Una posibilidad de 3 meses de datos en tiempo real podría ser aceptable si se justifica adecuadamente (por ejemplo, se puede probar que el efecto relevante, si está presente, ya se puede observar dentro de 3 meses). Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan generarse simultáneamente; los resultados de pruebas históricas relevantes para los lotes 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 total del medicamento en sus condiciones normales de almacenamiento y para informar al ISP cualquier falla en estos estudios de estabilidad a largo plazo en curso. Se pueden aceptar estudios de estabilidad con diseños, matriciales y/o "bracketing" para lotes de menor escala y/o uso de menos de tres lotes de principios activos siempre que esté debidamente justificado.
6. Información sobre lixiviables y extraíbles, según corresponda.
7. Información sobre los nuevos equipos y comparación de similitudes y diferencias con respecto a la operación.
8. Principios y especificaciones entre los equipos nuevos y los reemplazados.
9. La justificación para considerar el equipo como similar/comparable, según corresponda. Información que describe los procedimientos de cambio para el equipo compartido de contacto con el producto.

Cambios aplicados durante el proceso de fabricación o en productos intermedios, tales como:

DESCRIPCIÓN DEL CAMBIO	JUSTIFICACIONES	DATOS DE SOPORTE	CATEGORÍA
Reducción de los límites aprobados en el proceso.	2,3,7	1,4	Menor

Adición de nuevas pruebas en proceso y límites.	2,3,6	1,2,3,4,5,8	Menor
Eliminación de una prueba en proceso no significativa.	2,3,4	1,4,7	Menor
Ampliación de los límites aprobados en proceso.	Ninguna	1,4,6,7,8	Moderado
	1,2,3	1,4,5,8	Menor
Eliminación de una prueba en proceso que puede tener un efecto significativo en la calidad general del producto farmacéutico.	Ninguna	1,4,6,8	Moderado
Adición o reemplazo de una prueba en proceso como resultado de un problema de seguridad o calidad.	Ninguna	1,2,3,4,6,8	Moderado
Cambio en el sitio de prueba de controles en proceso.	1,2,3,5,6	9	Menor

Justificaciones

1. No hay cambios en las especificaciones del producto farmacéutico fuera de los límites aprobados.
2. No hay ningún cambio en el perfil de impureza del producto farmacéutico fuera de los límites aprobados.
3. El cambio no es necesario debido a eventos recurrentes que surgen durante la fabricación o debido a problemas de estabilidad.
4. La prueba no se refiere a un atributo crítico (por ejemplo, contenido, impurezas, características físicas críticas o pureza microbiana).
5. El procedimiento analítico reemplazado mantiene o mejora la precisión, exactitud, especificidad y sensibilidad, si corresponde.
6. No hay cambios en los límites de control en proceso fuera de los límites aprobados.
7. El procedimiento de prueba sigue siendo el mismo, o los cambios en el procedimiento de prueba son menores.

Datos de soporte

1. Información revisada sobre los controles realizados en los pasos críticos del proceso de fabricación y sobre los productos intermedios del principio activo propuesto.
2. Actualización de la especificación del producto farmacéutico, si corresponde.
3. Copias o resúmenes de procedimientos analíticos si se utilizan nuevos procedimientos analíticos.
4. Tabla comparativa o descripción, cuando corresponda, de las pruebas en proceso actuales y propuestas.
5. Descripción de los lotes y resumen de los resultados de las pruebas de control en proceso y pruebas de liberación como datos cuantitativos, en un formato tabular comparativo, para un lote a escala comercial del producto farmacéutico previo al cambio y posterior al cambio (deben proporcionarse certificados de análisis). Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan generarse simultáneamente; los resultados de pruebas históricas relevantes son aceptables. Los datos de los próximos dos lotes de producción total deben estar disponibles a pedido y ser informados por el titular de registro sanitario si existen datos fuera de las especificaciones (con la acción propuesta). Es aceptable el uso de un lote a menor escala siempre que esté justificado.
6. Descripción de los lotes y resumen de los resultados de las pruebas de control en proceso y pruebas de liberación como datos cuantitativos, en un formato tabular comparativo, para al menos tres lotes consecutivos a escala comercial del producto farmacéutico previo al cambio y posterior al cambio (deben proporcionarse certificados de análisis). Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan

generarse simultáneamente; los resultados de pruebas históricas relevantes son aceptables.

7. Justificación / evaluación de riesgos que muestra que el cambio no es significativo.

8. Justificación de la nueva prueba en proceso y límites.

9. Evidencia de que la nueva empresa/instalación cumple con BPM

9.2.3 Cambio en los controles (pruebas en proceso y/o criterios de aceptación) (3.2.P.4)

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

DESCRIPCIÓN DEL CAMBIO	JUSTIFICACIONES	DATOS DE SOPORTE	CATEGORÍA
Eliminación de una prueba.	5,8	1,3	Menor
Adición de una prueba.	4	1, 2, 3	Menor
Sustitución de un procedimiento analítico.	1,2,3	1,2	Menor
Cambios menores a un procedimiento analítico aprobado.	Ninguna	1,2	Menor
Cambio de un procedimiento analítico interno a un procedimiento analítico compendial reconocido.	Ninguna	1,2	Menor
Ampliación de un criterio de aceptación aprobado.	Ninguna	1,2	Moderado
Reducción de un criterio de aceptación aprobado.	3,4,6,7	1	Menor

Justificaciones

1. Los resultados de la validación del método demuestran que el procedimiento analítico propuesto es al menos equivalente al procedimiento analítico aprobado.

2. El procedimiento analítico mantiene o mejora la precisión, exactitud, especificidad y sensibilidad.

3. El cambio está dentro del rango de los criterios de aceptación aprobados o se ha realizado para reflejar la nueva especificación de la monografía de farmacopea para el excipiente.

4. Los criterios de aceptación para solventes residuales están dentro de los límites de aceptación reconocidos o aprobados (por ejemplo, dentro de los límites de la ICH para un solvente residual de clase 3 o requisitos de farmacopea).

5. Se ha demostrado que la prueba eliminada es redundante en comparación con las pruebas restantes o ya no es un requisito de la farmacopea.

6. El procedimiento analítico sigue siendo el mismo, o los cambios en el procedimiento de prueba son menores.

7. El cambio no se debe a eventos inesperados que surjan durante la fabricación (por ejemplo, nuevas impurezas no calificadas, cambios en los límites de impurezas totales).

8. Un procedimiento analítico alternativo de evaluación ya está autorizado para el atributo/prueba de control de especificación y este procedimiento no se ha agregado a través de un envío de cambios menores.

Datos de soporte

1. Especificación de excipiente actualizada.
2. Cuando se utiliza un procedimiento analítico interno y se adopta una norma de compendio reconocida, los resultados de un estudio de equivalencia entre los métodos internos y compendiales.
3. Justificación de la especificación de excipiente propuesta (por ejemplo, demostración de la idoneidad de la monografía para controlar el excipiente y el impacto potencial en el rendimiento del producto farmacéutico).

Cambio en el estándar de referencia/monografía para excipiente

DESCRIPCIÓN DEL CAMBIO	JUSTIFICACIONES	DATOS DE SOPORTE	CATEGORÍA
Cambio (especificaciones) solicitado para el excipiente.	Ninguna	1 al 4	Moderado
	1 al 5	1 al 4	Menor
Justificaciones			
<ol style="list-style-type: none"> 1. El cambio es de un estándar interno a un estándar/monografía de farmacopea. 2. El cambio se realiza exclusivamente para cumplir con un estándar/monografía de farmacopea. 3. No hay ningún cambio en las especificaciones para las propiedades funcionales del excipiente fuera de los rangos aprobados, y ningún cambio que resulte en un impacto potencial en el rendimiento del producto farmacéutico. 4. No se eliminan las pruebas ni se modifican los criterios de aceptación de las especificaciones aprobadas, excepto para cumplir con un estándar/monografía de farmacopea. 5. No hay eliminación ni cambio en ningún procedimiento analítico, excepto para cumplir con un estándar/monografía de farmacopea. 			
Datos de soporte			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Especificaciones de excipientes actualizadas. 2. Cuando se usa un procedimiento analítico interno y se adapta un estándar/monografía de farmacopea/compendio, se deben presentar los resultados de un estudio de equivalencia entre el método interno y los métodos compendiales. 3. Justificación de las especificaciones de excipientes propuestas (por ejemplo, demostración de la idoneidad de la monografía para controlar el excipiente y el impacto potencial en el rendimiento del producto farmacéutico). 4. Una declaración de que se mantiene la consistencia de la calidad y del proceso de producción del excipiente. 			

Cambio en el origen de un excipiente:

DESCRIPCIÓN DEL CAMBIO	JUSTIFICACIONES	DATOS DE SOPORTE	CATEGORÍA
De una fuente vegetal o sintética a una fuente humana o animal que puede representar un riesgo de EET o viral.	Ninguna	2 al 7	Mayor
De una fuente de riesgo de EET (por ejemplo, animal) a una fuente vegetal o sintética.	Ninguna	1,3,5,6	Moderado
Reemplazo en el origen de un excipiente de un origen de riesgo de EET a un origen de riesgo de EET diferente (por ejemplo, una fuente animal diferente, un país de origen diferente).	5,6	2 al 7	Menor
Cambio en la fabricación de un excipiente biológico.	Ninguna	2 al 7	Mayor
	Ninguna	2 al 7	Moderado

	2	2 al 7	Menor
Cambio en el proveedor de un excipiente derivado de plasma (por ejemplo, albúmina de suero humano).	1,2	3 al 8	Mayor
	Ninguna	5,6,9	Moderado
Cambio en el proveedor de un excipiente de origen no biológico o de origen biológico (excluyendo el excipiente derivado de plasma).	3,4	2,3,5,6,7	Moderado
	1,5,6	3	Menor
50. Cambio en el sitio de control de excipientes	1	10	Menor

Justificaciones

1. No hay ningún cambio en la especificación del excipiente o producto farmacéutico fuera de los límites aprobados.
2. El cambio no concierne a un excipiente derivado de plasma humano.
3. El excipiente derivado del plasma humano del nuevo proveedor es un medicamento aprobado (por ejemplo, el caso de la albúmina humana) y el proveedor del nuevo excipiente no realizó cambios en la fabricación desde su última aprobación en el país.
4. El excipiente no influye ni altera la estructura/conformación del principio activo.
5. La fuente de riesgo de EET está cubierta por un certificado de idoneidad de EET y tiene el mismo o menor riesgo de EET que el material aprobado anteriormente.
6. Cualquier excipiente nuevo que no requiera la evaluación de los datos de seguridad viral.

Datos de soporte

1. Declaración del fabricante del excipiente que es completamente de origen vegetal o sintético.
2. Detalles del origen del excipiente (por ejemplo, especie animal, país de origen) y los pasos realizados durante el procesamiento para minimizar el riesgo de exposición a las EET.
3. Información que demuestre 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 los pasos críticos del proceso de fabricación y en el intermedio del excipiente propuesto.
5. Descripción de los lotes y resumen de los resultados como datos cuantitativos, en un formato tabular comparativo, para al menos tres lotes a escala comercial del excipiente propuesto.
6. Resultados comparativos de pruebas previas y posteriores a los cambios, para los atributos clave de estabilidad caracterizados por el fabricante para al menos tres lotes de productos farmacéuticos a escala comercial producidos con los cambios propuestos y almacenados en condiciones de estrés y/o acelerados durante un mínimo de 3 meses. También se deben proporcionar los resultados de las pruebas que cubren un mínimo de 6 meses en condiciones de tiempo real/temperatura real. Una posibilidad de 3 meses de datos en tiempo real podría ser aceptable si se justifica adecuadamente (por ejemplo, se puede probar que el efecto relevante, si está presente, ya se puede observar dentro de 3 meses). Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan generarse simultáneamente; los resultados de pruebas históricas relevantes para los lotes 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 total del medicamento en sus condiciones normales de almacenamiento y para informar al ISP cualquier falla en estos estudios de estabilidad a largo plazo en curso. Se pueden aceptar estudios de estabilidad con diseños, matriciales y/o "bracketing" para lotes de menor escala y/o uso de menos de tres lotes de principios activos siempre que esté debidamente justificado.

7. Información que evalúa el riesgo con respecto a la posible contaminación con agentes adventicios (por ejemplo, impacto en los estudios de depuración viral, o riesgo de EEB/EET), incluida la documentación de seguridad viral cuando sea necesario.
8. Datos completos de fabricación y seguridad clínica para respaldar el uso del excipiente propuesto para la administración de plasma humano.
9. Una carta del proveedor que certifica que no se realizaron cambios en el excipiente derivado del plasma en comparación con el medicamento correspondiente aprobado actualmente.
10. Evidencia de que la nueva empresa/instalación cumple con BPM.

9.2.4 Control del producto farmacéutico terminado (3.2.P.5)

Control del producto farmacéutico, que afecta a las pruebas de control de calidad del producto farmacéutico (liberación y estabilidad):

DESCRIPCIÓN DEL CAMBIO	JUSTIFICACIONES	DATOS DE SOPORTE	CATEGORÍA
Transferencia de las actividades de prueba de control de calidad para un ensayo no farmacopeicos (interno) a un nuevo establecimiento sanitario no aprobado en el registro sanitario actual o a un sitio diferente dentro del mismo establecimiento.	Ninguna	1,2	Moderado
	1,2,3	1,2	Menor
Transferencia de las actividades de prueba de control de calidad para un ensayo de farmacopea a un nuevo establecimiento sanitario no aprobado en el registro sanitario actual.	Ninguna	1,2	Moderado
	1	1,2	Menor
Justificaciones			
<ol style="list-style-type: none"> 1. La prueba de control de calidad transferida no es un ensayo de potencia o un bioensayo. 2. No hay cambios en el método de prueba. 3. La transferencia se encuentra dentro de una instalación aprobada en la autorización de registro actual para la realización de otras pruebas. 			
Datos de soporte			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Información que demuestre la calificación de transferencia de tecnología para los ensayos no farmacopeicos o la verificación de los ensayos farmacopéicos. 2. Evidencia de que el nuevo establecimiento sanitario cumple con BPM. 			

Cambio en la norma/monografía (especificaciones) aprobada para el producto farmacéutico:

DESCRIPCIÓN DEL CAMBIO	JUSTIFICACIONES	DATOS DE SOPORTE	CATEGORÍA
a. Un cambio de un estándar/monografía de farmacopea a un estándar interno.	Ninguna	1 al 5	Moderado
b. Un cambio de una metodología interna a una monografía de farmacopea; o de una monografía de farmacopea A a una monografía de farmacopea B .	1,2,3,4	1,2,3	Menor

Cambio en las especificaciones del medicamento para cumplir con un estándar/monografía de farmacopea actualizado.	1-2	1,2,3	Menor
Justificaciones			
<ol style="list-style-type: none"> 1. El cambio se realiza exclusivamente para cumplir con una monografía de farmacopea. 2. No hay cambios en las especificaciones del producto farmacéutico fuera de los rangos aprobados. 3. No se eliminan las pruebas ni se modifican los criterios de aceptación de las especificaciones aprobadas, excepto para cumplir con un estándar/monografía de farmacopea. 4. No hay eliminación ni cambio en ningún procedimiento analítico, excepto para cumplir con un estándar/monografía de farmacopea. 			
Datos de soporte			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Se revisó la información de folletos y rótulos de los medicamentos, según corresponda 2. Una copia actualizada de las especificaciones del producto farmacéutico propuesto. 3. Cuando se utiliza un procedimiento analítico interno y se reivindica un estándar / monografía de farmacopea, se obtienen los resultados de un estudio de equivalencia entre los métodos internos y de farmacopea. 4. Copias o resúmenes de informes de validación si se utilizan nuevos procedimientos analíticos. 5. Justificación de especificaciones con datos. 			

Cambios en la estrategia de control del producto farmacéutico:

DESCRIPCIÓN DEL CAMBIO	JUSTIFICACIONES	DATOS DE SOPORTE	CATEGORÍA
Cambio de las pruebas del producto final a los controles en las primeras etapas del proceso de fabricación, para algunas pruebas (por ejemplo, pruebas de liberación en tiempo real, que sólo se mantienen en control de especificaciones de principio activo y son eliminadas de la evaluación en producto terminado).	Ninguna	1,2,3,5	Mayor
Adición de un nuevo atributo de calidad crítica a la estrategia de control.	Ninguna	1 al 5	Moderado
Eliminación de un atributo de calidad crítica de la estrategia de control.	Ninguna	1,5	Moderado
Datos de soporte			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Información sobre los controles realizados en los pasos críticos del proceso de fabricación y sobre los productos intermedios del producto propuesto. 2. Una copia actualizada de las especificaciones del producto farmacéutico propuesto. 3. Copias o resúmenes de procedimientos analíticos si se utilizan nuevos procedimientos analíticos. 4. Copias o resúmenes de informes de validación si se utilizan nuevos procedimientos analíticos para monitorear el nuevo atributo de calidad crítica en el momento del lanzamiento. 5. Justificación y datos de apoyo para cada cambio propuesto a la estrategia de control. 			

Cambio en la especificación / procedimiento analítico utilizado para liberar el medicamento:

DESCRIPCIÓN DEL CAMBIO	JUSTIFICACIONES	DATOS DE SOPORTE	CATEGORÍA
Eliminación de un procedimiento analítico de prueba y/o criterio de aceptación.	Ninguna	1,6,7	Moderado
Adición de una prueba.	1,2,7	1,2,3,5	Menor
Sustitución de un procedimiento analítico.	Ninguna	1-5	Moderado
	4,5,8	1,4,5	Menor
Cambios a un procedimiento analítico aprobado.	Ninguna	1 al 5	Moderado
	1,3,4,5	1,4,5	Menor
Cambio de un procedimiento analítico interno a un procedimiento analítico compendial reconocido.	Ninguna	1 al 5	Moderado
	1,5	1,2,3	Menor
Ampliación de un criterio de aceptación aprobado.	Ninguna	1,5,7	Moderado
Reducción de un criterio de aceptación aprobado.	1,3,6,7	1	Menor

Justificaciones

1. No hay cambios en los límites/criterios de aceptación fuera de los límites aprobados para los ensayos utilizados en la liberación/estabilidad.
2. La prueba adicional no está diseñada para monitorear 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 concierne a la prueba de potencia.
6. Los criterios de aceptación para solventes residuales están dentro de los límites de aceptación reconocidos o aprobados (por ejemplo, dentro de los límites de la ICH para un solvente residual de Clase 3, o requisitos de farmacopea).
7. El cambio no se debe a eventos inesperados que surjan durante la fabricación (por ejemplo, nuevas impurezas no calificadas o 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 del registro sanitario 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, incluidos los estudios de robustez.

Datos de soporte

1. Una copia actualizada de la especificación del producto farmacéutico propuesto.
2. Copias o resúmenes de procedimientos analíticos si se utilizan nuevos procedimientos analíticos.
3. Resultados de validación o verificación del proceso analítico si se utilizan nuevos procedimientos.
4. Resultados comparativos que demuestran que los procedimientos analíticos aprobados y propuestos son equivalentes.
5. Justificación para el cambio en el procedimiento analítico (por ejemplo, demostración de la idoneidad del procedimiento analítico en el monitoreo del producto farmacéutico, incluidos los productos de degradación) o para el cambio en la especificación (por ejemplo,

demostración de la idoneidad del criterio de aceptación revisado para controlar el producto farmacéutico).

6. Justificación para la eliminación de la prueba (por ejemplo, demostración de la idoneidad de la especificación revisada para controlar el producto final).

7. Evidencia documentada de que se mantiene la consistencia de la calidad y del proceso de producción.

9.2.5 Estándar de referencia (3.2.P.6)

Cambio en el estándar de referencia

DESCRIPCIÓN DEL CAMBIO	JUSTIFICACIONES	DATOS DE SOPORTE	CATEGORÍA
Sustitución de un estándar de referencia primario.	Ninguna	1,2	Moderado
Cambio de los estándares de referencia de una farmacopea o estándar internacional a interno (sin relación con el estándar internacional).	Ninguna	1,2	Moderado
Cambio del estándar de referencia interno (sin relación con el estándar internacional) a un estándar de farmacopea o internacional.	3	1,2	Menor
Calificación de un nuevo lote de estándar de referencia con respecto al estándar de referencia aprobado (incluida la calificación de un nuevo lote de un estándar de referencia secundario con respecto al estándar primario aprobado).	1	2	Menor
Cambio al protocolo de calificación estándar de referencia.	Ninguna	3,4	Moderado
Prórroga del período de validez o de la nueva prueba estándar de referencia.	2	5	Menor

Justificaciones

1. La calificación de una nueva norma se lleva a cabo de acuerdo con un protocolo aprobado.
2. La extensión de la vida útil del estándar de referencia se lleva a cabo de acuerdo con un protocolo aprobado.
3. El estándar de referencia se utiliza para una prueba fisicoquímica.

Datos de soporte

1. Etiquetado de producto revisado para reflejar el cambio en el estándar de referencia, según corresponda.
2. Datos de calificación de los estándares o materiales de referencia propuestos (por ejemplo, fuente, caracterización, certificado de análisis).
3. Justificación del cambio al protocolo de calificación estándar de referencia.
4. Protocolo de calificación estándar de referencia actualizado.
5. Resumen de las pruebas de estabilidad y los resultados o la prueba de los datos para respaldar la extensión de la vida útil estándar de referencia.

9.2.6 Sistema de cierre envase (3.2.P.7)

DESCRIPCIÓN DEL CAMBIO	JUSTIFICACIONES	DATOS DE SOPORTE	CATEGORÍA
Modificación de un sistema de cierre del envase primario (por ejemplo, nuevo recubrimiento, adhesivo, tapón, tipo de vidrio).	Ninguna	1 al 7	Moderado
	4	3, 7	Menor
	1 al 3	3	Moderado

Cambio de un envase reutilizable a un envase desechable sin cambios en el material de contacto con el producto (por ejemplo, cambio de una pluma reutilizable a una pluma desechable).	Ninguna	1,3,6	Menor
Justificaciones			
<ol style="list-style-type: none"> 1. No hay cambios en el tipo de cierre de envases o materiales de construcción. 2. No hay cambios en la forma o dimensiones del cierre del envase. 3. El cambio se realiza solo para mejorar la calidad del envase y no modifica el material de contacto con el producto (por ejemplo, un mayor grosor del vial de vidrio sin cambiar las dimensiones interiores). 4. La parte modificada no está en contacto con el medicamento. 			
Datos de soporte			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Información de etiquetado del producto, según corresponda. 2. Para los productos esterilizados, los resultados de la validación del proceso, a menos que se justifique lo contrario. 3. Dossier de actualización que contenga información sobre el sistema de cierre de envases propuesto, según corresponda (por ejemplo, descripción y materiales de construcción de los componentes primarios del envase). 4. Los resultados demuestran la protección contra fugas, la lixiviación de sustancias indeseables, la compatibilidad con el producto y los resultados de las pruebas de toxicidad y reactividad biológica. 5. Resumen de los resultados de las pruebas de liberación como datos cuantitativos, en un formato tabular comparativo, para al menos tres lotes consecutivos a escala comercial del producto farmacéutico previo al cambio y posterior al cambio. Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan generarse simultáneamente; resultados de pruebas históricas relevantes son aceptables. El estudio de "bracketing" para productos de múltiples potencias/concentraciones, tamaños de envases y/o volumen puede ser aceptable si está científicamente justificado. 6. Resultados comparativos de pruebas previas y posteriores a los cambios para los atributos clave de estabilidad caracterizados por el fabricante para al menos tres lotes de productos farmacéuticos a escala comercial producidos (a menos que se justifique lo contrario) con los cambios propuestos y almacenados en condiciones de estrés y/o aceleración por un mínimo de 3 meses. También se deben proporcionar los resultados de las pruebas que cubren un mínimo de 6 meses en condiciones de tiempo real/temperatura real. Una posibilidad de 3 meses de datos en tiempo real podría ser aceptable si se justifica adecuadamente (por ejemplo, se puede probar que el efecto relevante, si está presente, ya se puede observar dentro de 3 meses). Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan generarse simultáneamente; Los resultados históricos relevantes para los lotes 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 total del medicamento en sus condiciones normales de almacenamiento y para informar al ISP de cualquier falla en estos estudios de estabilidad a largo plazo. Se pueden aceptar estudios de estabilidad con diseños, matriciales y/o "bracketing" para lotes de menor escala y/o uso de menos de tres lotes de principios activos siempre que esté debidamente justificado. 7. Información que demuestra la idoneidad del sistema de cierre envase propuesto con respecto a sus propiedades relevantes (por ejemplo, resultados de estudios de interacción que demuestran la preservación de la integridad de las proteínas y el mantenimiento de la esterilidad para productos estériles; mantenimiento de la esterilidad en envases multidosis, pruebas en uso). 			

Cambio en el proveedor para un componente de sistema de envase-cierre primario, que implica lo siguiente:

DESCRIPCIÓN DEL CAMBIO	JUSTIFICACIONES	DATOS DE SOPORTE	CATEGORÍA
Sustitución o adición de un proveedor.	1,2	1,2	Menor
Eliminación de un proveedor.	Ninguna	Ninguno	Menor
Justificaciones			
1. No hay cambios en el tipo de sistema de envase-cierre, los materiales de construcción, la forma y las dimensiones, ni en el proceso de esterilización de un componente del sistema de envase-cierre estéril.			
2. No hay cambios en la especificación del componente de sistema de envase-cierre fuera de los criterios de aceptación aprobados.			
Datos de soporte			
1. Carta del titular de registro sanitario que certifica que no hay cambios en el sistema de envase-cierre.			
2. Certificado de análisis, o equivalente, para el contenedor provisto por el nuevo proveedor y comparación con el certificado de análisis, o equivalente, para el sistema de envase-cierre aprobado.			

Cambio en la especificación utilizada para liberar un componente de sistema de envase-cierre primario o componente de sistema de envase-cierre secundario funcional, que involucra lo siguiente:

DESCRIPCIÓN DEL CAMBIO	JUSTIFICACIONES	DATOS DE SOPORTE	CATEGORÍA
Eliminación de una prueba.	1,2	1,2	Menor
Adición de una prueba.	3	1,2	Menor
Sustitución de un procedimiento analítico.	6,7	1 al 3	Menor
Cambios menores en un procedimiento analítico.	4 al 7	1 al 3	Menor
Ampliación de un criterio de aceptación.	Ninguna	1,2	Moderado
Reducción de un criterio de aceptación.	8	1	Menor
Justificaciones			
1. Se ha demostrado que la prueba eliminada es redundante en comparación con las pruebas restantes o ya no es un requisito de la farmacopea.			
2. El cambio a la especificación no afecta las propiedades funcionales del componente de cierre del envase y no tiene un impacto potencial en el rendimiento del producto farmacéutico.			
3. El cambio no es necesario debido a eventos recurrentes que surgen durante la fabricación o debido a problemas de estabilidad.			
4. No hay cambios en los criterios de aceptación fuera de los límites aprobados.			
5. El nuevo procedimiento analítico es del mismo tipo.			
6. Los resultados de la validación del método demuestran que el procedimiento analítico nuevo o modificado es al menos equivalente al procedimiento analítico aprobado.			
7. El procedimiento analítico nuevo o modificado mantiene o mejora la precisión, exactitud, especificidad y sensibilidad.			
8. El cambio está dentro del rango de los criterios de aceptación aprobados.			
Datos de soporte			

1. Una copia actualizada de la especificación propuesta para el sistema de envase-cierre o sistema de envase-cierre secundario.
2. Justificación del cambio en la especificación de un componente primario del sistema de envase-cierre.
3. Descripción del procedimiento analítico y datos de validación o verificación respectivos.

9.2.7 Estabilidad (3.2.P.8)

Cambio en el período de eficacia del medicamento, que involucra lo siguiente:

DESCRIPCIÓN DEL CAMBIO	JUSTIFICACIONES	DATOS DE SOPORTE	CATEGORÍA
Aumento (incluye el aumento de la vida útil del producto farmacéutico envasado para la venta y el tiempo de espera después de abrir y después de la dilución o reconstitución).	Ninguna	Todos	Moderado
Reducción (incluye la reducción como se envasa para la venta, después de la apertura y después de la dilución o reconstitución).	Ninguna	Todos	Moderado
Justificaciones			
Ninguna			
Datos de soporte			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Información actualizada del etiquetado del producto, según corresponda. 2. Condiciones de almacenamiento y vida útil propuestas, según corresponda. 3. Actualización del protocolo de estabilidad posterior a la aprobación. 4. Justificación del cambio al protocolo de estabilidad posterior a la aprobación o compromiso de estabilidad. 5. Los resultados de las pruebas de estabilidad en condiciones de tiempo real / temperatura real cubren la vida útil propuesta generada en al menos tres lotes a escala comercial, a menos que se justifique lo contrario. 			

Cambio en el protocolo de estabilidad posterior a la aprobación del medicamento, que involucra lo siguiente:

DESCRIPCIÓN DEL CAMBIO	JUSTIFICACIONES	DATOS DE SOPORTE	CATEGORÍA
Cambio sustancial en el protocolo de estabilidad posterior a la aprobación o compromiso de estabilidad, como la eliminación de una prueba, el reemplazo de un procedimiento analítico o el cambio en la temperatura de almacenamiento.	Ninguna	1 al 5	Moderado
Adición de prueba(s) en el protocolo de estabilidad posterior a la aprobación.	1	1,2,4,5	Menor
Eliminación de puntos de tiempo del protocolo de estabilidad posterior a la aprobación dentro del período de validez aprobado.	2	4,5	Menor
Reemplazo de las pruebas de esterilidad por las pruebas de integridad del sistema de cierre envase.	Ninguna	1,2,4,5	Moderado
	3	4,5	Menor

Justificaciones
<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 los puntos de tiempo se realiza de acuerdo con las directrices relevantes. 3. El método utilizado para demostrar la integridad del sistema de cierre envase ya ha sido aprobado como parte de una solicitud anterior relacionada con el producto farmacéutico.
Datos de soporte
<ol style="list-style-type: none"> 1. Copias o resúmenes de procedimientos analíticos si se utilizan nuevos procedimientos analíticos. 2. Resultados de la validación si se utilizan nuevos procedimientos analíticos. 3. Condiciones de almacenamiento y/o vida útil propuestas, según corresponda. 4. Actualización del protocolo de estabilidad posterior a la aprobación, incluida la justificación del cambio y el compromiso de estabilidad. 5. Resultados comparativos que demuestran que los procedimientos analíticos aprobados y propuestos son equivalentes.

Cambio en el protocolo de estabilidad posterior a la aprobación del medicamento, que involucra lo siguiente:

DESCRIPCIÓN DEL CAMBIO	JUSTIFICACIONES	DATOS DE SOPORTE	CATEGORÍA
Adición o cambio de las condiciones de almacenamiento, producto farmacéutico diluido o reconstituido (por ejemplo, ampliación o reducción de un criterio de temperatura, adición o cambio a condiciones de cadena de temperatura controlada).	Ninguna	1,2,3,4,6	Moderado
Adición de advertencia (por ejemplo, "No congelar").	Ninguna	1,2,4,5	Moderado
Eliminación de advertencia (por ejemplo, "No congelar").	Ninguna	1,2,4,6	Moderado
Justificaciones	Ninguna		
Datos de soporte	<ol style="list-style-type: none"> 1. Información de etiquetado del producto, según corresponda. 2. Propuestas condiciones de almacenamiento y vida útil. 3. Protocolo actualizado de estabilidad post-aprobación y compromiso de estabilidad. 4. Justificación del cambio en las condiciones de almacenamiento etiquetadas / advertencia. 5. Los resultados de las pruebas de estabilidad en condiciones de estabilidad apropiadas que cubren el período de validez propuesto, generados en un lote a escala comercial, a menos que se justifique lo contrario. 6. Los resultados de las pruebas de estabilidad en condiciones apropiadas que cubren la vida útil propuesta, generados en al menos tres lotes a escala comercial, a menos que se justifique lo contrario. 		

10. Cambios en la información de seguridad, eficacia que son considerados una modificación terapéutica de un producto biológico (Módulo 4 y 5)

Se proporcionan ejemplos de cambios de seguridad y eficacia, para aclaración. Debido a que la cantidad de datos de seguridad y eficacia necesarios para respaldar un cambio puede variar de acuerdo con el impacto de este, las consideraciones de riesgo y las características específicas del producto, este apéndice proporciona una lista de ejemplos de cambios en las diversas categorías en lugar de una tabla detallada que vincule cada cambio con los datos necesarios para respaldar ese cambio.

10.1. Cambios de seguridad y eficacia

Las modificaciones que afectan la seguridad y eficacia, requieren aprobación previa a la implementación del cambio y, en general, se presentan para aquellos relacionados con la práctica clínica, la seguridad y las indicaciones terapéuticas.

Los siguientes son ejemplos, que requieren datos científicos completos de estudios clínicos y estudios no clínicos, los que se podrán complementar con estudios observacionales posteriores a la comercialización y datos extensos de seguridad posteriores, a la comercialización:

1. Cambio a la indicación terapéutica:

- a. adición de una nueva indicación (por ejemplo, tratamiento de una enfermedad no especificada previamente);
- b. modificación de una indicación aprobada (por ejemplo, ampliación del grupo etario o restricción de una indicación basada en estudios clínicos que demuestren falta de eficacia)

2. Cambio en la dosis recomendada y/o esquema posológico.

3. Cambio en el uso del producto en grupos de riesgo específicos (por ejemplo, adición de información sobre el uso en mujeres embarazadas o pacientes inmunocomprometidos).

4. Cambio para incorporar información sobre la administración conjunta con otros medicamentos.

5. Cambio en la vía de administración (o eliminar una vía de administración)

6. Cambio en las medidas existentes de gestión de riesgos:

- a. eliminación de una vía de administración, esquema posológico y/o dosis existentes por razones de seguridad;
- b. eliminación de una contraindicación (por ejemplo, uso en mujeres embarazadas);
- c. cambiar una contraindicación a una precaución.

11. Marco regulatorio y referencias

1. Decreto con Fuerza de Ley N°725 del Código Sanitario de 1978; Ministerio de Salud, Subsecretaría de Salud Pública; <http://bcn.cl/2sg8h>.
2. Decreto con Fuerza de Ley N°1 que "Determina materias que requieren autorización sanitaria expresa" de 1989; Ministerio de Salud, Subsecretaría de Salud Pública; <http://bcn.cl/2evwa>.
3. Decreto Supremo N°3 de "Reglamento del sistema nacional de control de los productos farmacéuticos de uso humano", del 2010, y sus posteriores modificaciones; Ministerio de Salud, Subsecretaría de Salud Pública; <http://bcn.cl/2j4j1>
4. Decreto Exento N°28, del 2012, que "Aprueba Norma Técnica N°127 de Buenas Prácticas de Manufactura", Ministerio de Salud, Subsecretaría de Salud Pública; relacionada con el Decreto Supremo N°3.
5. Norma Técnica N°170 de "Registro Sanitario de Productos Biotecnológicos derivados de técnicas ADN recombinante del 2014; Ministerio de Salud, Subsecretaría de Salud Pública; <http://bcn.cl/2q7ju>
6. Decreto Exento N°17/19 que modifica Decreto N°27 que aprobó la "Norma que define los criterios destinados a establecer la equivalencia terapéutica en productos farmacéuticos en Chile", que incorpora el anexo N°5: Guía Técnica G-MOVAL 01: "Guía técnica para la presentación de modificaciones a procesos productivos validados de formas farmacéuticas sólidas post demostración de Equivalencia Terapéutica". <http://bcn.cl/2m4rf>
7. Resolución Exenta N°01746 que aprueba la "Guía para la transferencia tecnológica de procesos productivos farmacéuticos" del 2021, elaborado por el departamento Agencia Nacional de Medicamentos (ANAMED) del Instituto de Salud Pública de Chile. https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/resoluciones/31185_1746-2021.pdf
8. Código Penal de 1874 actualizado por Ley 21.402 el 2021, Artículo 210, del Ministerio de Justicia. <http://bcn.cl/2upuz>
9. Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved biotherapeutic products: WHO Expert Committee on Biological Standardization 2017. Geneva, https://www.who.int/biologicals/expert_committee/PAC_highlighted_20_Oct_2017.HK.IK.pdf?ua=1
10. Guideline on comparability of biotechnology derived medicinal products after a change in the manufacturing process – non-clinical and clinical issues. Committee for Medicinal Products for Human Use. London: European Medicines Agency; 2007 (Document EMEA/CHMP/BMWP/101695/2006).
11. Good manufacturing practices for biological products. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization: sixty-sixth report. Geneva: World Health Organization; 2016: Annex 2 (WHO Technical Report Series, No. 999; http://www.who.int/biologicals/expert_committee/WHO_TRS_999_FINAL.pdf?ua=1, accessed 8 July 2017).
12. WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: forty-eighth report. Geneva: World Health Organization; 2014: Annex 2 (WHO Technical Report Series, No. 986; <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21464en/s21464en.pdf>, accessed 6 July 2017).

13. Guidelines on the quality, safety and efficacy of biotherapeutic protein products prepared by recombinant DNA technology. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization: sixty-fourth report. Geneva: World Health Organization; 2014: Annex 4 (WHO Technical Report Series, No. 987; http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/129494/1/TRS_987_eng.pdf?ua=1&ua=1)
14. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). In: WHO Expert Committee on Biological Standardization: sixtieth report. Geneva: World Health Organization; 2013: Annex 2 (WHO Technical Report Series, No. 977; http://www.who.int/biologicals/expert_committee/TRS_977_60th_report.pdf?ua=1)
15. Guidelines on evaluation of monoclonal antibodies as similar biotherapeutic products (SBPs). In: WHO Expert Committee on Biological Standardization: sixty-seventh report. Geneva: World Health Organization; 2017: Annex 2 (WHO Technical Report Series, No. 1004; <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255657/1/9789241210133-eng.pdf?ua=1>)
16. Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved vaccines. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization: sixty-fifth report. Geneva: World Health Organization; 2014: Annex 4 (WHO Technical Report Series, No. 993; http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/173739/1/9789240694095_eng.pdf?ua=1&ua=1, Accessed 6 July 2017).
17. Questions and answers on post approval change management protocols. Committee for Medicinal Products for Human Use. London: European Medicines Agency; 2012 (Document EMA/CHMP/CVMP/QWP/586330/2010).
18. WHO guidelines on transmissible spongiform encephalopathies in relation to biological and pharmaceutical products. Geneva: World Health Organization; 2003 (WHO/BCT/QSD/2003.01; <http://www.who.int/biologicals/publications/en/whotse2003.pdf>, accessed 30 November 2014).
19. ICH Q1E guideline. Evaluation of stability data. Geneva: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; 2003 <https://database.ich.org/sites/default/files/Q1E%20Guideline.pdf>
20. ICH Q5C guideline. Stability testing of biotechnological/biological products. Geneva: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; 1995, <https://database.ich.org/sites/default/files/Q5C%20Guideline.pdf>
21. ICH Q5E guideline. Comparability of biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process. Geneva: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; 2004 <https://database.ich.org/sites/default/files/Q5E%20Guideline.pdf>
22. ICH Q6B guidelines. Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria For Biotechnological/Biological Products; 1999, https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-6-b-test-procedures-acceptance-criteria-biotechnological/biological-products-step-5_en.pdf
23. ICH Q8 Pharmaceutical development. Geneva: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; 2009. https://database.ich.org/sites/default/files/Q8_R2_Guideline.pdf
24. ICH Q9 guideline on quality risk management; Geneva: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; 2005, <https://database.ich.org/sites/default/files/Q9%20Guideline.pdf>