

BUENOS AIRES,

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23

VISTO el Expediente n° 1-47-1110- del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO;

Que conforme a lo establecido en la Ley Nº 16.643, sus Decretos Reglamentarios, y Disposiciones ANMAT... dictadas en su consecuencia, constituyen el ordenamiento legal aplicable a la inscripción, registro y comercialización de medicamentos y a la autorización de modificaciones a las autorizaciones de comercialización concedidas a los medicamentos elaborados o importados y comercializados en la Republica Argentina.

Que durante el ciclo de vida de un medicamento, las modificaciones a las autorizaciones de comercialización concedidas por esta Administración incluyen variaciones que pueden tener un impacto nulo, menor o substancial en la calidad, seguridad y eficacia del medicamento.

Que todo cambio que altere las condiciones bajo las cuales fue otorgada la autorización de comercialización debe ser documentado y debidamente autorizado.

Que la aplicación de las normas aludidas tiene como finalidad última la protección de la salud de la población mediante la adopción de un modelo fiscalizador de gestión que, sin perjuicio de la evaluación objetiva de la información calificada, destine los mayores esfuerzos a la verificación continua de la eficacia, seguridad y calidad de los productos que aquella consume.

24 Que por Decreto 891/2017 fueron aprobadas las BUENAS
25 PRÁCTICAS EN MATERIA DE SIMPLIFICACIÓN aplicables para el funcionamiento
26 del Sector Público Nacional, el dictado de la normativa y sus regulaciones.

27 Que a fin de mejorar la disponibilidad de medicamentos de calidad,
28 seguros y eficaces, resulta necesario establecer procedimientos ágiles y
29 adecuados para que las modificaciones a las autorizaciones de comercialización
30 puedan aplicarse en tiempo y forma.

31 Que dichos procedimientos deben considerar el impacto potencial
32 que dichas modificaciones puedan tener sobre la calidad, seguridad y eficacia de
33 los medicamentos, simplificando la aplicación de aquellas de bajo o nulo impacto.

34 Que en términos de convergencia regulatoria, la ANMAT ha
35 considerado los procedimientos para las variaciones o modificaciones de las
36 autorizaciones de comercialización de medicamentos aplicados a nivel
37 internacional, verificando por un lado su compatibilidad con la reglamentación
38 vigente en la República Argentina y que los mismos permitan garantizar la
39 calidad, seguridad y eficacia en todo el ciclo de vida del medicamento.

40 Que en tal sentido, resulta necesario establecer a) las categorías de
41 modificaciones en función de su impacto en la calidad, seguridad y eficacia de los
42 medicamentos autorizados, b) los procedimientos para su implementación, c) la
43 información y documentación que debe presentarse de conformidad con dichos
44 procedimientos y d) los plazos previstos para la aplicación de dichas
45 modificaciones.

46 Que el Instituto Nacional de Medicamentos y la Dirección General de
47 Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.

48 Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos
49 Nros. 1490/92 y 101 de fecha 16 de diciembre de 2015.

50 Por ello,

51 EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
52 MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

53 DISPONE:

54 ARTICULO 1º. -Apruebase los requerimientos aplicables a las modificaciones de
55 las autorizaciones de comercialización de medicamentos concedidas por la
56 ANMAT de conformidad con la Ley 16463 y sus reglamentaciones.

57 ARTICULO 2º.- Establecece los procedimientos pertinentes, incluida la
58 descripción de todos los pasos correspondientes desde la presentación de una
59 solicitud de modificación hasta el resultado final del procedimiento relativo a la
60 solicitud.

61 ARTICULO 3º._Establecese en el Anexo de la presente disposición, la clasificación
62 de las modificaciones a las autorizaciones de comercialización de medicamentos
63 concedidas por la ANMAT, asi como la información científico-tecnica que debe
64 presentarse para determinadas modificaciones y la documentación que permita
65 sustentar la información presentada.

66 ARTICULO 4º- Entiendase que la autorización de comercialización emitida por la
67 ANMAT comprende: a) la disposición y certificado de inscripción en el Registro de
68 Especialidades Medicinales de la ANMAT, la autorización de comercializacion
69 efectiva del medicamento a través de la autorización del primer lote de
70 comercialización; y b) el expediente técnico con los datos presentados por el
71 solicitante de conformidad con la reglamentación vigente.

72 ARTICULO 5°.- La presente disposición establece las siguientes categorías de
73 modificaciones

- 74 ■ Modificaciones menores de tipo IA
- 75 ■ Modificaciones menores de tipo IB
- 76 ■ Modificaciones mayores de tipo II
- 77 ■ Extensiones
- 78 ■ Restricciones urgentes de seguridad

79 ARTICULO 6°.- Las modificaciones podran ser presentadas en forma individual o
80 agrupadas. Cuando las modificaciones de un grupo sean de diferentes tipos, el
81 grupo se presentará y se tramitará conforme al tipo de modificación más alto de
82 los incluidos en el grupo. Por ejemplo, un grupo que consista en una extensión y
83 una modificación mayor de tipo II será gestionado como una solicitud de
84 extensión; un grupo que consista en modificaciones menores de tipo IB y de tipo
85 IA se tramitará como una notificación de tipo IB.

86 ARTICULO 7°.-El formulario de solicitud de modificación de una autorización de
87 comercialización de medicamentos será unico debiendo ser presentado completo
88 conjuntamente con la documentación e información establecida en el Anexo de la
89 presente Disposición.

90 ARTICULO 8°.- Los titulares deberán facilitar inmediatamente a la ANMAT
91 cualquier información que esta solicite sobre la aplicación de una modificación
92 determinada.

93 ARTICULO 9°.- Modificaciones menores de tipo IA

94 La presente disposición establece que ciertos tipos de modificaciones
95 consideradas menores por no tener un impacto significativo en la calidad,

96 seguridad o eficiencia del producto no requieren de aprobación previa para su
97 aplicación. No obstante el titular debe notificarlas en un plazo de doce meses a
98 partir de su aplicación (procedimiento «Hacer y notificar»). Determinadas
99 modificaciones menores de tipo IA requieren una notificación inmediata después
100 de su aplicación, para garantizar que no se interrumpa el control del
101 medicamento. Estas modificaciones recibirán el código IAIn

102 ARTICULO 10°.- Presentación de notificaciones de tipo IA

103 Las modificaciones de tipo IA no requieren de evaluación previa por parte de la
104 ANMAT para poder ser aplicadas por el titular de la autorización de
105 comercialización. No obstante, en un plazo de 12 meses, como mínimo, desde la
106 fecha de su aplicación, el titular deberá presentar la notificación de la
107 modificación o modificaciones pertinentes en un Informe Anual.

108 Ciertos tipos de modificaciones menores requieren de notificación inmediata. A
109 estas modificaciones menores se las denomina de Tipo A1In.

110 El titular podrá incluir una modificación tipo IA que no esté sujeta a notificación
111 inmediata en la presentación de una modificación de tipo IAIn.

112 Asimismo el Titular podrá:

113 1) Agrupar varias modificaciones de tipo IA de los términos de una única
114 autorización de comercialización

115 2) Agrupar una o varias modificaciones de tipo IA de los términos de varias
116 autorizaciones de comercialización en una sola notificación siempre que estas
117 modificaciones sean las mismas para todas las autorizaciones de
118 comercialización.

119 El plazo de 12 meses establecido para notificar modificaciones de tipo IA permite
120 a los titulares recoger modificaciones de tipo IA para sus productos durante un
121 año en un Informe Anual. La notificación de dichas modificaciones en una única
122 presentación solo es posible cuando se cumplan las condiciones de agrupamiento
123 (las mismas modificaciones para todos los medicamentos de que se trate).

124 La notificación contendrá los siguientes elementos:

- 125 ■ Carta de presentación.
- 126 ■ Formulario de solicitud de modificación completado, con los datos de la
127 autorización o las autorizaciones de comercialización de que se trate y la
128 indicación de todas las modificaciones presentadas, junto con su fecha de
129 aplicación, según corresponda. Cuando una modificación sea consecuencia de
130 otra o esté vinculada a otra, se incluire una descripción de la relación entre
131 dichas modificaciones en la sección pertinente del formulario de solicitud.
- 132 ■ Referencia al código de modificación de conformidad con lo establecido en el
133 Anexo de la presente, indicando que se cumplen todas las condiciones y los
134 requisitos de documentación o, en su caso, referencia a una recomendación de
135 clasificación publicada por la ANMAT.
- 136 ■ Toda la documentación especificada en el Anexo de la presente disposición.
- 137 ■ En caso de que las modificaciones afecten al resumen de las características del
138 producto, rotulos o prospecto, se presentara la información revisada sobre el
139 producto presentada en el formato adecuado. Cuando una modificación menor de
140 tipo IA afecte al diseño general y a la legibilidad del embalaje exterior y del
141 acondicionamiento primario o del prospecto, deberán proporcionarse maquetas o
142 muestras

143 El titular de la autorización de comercialización deberá abonar el arancel
144 correspondiente a cada una de las modificaciones individuales solicitadas aun
145 cuando las mismas sean presentas en forma agrupada.

146 Las modificaciones de tipo IA agrupadas se notificaran presentando carta de
147 presentación y formulario de solicitud comunes, acompañados de justificaciones
148 separadas y, si corresponde, de información revisada sobre el producto referente
149 a cada uno de los medicamentos afectados a fin de poder mantener la
150 actualización del expediente de cada una de las autorizaciones de
151 comercialización incluidas en el grupo con la información modificada o nueva
152 pertinente.

153 ARTICULO 11.-Procedimiento de Evaluación de modificaciones de tipo IA.

154 La notificación de tipo IA, será evaluada por la ANMAT en un plazo de treinta días
155 a partir de la fecha de recepción.

156 Transcurrido ese plazo, la ANMAT informará los resultados de la evaluación al
157 titular. Si la autorización de comercialización requiere alguna enmienda de la
158 disposición/certificado por la que se concedió la autorización de comercialización,
159 la ANMAT actualizara la disposición en un plazo no mayor de seis meses a partir
160 de la fecha de recepción de los resultados de la evaluación.

161 Cuando se presenten una o varias modificaciones de tipo IA como parte de una
162 notificación, la ANMAT informará al titular de la modificación o las modificaciones
163 que hayan sido aceptadas o rechazadas como consecuencia de la evaluación. El
164 titular de la autorización de comercialización no podrá aplicar la modificación o
165 las modificaciones rechazadas.

166 Si bien en el caso de las modificaciones menores de tipo IA, no aportaran con la
167 notificación toda la documentación requerida no da lugar necesariamente al

168 rechazo inmediato de la modificación, si el titular deberá proporcionar
169 inmediatamente cualquier documento que le sea solicitado por la ANMAT.

170 En determinadas circunstancias, es posible que sea rechazada una modificación
171 de tipo IA, debiendo el titular dejar inmediatamente sin efecto las modificaciones
172 afectadas que ya estuvieran aplicándose.

173 **ARTICULO 12.-Modificaciones menores de tipo IA de notificación inmediata: IAIn**

174 Las modificaciones menores deben ser notificadas en forma inmediata a su
175 aplicación por parte del Titular. La información y documentación a ser presentada
176 al momento de la notificación será la misma a la establecida para modificaciones
177 de Tipo A1.

178 La ANMAT evaluará la misma siguiendo el procedimiento antes descrito.

179 **ARTICULO 13.-Modificaciones menores de tipo IB**

180 El Anexo de la presente disposición establece la lista de cambios considerados
181 como modificaciones menores de tipo IB.

182 Las modificaciones menores de tipo IB deben notificarse antes de ser aplicadas.

183 Previo a su aplicación, el titular deberá esperar treinta días para que la ANMAT
184 considere aceptable la notificación (procedimiento de «Notificar, esperar y
185 hacer»).

186 **ARTICULO 14.- Presentación de notificaciones de tipo IB**

187 Los titulares podrán agrupar en una sola notificación la presentación de varias
188 modificaciones menores de tipo IB referentes a la misma autorización de
189 comercialización, o agrupar la presentación de una o varias modificaciones
190 menores de tipo IB con otras modificaciones menores referentes a la misma

191 autorización de comercialización, siempre que se trate de una de las
192 posibilidades enumeradas

193 A los fines de la notificación, el Titular deberá presentar la siguiente información
194 y documentación y contendrá los elementos enumerados en el anexo de la
195 presente disposición:

- 196 ■ Carta de presentación.
- 197 ■ Formulario de modificación completado, con los datos de la autorización o las
198 autorizaciones de comercialización de que corresponda. Cuando una modificación
199 sea consecuencia de otra o esté vinculada a otra, se incluire una descripción de
200 la relación entre dichas modificaciones en la sección pertinente del formulario de
201 solicitud. Cuando una modificación se considere no clasificada, se incluirá una
202 justificación detallada de su presentación como notificación de tipo IB.
- 203 ■ Referencia al código de modificación de conformidad con lo establecido en el
204 Anexo a las presente disposición, indicando que se cumplen todas las condiciones
205 y los requisitos de documentación.
- 206 ■ Documentación pertinente que justifique la modificación propuesta, incluida la
207 documentación especificada en el anexo de la presente disposición.
- 208 ■ Respecto de las modificaciones solicitadas por la ANMAT derivadas de nuevos
209 datos presentados, por ejemplo, a raíz de condiciones posteriores a la
210 autorización o en el marco de obligaciones de farmacovigilancia, se adjuntará
211 una copia de la solicitud a la carta de presentación.
- 212 ■ En caso de que las modificaciones afecten al resumen de las características del
213 producto, rotulos o prospecto, se incluirá la información revisada sobre el
214 producto presentada en el formato adecuado. Cuando una modificación de

215 menor de tipo IB afecte al diseño general y a la legibilidad del embalaje exterior
216 y del acondicionamiento primario o del prospecto, deberán proporcionarse
217 maquetas o muestras.

218 ARTICULO 15.-Evaluación de modificaciones de tipo IB

219 A su recepción, las notificaciones de tipo IB se tramitarán del modo siguiente:

220 Antes de iniciar el procedimiento de evaluación, la ANMAT validará en un plazo
221 de siete días si el cambio propuesto puede considerarse una modificación menor
222 de tipo IB y si la notificación es correcta y está completa.

223 Cuando la modificación propuesta no se considere una modificación menor de
224 tipo IB de acuerdo con el Anexo de las presente disposición por considerar que
225 dicha modificación podría tener repercusiones significativas en la calidad,
226 seguridad o eficacia del medicamento, la ANMAT informará inmediatamente al
227 titular de la autorización de comercialización solicitandole que revise y complete
228 su solicitud de manera que se cumplan los requisitos de una solicitud
229 autorización de modificación de tipo II. Después de la recepción de la solicitud de
230 modificación válida revisada, se iniciará el procedimiento de evaluación de tipo II

231 Si la ANMAT acepta la clasificación Tipo IB de la modificación propuesta,
232 informará al titular del resultado de la validación y de la fecha de inicio del
233 procedimiento.

234 En un plazo de treinta días a partir del acuse de recibo de una notificación válida,
235 la ANMAT notificará al titular el resultado del procedimiento. Si la ANMAT no
236 informara al titular su dictamen sobre la notificación en un plazo de treinta días a
237 partir de la fecha del acuse de recibo de una notificación válida, el Titular podra
238 considerar la notificación como aceptable.

239 Si el resultado resultara desfavorable, se notificara al titular el resultado de la
240 evaluación, disponiendo de un plazo de treinta días para modificar la notificación
241 conforme a las razones por las que no fue aceptada la modificación. Si el titular
242 no modifica la notificación en el plazo de treinta días de acuerdo a lo solicitado, la
243 modificación se considerará rechazada

244 En un plazo de treinta días a partir de la recepción de la notificación modificada,
245 la ANMAT informará al titular de la aceptación definitiva de la modificación o las
246 modificaciones o bien de su rechazo definitivo, esto ultimo bajo razones
247 fundadas.

248 Cuando se haya presentado un grupo de modificaciones menores como parte de
249 una notificación, la ANMAT informará al titular la modificación o las
250 modificaciones que hayan sido aceptadas o rechazadas como consecuencia de la
251 evaluación.

252 De corresponder, la ANMAT actualizará la autorización de comercialización.

253 Las modificaciones de importancia menor de tipo IB aceptadas podrán aplicarse
254 sin esperar a la actualización de la autorización de comercialización.

255 ARTICULO 16°.- Modificaciones mayores de tipo II

256 El Anexo de la presente disposición describe los cambios considerados
257 modificaciones mayores de tipo II. Dichas modificaciones requieren la
258 aprobación previa de la ANMAT para su aplicación.

259 ARTICULO 17.- Presentación de solicitudes de tipo II

260 A los fines de solicitar la autorización de una modificación, el Titular de la
261 autorización de comercialización deberá presentar la información y
262 documentación descripta a continuación. El titular podra agrupar en una unica

263 solicitud de autorización varias modificaciones de importancia mayor de tipo II
264 referentes a la misma autorización de comercialización, o agrupar la presentación
265 de una o varias modificaciones mayores de tipo II con otras modificaciones
266 menores bajo condición que refieran a la misma autorización de comercialización.

- 267 ■ Carta de presentación.
- 268 ■ Formulario de solicitud de modificación completado, con los datos de la
269 autorización o las autorizaciones de comercialización de que se trate. Cuando
270 una modificación sea consecuencia de otra o esté vinculada a otra, se facilitará
271 una descripción de la relación entre dichas modificaciones en la sección
272 pertinente del formulario de solicitud.
- 273 ■ Referencia al código de modificación de conformidad con lo establecido en el
274 Anexo de la presente disposición indicando que se cumplen todas las condiciones
275 y los requisitos de documentación o, en su caso, referencia a una recomendación
276 de clasificación publicada por la ANMAT.
- 277 ■ Datos que justifiquen la modificación o modificaciones propuestas.
- 278 ■ Actualizaciones o adiciones a resúmenes de la calidad, síntesis no clínicas y
279 síntesis clínicas, según lo corresponda en cada caso. Cuando se presenten
280 informes de estudios no clínicos o clínicos, incluso si solo se presenta uno, los
281 mismos deberán estar adjuntados.
- 282 ■ Respecto de las modificaciones solicitadas por la ANMAT derivadas de nuevos
283 datos presentados, por ejemplo, a raíz de condiciones posteriores a la
284 autorización o en el marco de obligaciones de farmacovigilancia, se adjuntará a
285 la carta de presentación una copia de la solicitud.

286 ▪ En caso de que las modificaciones afecten al resumen de las características del
287 producto, rotulos o prospecto, la información revisada sobre el producto
288 presentada en el formato adecuado. Cuando una modificación de importancia
289 mayor de tipo II afecte al diseño general y a la legibilidad del embalaje exterior y
290 del acondicionamiento primario o del prospecto, deberán proporcionarse
291 maquetas o muestras.

292 Las solicitudes deberán se presentadas abonando los aranceles correspondientes.
293 En caso de agrupar mas de una modificación, deberán adjuntarse los aranceles
294 correspondientes a cada una de la modificaciones solicitadas para cada uno de
295 los productos.

296 ARTICULO 18.-Evaluación de las modificaciones de tipo II

297 A su recepción, la ANMAT procederá a validar la solicitud presentada. El
298 procedimiento de evaluación iniciará cuando la presentación sea considerada
299 Valida. La aceptación de una solicitud valida será comunicada al Titular de la
300 presentación informando la fecha de inicio de la etapa de evaluacion.

301 En terminos generales las modificaciones mayores de Tipo II serán evaluadas,
302 una vez consideradas validas, en un plazo de de sesenta días. La ANMAT podrá
303 reducir este periodo atendiendo a la urgencia de la modificación solicitada
304 particularmente por cuestiones de seguridad. De la misma manera el plazo de
305 evaluación se extendera a noventa días en el caso de las modificaciones que por
306 la naturaleza de las mismas o la información o documentación a evaluar así lo
307 requieran.

308 La ANMAT preparará el informe de evaluación y el proyecto de disposición esto
309 ultimo según corresponda, para su comunicación al titular.

310 Durante el periodo de evaluación, la ANMAT podrá solicitar al titular de la
311 autorización de comercialización que aporte información complementaria. Dicho
312 requerimiento será notificado al Titular como también el periodo de evaluación
313 ampliado, esto último de corresponder.

314 El titular deberá responder la misma en un plazo no superior a los treinta días

315 En caso que transcurrieran los treinta días para adjuntar la información
316 complementaria solicitada, a requerimiento del titular se otorgará una única
317 prórroga de 30 días para cumplimentar lo solicitado. De no hacerlo, la solicitud
318 será denegada.

319 Los plazos previstos para el procedimiento de evaluación se suspenderán hasta la
320 recepción de la información complementaria. El plazo para la evaluación de las
321 respuestas podrá ser de treinta o de sesenta días dependiendo de la complejidad
322 de la solicitud y de la cantidad de datos solicitados al titular.

323 Tras recibir la respuesta del titular, de resultar conforme la evaluación y de
324 corresponder, la ANMAT emitirá la autorización de modificación. Cuando se
325 tramite más de una modificación y alguna de ellas sea rechazada, la denegatoria
326 a dicha modificación será notificada al Titular junto con las razones fundadas del
327 rechazo y de corresponder se incluirá en el mismo acto dispositivo que autoriza
328 las demás modificaciones.

329 La modificación o las modificaciones mayores aceptadas podrán aplicarse
330 después de que el titular haya sido informado de su aceptación por la ANMAT.

331 Las modificaciones relacionadas con cuestiones de seguridad se aplicarán dentro
332 de un plazo acordado entre la autoridad nacional competente y el titular.

333 Después de la aprobación o rechazo de la modificación o las modificaciones que
334 impliquen modificación de datos establecidos en el Certificado de Incripción en el
335 REM u otras modificaciones de tipo II destinadas a aplicar cambios en la decisión
336 por la que se concedió la autorización de comercialización debido a un
337 importante problema para la salud pública, la ANMAT emitirá el acto dispositivo
338 de la autorización y/o denegatoria correspondiente (p. ej modificaciones relativas
339 a la adición de una nueva indicación terapéutica o a la modificación de una
340 existente, modificación relativa a un cambio en la posología, adición de una
341 nueva contraindicación, modificaciones relativas a cambios de la sustancia activa
342 de una vacuna estacional, prepandémica o pandémica contra la gripe humana.

343 La modificación o las modificaciones de importancia mayor de tipo II aprobadas
344 que requieren de acto dispositivo emitido por la ANMAT podrán ser aplicadas una
345 vez notificado del mismo.

346 Las modificaciones relacionadas con cuestiones de seguridad se aplicarán dentro
347 de un plazo acordado entre ANMAT y el titular.

348 ARTICULO 19 °.-. Extensiones

349 Ciertos tipos de modificaciones pueden alterar en forma sustantiva los terminos
350 de la autorización de comercialización concedida por la ANMAT y por lo tanto no
351 pueden ser notificadas/presentadas y autorizadas mediante los procedimientos
352 de cambios post registro. Estos cambios deben ser solicitados como Extensiones
353 de la autorización de comercialización .

354 Las extensiones de la autorización de comercialización comprenden tres
355 categorías principales:

356 1. Cambios en el Ingrediente Farmaceutico activo

357 2. Cambios en la concentración, forma farmacéutica y vía de administración
358 Aquellos cambios que sean considerados por la ANMAT como extensiones de la
359 autorización de comercialización serán presentados y evaluados bajo el mismo
360 procedimiento establecido para la autorización original de comercialización
361 correspondiente.

362 La extensión puede concederse como una nueva autorización de
363 comercialización o incluirse en la autorización original de comercialización original
364 correspondiente.

365 ARTICULO 20.-Presentación de solicitudes de extensión

366 Las solicitudes de extensión se presentarán conforme al procedimiento
367 establecido para la inscripción en el REM de un nuevo producto.

368 Los titulares podrán agrupar en una sola solicitud la presentación de varias
369 extensiones o una o más extensiones con una o más modificaciones diferentes
370 relativas a la misma autorización de comercialización.

371 Para solicitar una extensión de la autorización de comercialización deberá
372 presentarse:

- 373 ■ Carta de presentación.
- 374 ■ El formulario de solicitud completado.
- 375 ■ Datos que justifiquen la extensión propuesta. junto con los estudios
376 complementarios adecuados requeridos para las solicitudes de extensión.
- 377 ■ Actualizaciones o adiciones a resúmenes de la calidad, síntesis no clínicas y
378 síntesis clínicas, según corresponda en cada caso.

379 ▪ En caso de que la extensión afecte al resumen de las características del
380 producto, etiquetado o prospecto, se incluirá la información revisada sobre el
381 producto presentada en el formato adecuado.

382 ARTICULO 21.-. Evaluación de las extensiones

383 A su recepción, la ANMAT tramitará las solicitudes de extensión como una
384 solicitud inicial de autorización de comercialización.

385 ARTICULO 22.- En todos los casos que la extensión/modificación principal
386 no sea resuelta positivamente, tanto en su fase de validación como de
387 tramitación, el resto de las extensiones/modificaciones ligadas a la misma
388 no se tramitarán.

389 ARTICULO 23.- Restricciones urgentes de seguridad

390 Ante un riesgo para la salud pública, el titular podrá aplicar «restricciones
391 urgentes de seguridad» provisionales.

392 Por restricción urgente de seguridad se entenderá un cambio o cambios
393 provisionales de los términos de la autorización de comercialización motivados
394 por la existencia de información nueva relacionada con la seguridad de la
395 utilización del medicamento. Estos cambios urgentes se introducirán
396 posteriormente en la autorización de comercialización mediante la modificación
397 correspondiente.

398 El titular deberá notificar de inmediato a la ANMAT de las restricciones que se
399 han de introducir.

400 De no plantear objeciones en un plazo de veinticuatro horas a partir de la
401 recepción por parte de la ANMAT de esta información, las restricciones urgentes

402 de seguridad se considerarán aceptadas. Las mismas serán aplicadas en un plazo
403 acordado entre la ANMAT y el titular.

404 Ante un riesgo para la salud pública, la ANMAT podrá imponer restricciones
405 urgentes de seguridad

406 La solicitud de modificación correspondiente que incorpora las restricciones
407 urgentes de seguridad (solicitadas por el titular o impuestas por la ANMAT)
408 deberá ser presentada por el titular lo antes posible en un plazo de quince días.

409

BORRADOR

ANEXO

410

411 El presente Anexo consta de cuatro capítulos en los que se clasifican las
412 modificaciones relativas a:

413 A) Cambios administrativos,

414 B) Cambios cualitativos,

415 C) Cambios de seguridad, eficacia y farmacovigilancia

416 A los fines de facilitar la identificación del tipo y alcance de la notificación
417 /solicitud de modificación, las mismas deberán referir al siguiente Código de
418 Modificaciones.

419 El Código de Modificación referencial se encuentra conformado según la siguiente
420 estructura: X.N.x.n

421 X se refiere a la letra mayúscula del capítulo del presente anexo, en la que se
422 incluye la modificación (por ejemplo, A, B, C).

423 N se refiere al número romano de la sección de un capítulo en la que se incluye
424 la modificación (por ejemplo, I, II, III, etc.).

425 x se refiere a la letra de la subsección de un capítulo en la que se incluye la
426 modificación (por ejemplo, a, b, c, etc.).

427 n se refiere al número que se da en el anexo a una modificación concreta (por
428 ejemplo, 1, 2, 3, etc.).

429 Cada capítulo del presente anexo contiene:

- 430 ■ Lista de las modificaciones que deben clasificarse como modificaciones
431 menores de tipo IA o como modificaciones mayores de tipo II. Asimismo se
432 indica cuales modificaciones menores de tipo IA requieren la notificación
433 inmediata (modificaciones menores IAIn).

434 ▪ Lista de las modificaciones que deberán considerarse modificaciones menores
435 de tipo IB. Dado que la categoría Tipo IB se aplica por defecto, el presente anexo
436 no establece una lista exhaustiva para esta categoría de modificaciones.

437 Cuando no se cumplan una o varias de las condiciones contempladas en el
438 presente anexo para una modificación menor de tipo IA, el cambio de que se
439 trate podrá presentarse como una modificación de tipo IB («tipo IB por defecto»)
440 a menos que dicho cambio se clasifique específicamente como una modificación
441 mayor de tipo II, o a menos que el solicitante considere que los cambios pueden
442 tener un impacto considerable en la calidad, la seguridad o la eficacia del
443 medicamento.

444 Si la ANMAT considera que una modificación presentada como de tipo IB por
445 defecto puede tener un impacto considerable en la calidad, la seguridad o la
446 eficacia del medicamento, podrá pedir que se eleve la categoría de la solicitud y
447 se procese como una modificación de tipo II.

448 A efectos del presente Anexo, «método de prueba» tiene el mismo significado
449 que «procedimiento analítico», y «límites» tiene el mismo significado que
450 «criterios de aceptación». Por «parámetro de especificación» se entenderá el
451 atributo cualitativo para el que se establecen un método de prueba y límites, por
452 ejemplo, dosificación, identidad, contenido de agua. Por consiguiente, la adición
453 o supresión de un parámetro de especificación incluye los métodos de prueba y
454 límites correspondientes.

455 Cuando tengan lugar varios cambios menores (por ejemplo, del mismo método o
456 proceso o material) al mismo tiempo o en los casos en que tenga lugar una
457 actualización importante de la información sobre la calidad de una sustancia
458 activa o el producto terminado, el solicitante deberá tener en cuenta el impacto

459 global de estos cambios en la calidad, la seguridad o la eficacia del medicamento
460 a la hora de considerar la clasificación adecuada y presentarlos debidamente.

461 La información y documentación para respaldar las modificaciones de tipo IB y
462 tipo II dependerán del carácter específico del cambio.

463 Asimismo, si una modificación da lugar a una revisión del resumen de las
464 características del producto, del rotulado o del prospecto (denominados
465 conjuntamente «la información sobre el producto»), dicho cambio se considera
466 parte de la modificación. En tales casos deberá presentarse la información sobre
467 el producto actualizada como parte de la solicitud. En estos casos deberán
468 proporcionarse maquetas o muestras.

469 Los cambios producidos como consecuencia de la actualización no deberán ser
470 notificados si se hizo referencia a la «edición vigente» en el expediente del
471 medicamento autorizado. La aplicación de la monografía actualizada deberá
472 aplicarse en un plazo de seis meses.

473 Las referencias que figuran en el presente Anexo a cambios del expediente de la
474 autorización de comercialización significan adición, sustitución o supresión, a
475 menos que se indique expresamente otra cosa.

476 Si las enmiendas del expediente solo se refieren a cambios de redacción, dichos
477 cambios no deberán presentarse, por regla general como una modificación por
478 separado, sino que pueden incluirse en una modificación relativa a esa parte del
479 expediente debiendo declarar esto expresamente. En tales casos, los cambios
480 deberán estar claramente identificados en el formulario de solicitud como
481 cambios de redacción, teniendo presente que los cambios de redacción incluyen
482 la eliminación de texto obsoleto o redundante, pero no la eliminación de
483 parámetros de especificación o de descripciones de procesos de fabricación.

484

485

TIPO DE CAMBIO	MODIFICACIÓN
A. CAMBIOS ADMINISTRATIVOS	1-7
B. CAMBIOS CUALITATIVOS	
I. Sustancia activa	
a) Fabricación	1-5
b) Control de la sustancia activa	1-2
c) Sistema de cierre del envase	1-3
d) Estabilidad	1
e) Espacio de diseño y protocolo de gestión de cambios para la sustancia activa posterior a la autorización	1-5
II. Producto terminado	1-6
a) Descripción y composición	1-5
b) Fabricación	1-5
c) Control de los excipientes	1-3
d) Control del producto terminado	1-7
e) Sistema de cierre del envase	1
f) Estabilidad	1-5
g) Espacio de diseño y protocolo de gestión de cambios para el producto terminado posterior a la autorización	1
h) Seguridad en relación con agentes adventicios	1-2
III. CFA-CFE/EET/monografías	1
IV. Productos sanitarios	
C. CAMBIOS DE SEGURIDAD, EFICACIA Y FARMACOVIGILANCIA	1-12

486

487

488 **A. CAMBIOS ADMINISTRATIVOS**

A.1 Cambio del nombre o dirección del titular de la autorización de comercialización	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
	1	1, 2	IAIN
Condiciones			
1. El titular de la autorización de comercialización debe continuar siendo la misma persona jurídica.			
Documentación			
1. Documento formal del órgano oficial competente en el que se mencione el nuevo nombre o nueva dirección.			
2. Información revisada sobre el producto.			

489

A.2 Cambio de la denominación (marca) del medicamento	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
	1	1, 2	IAIN
Condiciones			
1. La ANMAT debe verificar la admisibilidad de la nueva denominación y esta debe ser positiva.			
Documentación			
2. Información revisada sobre el producto.			

490

A.3 Cambio de denominación de la sustancia activa o de un excipiente	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
	1, 2	1, 2	IAIN
Condiciones			
1. La sustancia activa o el excipiente debe seguir siendo el mismo.			
Documentación			
1. Prueba de aceptación por la OMS o copia de la lista de la DCI. En su caso, prueba de que el cambio se ajusta a Farmacopeas reconocidas. En el caso de los medicamentos a base de plantas, una declaración en la que se indique que la denominación es conforme a la nota explicativa sobre la calidad de los medicamentos a base de plantas,			
2. Información revisada sobre el producto.			

491

A.4 Cambio del nombre o dirección de un fabricante (incluyendo, en su caso, los centros de pruebas de control de la calidad); o un titular del archivo principal de sustancia activa; o un proveedor de la sustancia activa, el material de partida, el reactivo o agente intermedio utilizados en la fabricación de la sustancia activa (cuando se indique en el expediente técnico), o un fabricante de un excipiente nuevo (cuando se indique en el expediente técnico)	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
	1	1, 2, 3	IA
Condiciones			
1. El sitio de fabricación y todas las operaciones de fabricación deberán seguir siendo los mismos.			
Documentación			
1. Un documento formal de un órgano oficial competente (por ejemplo, Inspección de Justicia, Cámara de Comercio), en el que se mencione el nuevo nombre o nueva dirección.			
2. Modificación de la sección o secciones del expediente			
3. En caso de cambio del nombre del titular del archivo principal de la sustancia activa, acceso actualizado del mismo.			

492

A.5 Cambio del nombre o dirección de un fabricante o importador del producto terminado (incluyendo los centros de pruebas de control de la calidad o liberación de los lotes)	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Entre las actividades responsabilidad del fabricante o importador se incluye la liberación de los lotes	1	1, 2	IAIN
b) Entre las actividades responsabilidad del fabricante o importador no se incluye la liberación de los lotes	1	1, 2	IA
Condiciones			
1. El sitio de fabricación que cambia de nombre o dirección y todas las operaciones de fabricación deberán seguir siendo los mismos.			
Documentación			
1. Copia de la autorización de fabricación modificada, si se dispone de ella, o bien un documento formal de un órgano oficial competente (por ejemplo, la Cámara de Comercio o en su caso, una autoridad nacional de reglamentación) en el que se mencione el nuevo nombre o la nueva dirección.			

2. De ser aplicable, modificación de la sección o secciones del expediente incluyendo en su caso la información revisada sobre el producto.

493

A.6 Cambio del Código ATC	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
	1	1, 2	IA
Condiciones			
1. Cambio tras la concesión de un Código ATC por la OMS o la modificación de estos			
Documentación			
1. Prueba de aceptación (por la OMS) .			
2. Información revisada sobre el producto.			

494

A.7 Supresión de sitios de fabricación de una sustancia activa, producto intermedio o terminado, centro de embalaje, fabricante responsable de la liberación de los lotes, centro en el que se realiza el control de los lotes o proveedor de un material de partida, reactivo o excipiente (cuando se mencione en el expediente)*	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
	1, 2	1, 2	IA
Condiciones			
1. Deberá seguir figurando al menos un sitio o fabricante previamente autorizado que realice la misma función que la correspondiente a la supresión. En su caso, al menos un fabricante responsable de la liberación de los lotes que sea capaz de certificar la comprobación del producto a los efectos de la liberación de los lotes			
2. La supresión no deberá deberse a deficiencias críticas de fabricación.			
Documentación			
1. En el formulario de solicitud de modificación se deberán indicar claramente los fabricantes «actuales» y «propuestos» que figuran en el formulario de solicitud de autorizaciones de comercialización.			
2. Modificación de la sección o secciones del expediente incluyendo en su caso la información revisada sobre el producto.			
* Nota: Cuando se haya comunicado la intención de realizar una inspección, se notificará inmediatamente la supresión del sitio pertinente.			

495

A.8 Cambios hasta la fecha de la inspección para comprobar el cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación del fabricante del ingrediente farmacéutico	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento

activo			
			IA
Documentación			
1. Confirmación por escrito del fabricante del producto terminado de la comprobación del cumplimiento por parte del fabricante de la sustancia activa de los principios y directrices de buenas prácticas de fabricación.			

496

497

BORRADOR

498

499 **B. CAMBIOS CUALITATIVOS**500 **B.I INGREDIENTE FARMACEUTICO ACTIVO**501 **B.I.a) FABRICACIÓN**

B.I.a.1 Cambio del fabricante de un material de partida, reactivo o producto intermedio utilizado en el proceso de fabricación de la sustancia activa o cambio del fabricante (incluyendo, en su caso, los centros de pruebas de control de la calidad) de la sustancia activa	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) El fabricante propuesto es parte del mismo grupo farmacéutico que el fabricante aprobado actual	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IAIN
b) Introducción de un fabricante de la sustancia activa que cuente con un archivo principal de sustancia activa			II
c) El fabricante propuesto utiliza una ruta de síntesis o condiciones de fabricación sustancialmente distintas, que puedan cambiar características cualitativas importantes de la sustancia activa, como el perfil cualitativo o cuantitativo de impurezas que requieran cualificación, o propiedades fisicoquímicas que influyen sobre la biodisponibilidad			II
d) Nuevo fabricante de material para el que se exige una evaluación de la seguridad viral o del riesgo de EET			II
e) El cambio se refiere a una sustancia activa biológica o un material de partida, reactivo o producto intermedio utilizado en la fabricación de un producto biológico o inmunológico			II
f) Cambios de las pruebas de control de la calidad para la sustitución de la sustancia activa o adición de un sitio en el que se realicen pruebas o controles de lotes	2, 4	1, 5	IA
g) Introducción de un nuevo fabricante de la sustancia activa que no cuenta con un archivo principal de sustancia activa y requiera una actualización considerable de la sección del expediente correspondiente a la sustancia activa pertinente			II
h) Adición de un centro de esterilización alternativo para la sustancia activa siguiendo un método conforme a farmacopeas reconocidas		1, 2, 4, 5, 8	IB

i) Introducción de un nuevo sitio de micronización	2, 5	1, 4, 5, 6	IA
j) Cambios de las pruebas de control de la calidad para una sustancia activa biológica: sustitución o adición de un sitio donde se realizan pruebas o controles de los lotes, incluyendo un método biológico, inmunológico o inmunoquímico			II
k) Nuevo lugar de almacenamiento de bancos de células primarios o bancos de células de trabajo		1, 5	IB

Condiciones

1. En el caso de los materiales de partida y reactivos, las especificaciones (incluidos los controles del proceso y métodos de análisis de todos los materiales) deberán ser idénticos a los ya aprobados. En el caso de los productos intermedios y las sustancias activas, las especificaciones (incluidos los controles del proceso y métodos de análisis de todos los materiales), el método de preparación (incluido el tamaño del lote) y la ruta de síntesis detallada deberán ser idénticos a los ya aprobados.
2. La sustancia activa no deberá ser una sustancia biológica o inmunológica o estéril.
3. Si se utilizan materiales de origen humano o animal en el proceso, el fabricante no deberá utilizar un nuevo proveedor al que se exija una evaluación de seguridad viral y de cumplimiento de la versión vigente de la *Nota explicativa sobre minimización del riesgo de transmisión de los agentes de la encefalopatía espongiforme animal a través de medicamentos para uso humano*.
4. La transferencia de métodos del sitio anterior al nuevo deberá haberse realizado con éxito.
5. La especificación del tamaño de las partículas de la sustancia activa y el método analítico correspondiente deberán seguir siendo los mismos.

Documentación

1. Modificación de la sección o secciones del expediente en su caso.
2. Una declaración del titular de la autorización de comercialización o del titular del archivo principal de sustancia activa, en su caso, en la que se indique que la ruta de síntesis (o en el caso de los medicamentos a base de plantas, el método de preparación, el origen geográfico, la producción del medicamento y la ruta de fabricación), los procedimientos de control de calidad y las especificaciones de la sustancia activa y del material de partida, reactivo o producto intermedio utilizados en el proceso de fabricación de la sustancia activa (en su caso) deberán ser idénticos a los ya aprobados.
3. Un certificado de conformidad con Farmacopeas de EET para cualquier nueva fuente de material o, en su caso, pruebas documentales que indiquen que la fuente concreta del material de riesgo de EET ya ha sido evaluada por la autoridad competente según reglamentación vigente. La información incluirá lo siguiente: nombre del fabricante, las especies y tejidos de los que se deriva el material, el país de origen de los animales de origen, su uso y su aceptación anterior. .
4. Datos del análisis (en formato tabular comparativo) de al menos dos lotes (como mínimo a escala piloto) de la sustancia activa procedente de los fabricantes o sitios actuales y propuestos.
5. En el formulario de solicitud de modificación se deberán indicar claramente los fabricantes

«actuales» y «propuestos» que figuran en el formulario de solicitud de autorizaciones de comercialización.

6. Una declaración de la persona calificada de cada uno de los titulares de autorizaciones de fabricación que figuran en la solicitud, cuando la sustancia activa se utilice como material de partida, y una declaración de la persona calificada de cada uno de los titulares de autorizaciones de fabricación que figuran en la solicitud como responsables de la liberación de los lotes. Estas declaraciones deberán indicar que el fabricante o fabricantes de la sustancia activa mencionados en la solicitud operan de conformidad con las directrices detalladas de buenas prácticas de fabricación para materiales de partida. En determinadas condiciones se podrá aceptar una única declaración (véase la nota de la modificación B.II.b.1).

7. En su caso, un compromiso por parte del fabricante de la sustancia activa de comunicar al titular de la autorización de comercialización los cambios introducidos al proceso de fabricación, especificaciones y procedimientos de prueba de la sustancia activa.

8. Prueba de que el sitio propuesto está debidamente autorizado para la forma farmacéutica o el producto de que se trate, es decir:

Copia de la autorización de fabricación vigente. Bastará con incluir una referencia a la base de datos de ANMAT de encontrarse en la misma

En el caso de los sitios de fabricación fuera de la Argentina en los que exista un acuerdo de reconocimiento mutuo en materia de buenas prácticas de fabricación entre el país de que se trate : un certificado de buenas prácticas de fabricación expedido en los últimos tres años por la autoridad competente.

En el caso de los sitios de fabricación fuera de la Argentina en los que no exista dicho acuerdo de reconocimiento mutuo: autorización de la planta por parte de ANMAT (Trámite de solicitud de autorización de plantas localizadas en el exterior. Esta autorización podrá ser otorgada por inspección realizada por ANMAT o a través de la certificación de BPF realizada en los últimos tres años por un servicio de inspección de uno de los Estados miembros de PICS MERCOSUR.

502

B.I.a.2 Cambios del proceso de fabricación de la sustancia activa	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Modificación de importancia menor del proceso de fabricación de la sustancia activa	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3	IA
b) Cambio sustancial del proceso de fabricación de la sustancia activa, que pueda tener efectos significativos para la calidad, seguridad o eficacia del medicamento			II
c) El cambio se refiere a una sustancia biológica o inmunológica o al uso de una sustancia obtenida por medios químicos diferentes para la fabricación de una sustancia biológica o inmunológica, que pueda tener repercusiones significativas en la calidad, seguridad o eficacia del medicamento y que no esté relacionada con un protocolo			II

d) El cambio se refiere a un medicamento a base de plantas y existe un cambio en el origen geográfico, la ruta de fabricación o la producción			II
e) Cambio de importancia menor a la parte restringida de un archivo principal de sustancia activa		1, 2, 3, 4	IB
Condiciones			
1. No debe producirse un cambio adverso en el perfil cualitativo y cuantitativo de impurezas o en las propiedades fisicoquímicas.			
2. La ruta de síntesis debe seguir siendo la misma, es decir, los productos intermedios deben ser los mismos y no deben utilizarse nuevos reactivos, catalizadores o disolventes en el proceso. En el caso de los medicamentos a base de plantas, no debe variar el origen geográfico, la producción de la sustancia vegetal ni el proceso de producción.			
3. Las especificaciones de la sustancia activa o productos intermedios no deben sufrir modificaciones.			
4. El cambio deberá describirse en su totalidad en la parte pública («del solicitante») de un archivo principal de sustancia activa, en su caso.			
5. La sustancia activa no deberá ser una sustancia biológica o inmunológica.			
6. El cambio no deberá referirse al origen geográfico, ruta de fabricación o producción de un medicamento a base de plantas.			
7. El cambio no deberá referirse a la parte restringida de un archivo principal de sustancia activa.			
Documentación			
1. Modificación de la sección o secciones del expediente , y del archivo principal de la sustancia activa aprobado (en su caso), que incluya una comparación directa del proceso actual con el nuevo proceso.			
2. Datos del análisis (en formato tabular comparativo) de al menos dos lotes (como mínimo a escala piloto) fabricados de acuerdo con el proceso actual aprobado y el proceso propuesto.			
3. Copia de las especificaciones aprobadas de la sustancia activa.			
4. Una declaración del titular de la autorización de comercialización o del titular del archivo principal de sustancia activa, según proceda, en la que se indique que no se ha cambiado el perfil cualitativo y cuantitativo de impurezas ni las propiedades fisicoquímicas, que la ruta de síntesis sigue siendo la misma y que las especificaciones de la sustancia activa o los productos intermedios no han sufrido modificaciones.			
Nota: Para el procedimiento B.I.a.2.b., en el caso de las sustancias activas químicas, este se refiere a cambios sustanciales de la ruta de síntesis o de las condiciones de fabricación, que puedan cambiar características cualitativas importantes de la sustancia activa, como el perfil cualitativo o cuantitativo de impurezas que requieran cualificación, o propiedades fisicoquímicas que influyan sobre la biodisponibilidad.			

B.I.a.3 Cambio del tamaño del lote (incluyendo los intervalos de tamaños de lotes) de la sustancia activa o el producto intermedio utilizado en el proceso de fabricación de la sustancia activa	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Hasta un aumento de 10 veces del tamaño de lote aprobado inicialmente	1, 2, 3, 4, 6, 7, 8	1, 2, 5	IA
b) Reducción de diez veces	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 5	IA
c) El cambio requiere una evaluación de la comparabilidad de una sustancia activa biológica o inmunológica			II
d) Un aumento de más de 10 veces del tamaño de lote aprobado inicialmente		1, 2, 3, 4	IB
e) La escala de una sustancia activa biológica o inmunológica se aumenta o disminuye sin modificar el proceso (por ejemplo, duplicación de la línea de producción)		1, 2, 3, 4	IB
Condiciones			
1. Todos los cambios de los métodos de fabricación serán únicamente los necesarios para aumentar o reducir el tamaño del lote, por ejemplo, el uso de equipos de dimensiones distintas.			
2. Deben estar disponibles los resultados de las pruebas de al menos dos lotes con arreglo a las especificaciones, para el tamaño de lote propuesto.			
3. El producto de que se trate no deberá ser un medicamento biológico o inmunológico.			
4. El cambio no deberá tener un efecto adverso sobre la reproducibilidad del proceso.			
5. El cambio no deberá ser resultado de eventos imprevistos surgidos durante la fabricación o por problemas de estabilidad.			
6. Las especificaciones de la sustancia activa o productos intermedios deberán seguir siendo las mismas.			
7. La sustancia activa no deberá ser estéril.			
8. El tamaño del lote deberá estar dentro del rango de 10 veces el tamaño del lote previsto cuando se concedió la autorización de comercialización o tras un cambio posterior no considerado como modificación de tipo IA.			
Documentación			
1. Modificación de la sección o secciones del expediente			
2. Los números de los lotes sometidos a prueba que tengan el tamaño de lote propuesto.			
3. Datos del análisis (en formato tabular comparativo) de al menos un lote de producción de la sustancia activa o producto intermedio, según convenga, fabricado con el tamaño de lote aprobado actualmente y el propuesto. Previa solicitud se deberán presentar los datos de los siguientes dos lotes completos de producción, y el titular de la autorización de comercialización deberá notificarlos si no corresponden a la especificación (junto con las medidas propuestas).			

4.	Copia de las especificaciones aprobadas de la sustancia activa (y del producto intermedio, en su caso).
5	Declaración del titular de la autorización de comercialización o del titular del archivo principal de sustancia activa, según convenga, en la que se indique que los cambios de los métodos de fabricación son únicamente los necesarios para aumentar o reducir el lote, por ejemplo, el uso de equipos de distintas dimensiones, que el cambio no produce efectos adversos para la reproducibilidad del proceso, que no es resultado de eventos imprevistos surgidos durante la fabricación o por problemas de estabilidad, y que las especificaciones de la sustancia activa o los productos intermedios siguen siendo las mismas.

504

B.I.a.4 Cambio de las pruebas o límites en proceso aplicados durante la fabricación de la sustancia activa	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Reducción de los límites en proceso	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Adición de una nueva prueba y límites en proceso	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Supresión de una prueba en proceso no significativa	1, 2, 7	1, 2, 5	IA
d) Ampliación de las pruebas y límites en proceso que puedan tener un efecto importante sobre la calidad de la sustancia activa en general			II
e) Supresión de una prueba en proceso que pueda tener un efecto importante sobre la calidad de la sustancia activa en general			II
f) Adición o sustitución de una prueba en proceso como resultado de un problema de seguridad o calidad		1, 2, 3, 4, 6	IB
Condiciones			
1. El cambio no deberá ser consecuencia del compromiso asumido durante evaluaciones anteriores de revisar los límites de las especificaciones (por ejemplo, realizado durante el procedimiento de solicitud de autorización de comercialización o el procedimiento de modificación de tipo II).			
2. El cambio no deberá ser resultado de eventos imprevistos surgidos durante la fabricación, por ejemplo, una nueva impureza no calificada, cambio del total de límites de impurezas.			
3. Todos los cambios deberán situarse en el ámbito de los límites aprobados actualmente.			
4. El procedimiento de prueba deberá seguir siendo el mismo o bien los cambios en este deberán ser de importancia menor.			
5. Los nuevos métodos de prueba no deberán referirse a una nueva técnica no estándar o a una técnica estándar utilizada de forma novedosa.			
6. El nuevo método de prueba no deberá ser un método biológico, inmunológico o inmunoquímico o un método que utilice un reactivo biológico para una sustancia activa biológica (no deberá incluir métodos microbiológicos estándar incluidos en la farmacopea).			

7. El parámetro de especificación no se referirá a ningún parámetro crítico, por ejemplo, cualquiera de los siguientes: dosificación, impurezas (a no ser que no quepa duda de que no se ha utilizado un disolvente concreto en la fabricación de la sustancia activa), cualquier característica física esencial, por ejemplo, tamaño de las partículas, masa o densidad compactada, prueba de identidad, agua, cualquier solicitud de cambio de frecuencia de las pruebas.

Documentación

1. Modificación de la sección o secciones del expediente
2. Cuadro comparativo de las pruebas en proceso actuales y propuestas.
3. Información sobre cualquier método analítico no incluido en la farmacopea y datos de validación, en su caso.
4. Datos del análisis de todos los parámetros de las especificaciones de dos lotes de producción (tres lotes de producción en el caso de sustancias activas biológicas, a menos que se justifique lo contrario) de la sustancia activa.
5. Justificación o evaluación de riesgos del titular de la autorización de comercialización o del titular del archivo principal de sustancia activa, según proceda, de que las pruebas en proceso no son significativas o de que son obsoletas.
6. Justificación del titular de la autorización de comercialización o del titular del archivo principal de sustancia activa, según proceda, de la nueva prueba y límites en proceso.

505

B.I.a.5 Cambios de la sustancia activa de una vacuna estacional, prepandémica o pandémica contra la gripe humana	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Sustitución de la cepa o cepas de una vacuna estacional, prepandémica o pandémica contra la gripe humana			II

506

507 B.I.b) Control del Ingrediente Farmaceutico Activo

B.I.b.1 Cambio de los parámetros o límites de especificación de una sustancia activa, material de partida, producto intermedio o reactivo utilizado en el proceso de fabricación de la sustancia activa	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Reducción de los límites de especificación de medicamentos con arreglo a la aprobación oficial del lote por parte de la autoridad de control	1, 2, 3, 4	1, 2	IAIN
b) Reducción de los límites de especificación	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
c) Adición de un nuevo parámetro a la especificación con su correspondiente método de prueba	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA

d) Supresión de un parámetro de especificación no significativo (por ejemplo, supresión de un parámetro obsoleto)	1, 2, 8	1, 2, 6	IA
e) Supresión de un parámetro de especificación que pueda tener un efecto importante sobre la calidad de la sustancia activa o el producto terminado en general			II
f) Cambio fuera de los límites de las especificaciones aprobados para la sustancia activa			II
g) Ampliación de los límites de las especificaciones aprobados para los materiales de partida o productos intermedios, que puedan tener un efecto importante sobre la calidad de la sustancia activa o el producto terminado en general			II
h) Adición o sustitución (excepto sustancias biológicas o inmunológicas) de un parámetro de especificación con su correspondiente método de prueba como resultado de un problema de seguridad o calidad		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB
i) Cuando no exista monografía en la Farmacopea Argentina para la sustancia activa, un cambio en la especificación de farmacopeas internacionalmente reconocidas		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB
Condiciones			
1. El cambio no deberá ser consecuencia del compromiso asumido durante evaluaciones anteriores de revisar los límites de las especificaciones (por ejemplo, realizado durante el procedimiento de solicitud de autorización de comercialización o el procedimiento de modificación de tipo II).			
2. El cambio no deberá ser resultado de eventos imprevistos surgidos durante la fabricación, por ejemplo, una nueva impureza no calificada, cambio del total de límites de impurezas.			
3. Todos los cambios deberán situarse en el ámbito de los límites aprobados actualmente.			
4. El procedimiento de prueba deberá seguir siendo el mismo o bien los cambios en este deberán ser de importancia menor.			
5. Los nuevos métodos de prueba no deberán referirse a una nueva técnica no estándar o a una técnica estándar utilizada de forma novedosa.			
6. El método de prueba no deberá ser un método biológico, inmunológico o inmunoquímico o un método que utilice un reactivo biológico para una sustancia activa biológica (no deberá incluir métodos microbiológicos estándar incluidos en la farmacopea).			
7. Para cualquier material, el cambio no deberá referirse a una impureza genotóxica. Si afecta a la sustancia activa final, a diferencia de los disolventes residuales, que han de ajustarse a los límites ICH, cualquier control de impurezas nuevo deberá ser conforme a la Farmacopea Argentina o Farmacopeas internacionalmente reconocidas			

8. El parámetro de especificación no deberá afectar a un parámetro crítico, por ejemplo, cualquiera de los siguientes: dosificación, impurezas (a no ser que no quepa duda de que no se ha utilizado un disolvente concreto en la fabricación de la sustancia activa), cualquier característica física esencial, por ejemplo, el tamaño de las partículas, la masa o la densidad compactada, la prueba de identidad, el agua, o cualquier solicitud de omisión de pruebas.

Documentación

1. Modificación de la sección o secciones del expediente
2. Cuadro comparativo de las especificaciones actuales y propuestas.
3. Información sobre cualquier método analítico y datos de validación, en su caso.
4. Datos del análisis de todos los parámetros de las especificaciones de dos lotes de producción (tres lotes de producción en el caso de sustancias activas biológicas, a menos que se justifique lo contrario) de la sustancia correspondiente.
5. En su caso, datos comparativos de las características de disolución del producto terminado en al menos un lote a escala piloto que contenga la sustancia activa de acuerdo con la especificación actual y la propuesta. En el caso de los medicamentos a base de plantas, se podrán aceptar datos comparativos de desintegración.
6. Justificación o evaluación de riesgos del titular de la autorización de comercialización o del titular del archivo principal de sustancia activa, según convenga, que confirme que el parámetro en proceso no es significativo o de que es obsoleto.
7. Justificación del titular de la autorización de comercialización o del titular del archivo principal de sustancia activa, según convenga, del nuevo parámetro de especificación y sus límites.

508

B.I.b.2 Cambio del procedimiento de prueba de la sustancia activa o material de partida, reactivo o producto intermedio utilizado en el proceso de fabricación de la sustancia activa	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Cambios de importancia menor de un procedimiento de prueba aprobado	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Supresión de un procedimiento de prueba para la sustancia activa o un material de partida, reactivo o producto intermedio, si ya se ha autorizado procedimiento de prueba alternativo	7	1	IA
c) Otros cambios de un procedimiento de prueba (incluyendo sustitución o adición) para un reactivo, que no tenga un efecto significativo sobre la calidad de la sustancia activa en general	1, 2, 3, 5, 6	1, 2	IA
d) Cambio sustancial o sustitución de un método de prueba biológico, inmunológico o inmunoquímico o un método que utilice un reactivo biológico para una sustancia activa biológica			II
e) Otros cambios de un procedimiento de prueba		1, 2	IB

(incluyendo sustitución o adición) para la sustancia activa o un material de partida o producto intermedio			
Condiciones			
1. Deberán haberse realizado estudios de validación adecuados de conformidad con las directrices aplicables y demostrarse que el procedimiento de prueba actualizado es por lo menos equivalente al anterior.			
2. No deberán haberse introducido cambios en los límites totales de impurezas, ni detectarse nuevas impurezas no calificadas.			
3. El método de análisis deberá seguir siendo el mismo (por ejemplo, un cambio en la longitud de la columna o la temperatura, pero no un tipo de columna o método diferente).			
4. El método de prueba no deberá ser un método biológico, inmunológico o inmunoquímico o un método que utilice un reactivo biológico para una sustancia activa biológica (no se incluyen métodos microbiológicos estándar de farmacopea).			
5. Los nuevos métodos de prueba no deberán referirse a una nueva técnica no estándar o a una técnica estándar utilizada de forma novedosa.			
6. La sustancia activa no deberá ser una sustancia biológica o inmunológica.			
7. Deberá existir un procedimiento de prueba alternativo ya autorizado para el parámetro de especificación y dicho procedimiento no deberá haberse añadido a través de una notificación IA/IAIn.			
Documentación			
1. Modificación de la sección o secciones del expediente que incluya una descripción del método analítico, un resumen de los datos de validación, especificaciones revisadas para las impurezas (en su caso).			
2. Resultados comparativos de validación o, de ser necesario, resultados comparativos de análisis que muestren que la prueba actual y la propuesta son equivalentes. Este requisito no será aplicable en caso de adición de un nuevo procedimiento de prueba.			

509

510

511 B.I.c) SISTEMA DE CIERRE DEL ENVASE

B.I.c.1 Cambio del acondicionamiento primario de la sustancia activa	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Composición cualitativa o cuantitativa	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA
b) Composición cualitativa o cuantitativa para sustancias activas biológicas o inmunológicas estériles no congeladas			II
c) Sustancias activas líquidas (no estériles)		1, 2, 3, 5, 6	IB
Condiciones			
1. Las propiedades pertinentes del material de embalaje propuesto deben ser al menos equivalentes a las del material aprobado.			
2. Deberán haberse iniciado los correspondientes estudios de estabilidad en condiciones ICH y los parámetros de estabilidad correspondientes deberán haberse evaluado en al menos dos lotes a escala piloto o industrial, y el solicitante deberá contar con datos de estabilidad satisfactorios durante al menos tres meses en el momento de la ejecución. Sin embargo, si el acondicionamiento propuesto es más resistente que el actual, no será necesario disponer de los datos de estabilidad durante tres meses. Estos estudios deberán haber concluido y los datos deberán haberse comunicado de inmediato a las autoridades competentes si al final del período de validez o del período de reanálisis existen o pueden existir especificaciones no incluidas (indicando las medidas propuestas).			
3. Quedan excluidas las sustancias activas estériles, líquidas y biológicas o inmunológicas.			
Documentación			
1. Modificación de la sección o secciones del expediente			
2. Datos adecuados sobre el nuevo acondicionamiento (por ejemplo, datos comparativos sobre la permeabilidad, por ejemplo, para O ₂ , CO ₂ , humedad), que incluyan una confirmación de que el material cumple los requisitos de la farmacopea o la legislación Argentina en materia de materiales y objetos de plástico que tienen contacto con alimentos.			
3. En su caso deberá demostrarse que no se produce interacción alguna entre el contenido y el material de acondicionamiento (por ejemplo, que no existe migración de componentes del material propuesto al contenido ni pérdida de componentes del producto al acondicionamiento), incluyendo una confirmación de que el material cumple los requisitos pertinentes de la farmacopea o la legislación Argentina en materia de materiales y objetos de plástico que tienen contacto con alimentos.			
4. Una declaración del titular de la autorización de comercialización o del titular del archivo principal de la sustancia activa en la que se indique que se han iniciado los estudios de estabilidad exigidos en condiciones ICH (indicando los números de los lotes correspondientes) y que, en su caso, el solicitante contaba con los datos de estabilidad satisfactorios mínimos en el momento de la ejecución y los datos disponibles no indicaban la existencia de un problema. Asimismo deberán darse garantías de que los estudios se finalizarán y de que los datos se comunicarán de inmediato a las autoridades competentes si al final del período de validez			

aprobado existen o pueden existir especificaciones no incluidas (indicando las medidas propuestas).
5. Los resultados de los estudios de estabilidad realizados en condiciones ICH sobre los parámetros de estabilidad correspondientes de al menos dos lotes a escala piloto o industrial que abarquen como mínimo un período de tres meses, y una garantía de que estos estudios se completarán, y de que los datos se comunicarán de inmediato a las autoridades competentes si al final del período de reanálisis aprobado existen o pueden existir especificaciones no incluidas (indicando las medidas propuestas).
6. En su caso, una comparación entre las especificaciones del acondicionamiento actual y las del acondicionamiento propuesto.

512

B.I.c.2 Cambio de los parámetros o límites de las especificaciones del acondicionamiento primario de la sustancia activa	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Reducción de los límites de especificación	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Adición de un nuevo parámetro a la especificación con su correspondiente método de prueba	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Supresión de un parámetro de especificación no significativo (por ejemplo, supresión de un parámetro obsoleto)	1, 2	1, 2, 5	IA
d) Adición o sustitución de un parámetro de especificación como resultado de un problema de seguridad o calidad		1, 2, 3, 4, 6	IB
Condiciones			
1. El cambio no deberá ser consecuencia del compromiso asumido durante evaluaciones anteriores de revisar los límites de las especificaciones (por ejemplo, realizado durante el procedimiento de solicitud de autorización de comercialización o el procedimiento de modificación de tipo II), a menos que haya sido evaluado y aprobado previamente como parte de una medida de seguimiento.			
2. El cambio no deberá ser resultado de eventos imprevistos surgidos durante la fabricación del material de acondicionamiento o durante el almacenamiento de la sustancia activa.			
3. Todos los cambios deberán situarse en el ámbito de los límites aprobados actualmente.			
4. El procedimiento de prueba deberá seguir siendo el mismo o bien los cambios en este deberán ser de importancia menor.			
5. Los nuevos métodos de prueba no deberán referirse a una nueva técnica no estándar o a una técnica estándar utilizada de forma novedosa.			
Documentación			
1. Modificación de la sección o secciones del expediente			
2. Cuadro comparativo de las especificaciones actuales y propuestas.			

3.	Información sobre cualquier método analítico y datos de validación, en su caso.
4.	Datos de los análisis de todos los parámetros de especificación de dos lotes del acondicionamiento primario.
5.	Justificación o evaluación de riesgos del titular de la autorización de comercialización o del titular del archivo principal de sustancia activa, según convenga, que confirme que el parámetro en proceso no es significativo o que es obsoleto.
6.	Justificación del titular de la autorización de comercialización o del titular del archivo principal de la sustancia activa, según convenga, del nuevo parámetro de especificación y sus límites.

513

B.I.c.3 Cambio del procedimiento de prueba para el acondicionamiento primario de la sustancia activa	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Cambios de importancia menor de un procedimiento de prueba aprobado	1, 2, 3,	1, 2	IA
b) Otros cambios de un procedimiento de prueba (incluyendo sustitución o adición)	1, 3, 4	1, 2	IA
c) Supresión de un procedimiento de prueba si ya se ha autorizado un procedimiento de prueba alternativo	5	1	IA
Condiciones			
1. Deberán haberse realizado estudios de validación adecuados de conformidad con las directrices aplicables y demostrarse que el procedimiento de prueba actualizado es por lo menos equivalente al anterior.			
2. El método de análisis deberá seguir siendo el mismo (por ejemplo, un cambio en la longitud de la columna o la temperatura, pero no un tipo de columna o método diferente).			
3. Los nuevos métodos de prueba no deberán referirse a una nueva técnica no estándar o a una técnica estándar utilizada de forma novedosa.			
4. La sustancia activa o producto terminado no deberá ser una sustancia biológica o inmunológica.			
5. Deberá existir aún un procedimiento de prueba registrado para el parámetro de especificación y dicho procedimiento no deberá haberse añadido a través de una notificación IA/IAIn.			
Documentación			
1. Modificación de la sección o secciones del expediente (que incluya una descripción del método analítico, un resumen de los datos de validación.			
2. Resultados comparativos de validación o, de ser necesario, resultados comparativos de análisis que muestren que la prueba actual y la propuesta son equivalentes. Este requisito no será aplicable en caso de adición de un nuevo procedimiento de prueba.			

514

515 B.I.d) ESTABILIDAD

B.I.d.1 Cambio del período de reanálisis o de almacenamiento o las condiciones de almacenamiento de la sustancia activa, cuando en el expediente aprobado no figure un certificado de conformidad con la Farmacopea Argentina que abarque el período de reanálisis	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Período de reanálisis o almacenamiento			
1. Reducción	1	1, 2, 3	IA
2. Extensión del período de reanálisis basada en la extrapolación de datos de estabilidad no conformes con las directrices ICH*			II
3. Extensión del período de almacenamiento de una sustancia activa biológica o inmunológica no conforme con un protocolo de estabilidad aprobado			II
4. Extensión o introducción de un período de reanálisis o almacenamiento basado en datos en tiempo real		1, 2, 3	IB
b) Condiciones de almacenamiento			
1. Adopción de condiciones de almacenamiento más estrictas para la sustancia activa	1	1, 2, 3	IA
2. Cambio de las condiciones de almacenamiento de sustancias activas biológicas o inmunológicas, cuando los estudios de estabilidad no se han realizado de conformidad con el protocolo de estabilidad aprobado vigente			II
3. Cambio de las condiciones de almacenamiento de la sustancia activa		1, 2, 3	IB
c) Cambio a un protocolo de estabilidad aprobado	1, 2	1, 4	IA
Condiciones			
1. El cambio no deberá ser resultado de eventos imprevistos surgidos durante la fabricación o por problemas de estabilidad.			
2. El cambio no deberá implicar una ampliación de los criterios de aceptación de los parámetros comprobados, una eliminación de los parámetros indicadores de la estabilidad o una reducción de la frecuencia de las pruebas.			
Documentación			
1. Modificación de la sección o secciones del expediente. Deberán incluir los resultados de los estudios de estabilidad en tiempo real correspondientes realizados de conformidad con las directrices de estabilidad aplicables con al menos dos lotes a escala piloto o industrial (tres en el			

caso de los medicamentos biológicos) de la sustancia activa en el material de acondicionamiento autorizado que correspondan a la duración del período de reanálisis o las condiciones de almacenamiento exigidos.

2. Confirmación de que los estudios de estabilidad se han realizado de conformidad con el protocolo aprobado vigente. Los estudios deben demostrar que siguen cumpliéndose las especificaciones acordadas para el término del período de validez.

3. Copia de las especificaciones aprobadas de la sustancia activa.

4. Justificación de los cambios propuestos.

* Nota: período de reanálisis no aplicable a las sustancias activas biológicas o inmunológicas

516

517 **B.I.e) ESPACIO DE DISEÑO Y PROTOCOLOS DE GESTIÓN DE CAMBIOS POSTERIORES A LA**
518 **APROBACIÓN**

B.I.e.1 Introducción de un nuevo espacio de diseño o extensión de un espacio de diseño aprobado para una sustancia activa, en lo relativo a:	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Una operación unitaria del proceso de fabricación de la sustancia activa, incluyendo los controles o procedimientos de prueba del proceso resultantes.		1, 2, 3	II
b) Procedimientos de prueba para los materiales de partida, reactivos y productos intermedios, o la sustancia activa.		1, 2, 3	II
Documentación			
1. El espacio de diseño deberá haberse desarrollado de conformidad con las directrices científicas europeas e internacionales en la materia. Resultados de los estudios del producto, el proceso y el desarrollo analítico (por ejemplo, se ha estudiado la interacción de los diversos parámetros que forman el espacio de diseño, incluida una evaluación de riesgos y estudios multivariante, en su caso) que demuestren, según proceda, que se ha logrado una idea mecanicista sistemática de los atributos materiales y parámetros del proceso relativos a los atributos críticos de la calidad de la sustancia activa.			
2. Descripción del espacio de diseño en formato tabular, que incluya las variables (atributos materiales y parámetros del proceso, en su caso) y sus intervalos propuestos.			
3. Modificación de la sección o secciones del expediente			

519

B.I.e.2 Introducción de un protocolo de gestión de cambios para la sustancia activa posterior a la aprobación	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
		1, 2, 3	II
Documentación			
1. Descripción detallada del cambio propuesto.			

2. Protocolo de gestión de cambios para la sustancia activa.
3. Modificación de la sección o secciones del expediente

520

B.I.e.3 Supresión de un protocolo de gestión de cambios aprobado para la sustancia activa	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
	1	1, 2	IAIN
Condiciones			
1. La supresión del protocolo de gestión de cambios aprobado para la sustancia activa no será resultado de eventos imprevistos o de resultados no incluidos en la especificación durante la ejecución del cambio o cambios descritos en el protocolo y no tendrá efecto alguno en la información ya aprobada en el expediente.			
Documentación			
1. Justificación de la supresión propuesta.			
2. Modificación de la sección o secciones del expediente			

521

B.I.e.4 Cambios en un protocolo de gestión de cambios aprobado	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Cambios de importancia mayor en un protocolo de gestión de cambios aprobado			II
b) Cambios de importancia menor en un protocolo de gestión de cambios aprobado que no modifican la estrategia definida en el protocolo		1	IB
Documentación			
1. Declaración de que todos los cambios se sitúan en el ámbito de los límites aprobados actualmente. Además, declaración en la que se indique que no es necesaria una evaluación de comparabilidad para medicamentos biológicos o inmunológicos.			

522

B.I.e.5 Aplicación de los cambios previstos en un protocolo de gestión de cambios aprobado	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) La aplicación del cambio no requiere datos de apoyo adicionales	1	1, 2, 4	IAIN
b) La aplicación del cambio requiere datos de apoyo adicionales		1, 2, 3, 4	IB
c) Aplicación de un cambio para un medicamento biológico o inmunológico		1, 2, 3, 4, 5	IB

Condiciones

1. El cambio propuesto deberá efectuarse en plena conformidad con el protocolo de gestión de cambios aprobado.

Documentación

1. Referencia al protocolo de gestión de cambios aprobado.
2. Declaración en la que se indique que el cambio es conforme con el protocolo de gestión de cambios aprobado y que los resultados del estudio cumplen los criterios de aceptación que se establecen en dicho protocolo. Además, declaración en la que se indique que no es necesaria una evaluación de comparabilidad para medicamentos biológicos o inmunológicos.
3. Resultados de los estudios realizados de conformidad con el protocolo de gestión de cambios aprobado.
4. Modificación de la sección o secciones del expediente
5. Copia de las especificaciones aprobadas de la sustancia activa.

523

524

BORRADOR

525 **B.II. PRODUCTO TERMINADO**526 **B.II.a) DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN**

B.II.a.1 Cambio o adición de las marcas de impresión, relieve u otras marcas, incluyendo sustitución o adición de las tintas utilizadas para marcar el producto.	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Cambios de las marcas de impresión, relieve y otras marcas	1, 2, 3, 4	1, 2	IAIN
b) Cambios de las incisiones o líneas de puntos destinadas a dividir el producto en dosis iguales		1, 2, 3	IB
Condiciones			
1. Las especificaciones de la liberación del producto terminado y del período de validez no deberán haber cambiado (excepto la apariencia).			
2. Todas las tintas deberán cumplir la legislación farmacéutica aplicable.			
3. Las incisiones o líneas de puntos no deben estar destinadas a dividir el producto en dosis iguales.			
4. No se deberá eliminar completamente ninguna marca del producto utilizada para diferenciar dosificaciones.			
Documentación			
1. Modificación de la sección o secciones del expediente incluyendo un dibujo detallado o descripción escrita de la apariencia actual y la nueva, y, en su caso, la información revisada sobre el producto.			
2. Muestras del producto terminado, en su caso,			
3. Resultados de las pruebas de Farmacopea Argentina o Farmacopeas internacionalmente reconocidas correspondientes que demuestren la equivalencia de las características y dosificación correcta.			

527

B.II.a.2 Cambio de la conformación o dimensiones de la forma farmacéutica	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Comprimidos, cápsulas, supositorios y óvulos vaginales de liberación inmediata	1, 2, 3, 4	1, 4	IAIN
b) Formas farmacéuticas gastroresistentes modificadas o de liberación prolongada y comprimidos con incisiones destinadas a dividirlos en dosis iguales		1, 2, 3, 4, 5	IB
c) Adición de un nuevo equipo reactivo para un preparado radiofarmacéutico con otro volumen de llenado			II
Condiciones			

1.	En su caso, las características de disolución del producto reformulado deberán ser comparables a las anteriores. En el caso de los medicamentos a base de plantas en los que no sea posible comprobar la disolución, el tiempo de desintegración del nuevo producto deberá ser comparable al anterior.
2.	Las especificaciones de liberación y del período de validez del producto no deberán haber cambiado (excepto las dimensiones).
3.	La composición cualitativa o cuantitativa y la masa media no deberán sufrir modificaciones.
4.	El cambio no deberá referirse a un comprimido con incisiones destinadas a dividirlo en dosis iguales.
Documentación	
1.	Modificación de la sección o secciones correspondientes del expediente incluyendo un dibujo detallado de la situación actual y la propuesta, y, en su caso, la información revisada sobre el producto.
2.	Datos comparativos de disolución de al menos un lote piloto de las dimensiones actuales y propuestas (sin diferencias significativas respecto a la comparabilidad, véase la nota explicativa sobre biodisponibilidad). En el caso de los medicamentos a base de plantas, se podrán aceptar datos comparativos de desintegración.
3.	Justificación de la no presentación de un nuevo estudio de bioequivalencia según la nota explicativa (para medicamentos humanos) sobre biodisponibilidad.
4.	Muestras del producto terminado, en su caso,
5.	Resultados de las pruebas de Farmacopea Argentina o Farmacopeas internacionales reconocidas correspondientes que demuestren la equivalencia de las características y dosificación correcta.
<i>Nota: En el caso del procedimiento B.II.a.2.c, se recuerda a los solicitantes que cualquier cambio en la «dosificación» del medicamento requiere la presentación de una solicitud de extensión.</i>	

528

B.II.a.3 Cambios de la composición (excipientes) del producto terminado	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Cambios de los componentes del sistema de aromatizantes y colorantes			
1. Adición, supresión o sustitución	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 11	1, 2, 4, 5, 6	IAIN
2. Aumento o reducción	1, 2, 3, 4, 11	1, 2, 4	IA
b) Otros excipientes			
1. Cualquier ajuste de importancia menor de la composición cuantitativa de los excipientes del producto terminado	1, 2, 4, 8, 9, 10	1, 2, 7	IA
2. Cambios cualitativos o cuantitativos de uno o más excipientes que puedan tener efectos importantes para la seguridad,			II

calidad o eficacia del medicamento			
3. Cambio relacionado con un producto biológico o inmunológico			II
4. Cualquier nuevo excipiente que incluya el uso de materiales de origen humano o animal para los cuales deba realizarse una evaluación de los datos relativos a seguridad viral o riesgo de EET			II
5. Cambios que se basen en un estudio de bioequivalencia			II
6. Sustitución de un único excipiente por un excipiente comparable con las mismas características funcionales y a un nivel similar		1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10	IB
Condiciones			
1.	No deberán producirse cambios de las características funcionales de la forma farmacéutica, por ejemplo, tiempo de desintegración, características de disolución.		
2.	Los ajustes de importancia menor a la fórmula para mantener el peso total deberán realizarse por medio de un excipiente que actualmente constituya una parte importante de la fórmula del producto terminado.		
3.	La especificación del producto terminado solo deberá actualizarse en lo referente a su apariencia, olor o sabor y, en su caso, supresión de una prueba de identificación.		
4.	Deberán haberse iniciado los estudios de estabilidad en condiciones ICH (con indicación de los números de lotes) y los parámetros de estabilidad correspondientes deberán haberse evaluado en al menos dos lotes a escala piloto o industrial, y el solicitante deberá contar con datos de estabilidad satisfactorios durante al menos tres meses (en el momento de la ejecución para procedimientos de tipo IA y en el momento de la notificación en el caso de los procedimientos de tipo IB) y el perfil de estabilidad deberá ser similar al de la situación registrada actual. Deberán darse garantías de que los estudios se finalizarán y de que los datos se comunicarán de inmediato a las autoridades competentes si al final del período de validez aprobado existen o pueden existir especificaciones no incluidas (indicando las medidas propuestas). Además, deberán realizarse pruebas de fotoestabilidad, en su caso.		
5.	Todos los nuevos componentes propuestos deberán cumplir la reglamentación aplicable		
6.	Los nuevos componentes no deberán incluir el uso de materiales de origen humano y animal para los que deba realizarse una evaluación de los datos de seguridad viral o que deban cumplir lo establecido en la versión vigente de la <i>nota explicativa sobre minimización del riesgo de transmisión de los agentes de la encefalopatía espongiforme animal a través de medicamentos para uso humano</i> .		
7.	En su caso, el cambio no deberá afectar la diferenciación entre dosificaciones ni tener un efecto negativo sobre el sabor en las fórmulas pediátricas.		
8.	Las características de disolución del nuevo producto determinado mediante al menos dos lotes piloto deberá ser comparable a las anteriores [sin diferencias significativas respecto a la comparabilidad. En el caso de los medicamentos a base de plantas en los que no sea posible		

comprobar la disolución, el tiempo de desintegración del nuevo producto deberá ser comparable al anterior.

9. El cambio no deberá ser resultado de problemas de estabilidad o de posibles problemas de seguridad, es decir, diferenciación entre dosificaciones.

10. El producto de que se trate no deberá ser un medicamento biológico o inmunológico.

Documentación

1. Modificación de la sección o secciones del expediente , incluyendo un método de identificación para los colorantes nuevos, en su caso, y la información revisada sobre el producto.

2. Una declaración en la que se indique que se han iniciado los estudios de estabilidad exigidos en condiciones ICH (indicando los números de los lotes correspondientes) y que, en su caso, el solicitante contaba con los datos de estabilidad satisfactorios mínimos en el momento de la ejecución y los datos disponibles no indicaban la existencia de un problema. Asimismo deberán darse garantías de que los estudios se finalizarán y de que los datos se comunicarán de inmediato a las autoridades competentes si al final del período de validez aprobado existen o pueden existir especificaciones no incluidas (indicando las medidas propuestas).

3. Los resultados de los estudios de estabilidad realizados en condiciones ICH sobre los parámetros de estabilidad correspondientes de al menos dos lotes a escala piloto o industrial que abarquen como mínimo un período de tres meses, y una garantía de que estos estudios se completarán, y que los datos se comunicarán de inmediato a las autoridades competentes si al final del período de validez aprobado existen o pueden existir especificaciones no incluidas (indicando las medidas propuestas).

4. Muestras del nuevo producto, en su caso,

5. Un certificado de conformidad con Farmacopea Argentina o Farmacopeas Internacionalmente reconocidas para cualquier nuevo componente animal con riesgo de EET o, en su caso, pruebas documentales que indiquen que la fuente concreta del material de riesgo de EET ya ha sido evaluada por autoridad competente y se ha demostrado que cumple la reglamentación vigente. Deberá incluirse la siguiente información sobre cada uno de estos materiales: nombre del fabricante, las especies y tejidos de los que se deriva el material, el país de origen de los animales de origen y su uso.

6. Datos que demuestren que el nuevo excipiente no interfiere con los métodos de prueba de las especificaciones del producto terminado, en su caso.

7 Justificación del cambio o elección de excipientes etc. por medio de elementos de desarrollo farmacéutico adecuados (incluyendo los aspectos de estabilidad y conservación antimicrobiana, en su caso).

8. En el caso de formas de administración sólidas, datos comparativos de las características de disolución de al menos dos lotes a escala piloto del producto terminado en su composición anterior y su nueva composición. En el caso de los medicamentos a base de plantas, se podrán aceptar datos comparativos de desintegración.

9. Justificación de la no presentación de un nuevo estudio de bioequivalencia con arreglo a la reglamentación vigente *sobre la investigación de la biodisponibilidad y la bioequivalencia.*

529

B.II.a.4 Cambio del peso del recubrimiento de las formas	Condiciones que deben	Documentación que debe	Tipo de procedimi
--	-----------------------	------------------------	-------------------

de administración oral o cambio del peso de la cubierta de las cápsulas	cumplirse	presentarse	ento
a) Formas farmacéuticas sólidas de administración oral	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Formas farmacéuticas gastroresistentes modificadas o de liberación prolongada cuyo recubrimiento es un factor crítico para el mecanismo de liberación			II
Condiciones			
1. Las características de disolución del nuevo producto, determinadas en un mínimo de dos lotes piloto, deben ser comparables a las del anterior. En el caso de los medicamentos a base de plantas en los que no sea posible comprobar la disolución, el tiempo de desintegración del nuevo producto deberá ser comparable al anterior.			
2. El recubrimiento no deberá ser un factor crítico para el mecanismo de liberación.			
3. Únicamente se habrán modificado las especificaciones de peso y dimensiones del producto terminado, en su caso.			
4. Deberán haberse iniciado los correspondientes estudios de estabilidad de conformidad con las directrices aplicables en al menos dos lotes a escala piloto o industrial y el solicitante deberá contar con datos de estabilidad satisfactorios correspondientes a un mínimo de tres meses en el momento de la ejecución y deberán darse garantías de que se finalizarán dichos estudios. Los datos se facilitarán de inmediato a las autoridades competentes si al final del período de validez aprobado existen o pueden existir especificaciones no incluidas (indicando las medidas propuestas).			
Documentación			
1. Modificación de la sección o secciones del expediente			
2. Una declaración en la que se indique que se han iniciado los estudios de estabilidad exigidos en condiciones ICH (indicando los números de los lotes correspondientes) y que, en su caso, el solicitante contaba con los datos de estabilidad satisfactorios mínimos en el momento de la ejecución y los datos disponibles no indicaban la existencia de un problema. Asimismo deberán darse garantías de que los estudios se finalizarán y de que los datos se comunicarán de inmediato a las autoridades competentes si al final del período de validez aprobado existen o pueden existir especificaciones no incluidas (indicando las medidas propuestas). Además, deberán realizarse pruebas de fotoestabilidad, en su caso.			

530

B.II.a.5 Cambio en la concentración de un producto de administración parenteral de dosis única, en el que la cantidad de la sustancia activa por unidad de dosificación siga siendo la misma	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
			II

531

B.II.a.6 Supresión del contenedor del disolvente o	Condiciones que deben	Documentación que debe	Tipo de procedimi
---	------------------------------	-------------------------------	--------------------------

diluyente del acondicionamiento	cumplirse	presentarse	ento
		1, 2	IB
Documentación			
1 Justificación de la supresión, incluyendo una declaración sobre otros medios para obtener el disolvente o diluyente para un uso seguro y eficaz del medicamento.			
2. Información revisada sobre el producto.			

532

533 **B.II.b) FABRICACIÓN**

B.II.b.1 Sustitución o adición de un sitio de fabricación para una parte o la totalidad del proceso de fabricación del producto terminado	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Sitio del acondicionamiento secundario	1, 2	1,3, 8	IAIN
b) Sitio del acondicionamiento primario	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 8, 9	IAIN
c) Sitio en el que se realiza cualquier operación de fabricación, excepto la liberación y control de los lotes y el acondicionamiento secundario de medicamentos biológicos o inmunológicos o para formas farmacéuticas producidas mediante procesos de fabricación complejos			II
d) Sitio que requiere una inspección inicial o específica para el producto			II
e) Sitio en el que se realiza cualquier operación de fabricación, excepto la liberación y control de los lotes y el acondicionamiento primario y secundario de medicamentos no estériles.		1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	IB
f) Sitio en el que se realiza cualquier operación de fabricación, excepto la liberación y control de los lotes y el acondicionamiento secundario de medicamentos estériles (incluidos los fabricados con un método aséptico), con excepción de los medicamentos biológicos o inmunológicos		1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	IB
Condiciones			
1. Una inspección satisfactoria en los últimos tres años realizada por ANMAT o un servicio de inspección de uno de los Estados miembros de PICS MERCOSUR o de un país que tenga un acuerdo de reconocimiento mutuo en materia de buenas prácticas de fabricación con la ANMAT.			
2. El sitio deberá estar debidamente autorizado (para fabricar la forma farmacéutica o el producto de que se trate).			
3. El producto de que se trate no deberá ser un producto estéril.			

4.	En el caso, por ejemplo, de las suspensiones y emulsiones, deberá contarse con un sistema de validación o la validación de la fabricación en el nuevo sitio deberá haberse llevado a cabo con éxito de conformidad con el protocolo vigente en al menos tres lotes a escala de producción.
5.	El producto de que se trate no deberá ser un medicamento biológico o inmunológico.
Documentación	
1.	<p>Prueba de que el sitio propuesto está debidamente autorizado para la forma farmacéutica o el producto de que se trate, : una copia de la autorización de fabricación vigente. Bastará con incluir una referencia a la base de datos de ANMAT.</p> <p>En el caso de los sitios de fabricación fuera de la Argentina en los que exista un acuerdo de reconocimiento mutuo en materia de buenas prácticas de fabricación entre el país de que se trate y la ANMAT un certificado de buenas prácticas de fabricación expedido en los últimos tres años por la autoridad competente.</p> <p>En el caso de los sitios de fabricación fuera de la Argentina en los que no exista dicho acuerdo de reconocimiento mutuo: autorización de la planta por parte de ANMAT (Tramite de solicitud de autorización de plantas localizadas en el exterior. Esta autorización podra ser otorgada por inspección realizada por ANMAT o a través de la certificación de BPF realizada en los últimos tres años por un servicio de inspección de uno de los Estados miembros de PICS MERCOSUR</p>
2.	En su caso, deberán indicarse los números de los lotes correspondientes al tamaño de lote y la fecha de fabricación de los lotes (≥ 3) utilizados en el estudio de validación y deberán presentarse los datos de validación o el protocolo (sistema) de validación.
3.	En el formulario de solicitud de modificación se deberán indicar claramente los fabricantes «actuales» y «propuestos» del producto terminado que figuran en la sección del formulario de solicitud.
4.	Copia de las especificaciones de liberación y de período de validez aprobado, en su caso.
5.	Datos del análisis de un lote de producción y dos lotes a escala piloto en los que se simule el proceso de producción (o dos lotes de producción) y datos comparativos de los últimos tres lotes del sitio anterior; los datos de los siguientes dos lotes de producción deberán facilitarse previa solicitud o notificarse si no corresponden a las especificaciones (con las medidas propuestas).
6.	En el caso de las fórmulas semisólidas y líquidas en las que la sustancia activa está presente sin disolver, datos de validación adecuados, incluyendo imágenes microscópicas de la distribución y morfología del tamaño de las partículas o cualquier otra tecnología de diagnóstico por imágenes.
7.	<p>i) Si el nuevo sitio de fabricación utiliza la sustancia activa como material de partida: una declaración de la persona calificada del sitio encargada de la liberación de los lotes en la que se indique que la sustancia activa se fabrica de conformidad con las directrices detalladas sobre buenas prácticas de fabricación de materiales de partida adoptadas por la ANMAT</p> <p>ii) Además, si el nuevo sitio de fabricación se encuentra dentro de la Argentina y utiliza la sustancia activa como material de partida: una declaración de la persona calificada del nuevo sitio de fabricación en la que se indique que la sustancia activa utilizada se fabrica de conformidad con la reglamentación vigente sobre buenas prácticas de fabricación de materiales de partida adoptadas por la ANMAT.</p>
8.	Modificación de la sección o secciones del expediente

9. Si el sitio de fabricación y el sitio de acondicionamiento primario son diferentes, deberán indicarse y validarse las condiciones de transporte y almacenamiento a granel.

Notas

En caso de un cambio de sitio o de apertura de un nuevo sitio de fabricación en un país situado fuera de la Argentina que no tenga un acuerdo de reconocimiento mutuo en materia de buenas prácticas de fabricación con la ANMAT se recomienda a los titulares de la autorización de comercialización consultar antes de presentar la notificación y facilitando información sobre las inspecciones de los últimos dos o tres años de modo se facilitar la inspección sobre buenas prácticas de fabricación por parte de la ANMAT en caso necesario.

Declaraciones de la persona calificada relativas a las sustancias activas

Los titulares de la autorización de fabricación tienen la obligación de utilizar como materiales de partida exclusivamente sustancias activas que hayan sido producidas de conformidad con las buenas prácticas de fabricación, por lo que todos los titulares que utilicen la sustancia activa como material de partida deberán presentar una declaración. Además, como la persona calificada responsable de la liberación/ certificación de los lotes asume la responsabilidad general de cada lote, esta deberá presentar otra declaración cuando el sitio de liberación de los lotes sea distinto al indicado más arriba.

En muchos casos, un único titular de autorización de fabricación participa en este trámite, de modo que solo será necesaria una declaración. Sin embargo, cuando participen varios titulares de autorizaciones de fabricación, se podrá aceptar una sola declaración, firmada por una única persona calificada, en lugar de varias declaraciones. Esta declaración única se aceptará cuando:

En la declaración se indique claramente que está firmada en nombre de todas las personas calificadas interesadas.

Estos acuerdos se basen en un acuerdo técnico como el descrito en el capítulo correspondiente de la Guía sobre buenas prácticas de fabricación, y la persona calificada que presente la declaración figure en el acuerdo como la persona que se encargará del cumplimiento de las disposiciones en materia de buenas prácticas de fabricación del fabricante o fabricantes de la sustancia activa. La ANMAT se encuentra facultada a revisar estos documentos.

Se recuerda a los solicitantes que una persona calificada debe estar a disposición de los titulares de autorizaciones de fabricación, y que debe estar establecida en la Argentina. Por consiguiente, no se aceptarán las declaraciones del personal de los fabricantes de terceros países, incluso aunque estén establecidos en países con acuerdos de reconocimiento mutuo.

La fabricación incluye la fabricación parcial o total, la importación, la división, el acondicionamiento o presentación previa a su incorporación en un medicamento, incluyendo el reacondicionamiento o reetiquetado realizado por un distribuidor.

534

535

B.II.b.2 Cambio en el importador, las medidas para la liberación de lotes y las pruebas de control de calidad del producto terminado	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Sustitución o adición de un sitio en el que se realiza el control o las pruebas de los lotes	2, 3, 4, 5	1, 2, 5	IA

b) Sustitución o adición de un sitio en el que se realizan el control o las pruebas de los lotes de productos biológicos o inmunológicos y cualquiera de los métodos de prueba realizados en el sitio es un método biológico o inmunológico			II
c) Sustitución o adición de un fabricante responsable de la importación o liberación de los lotes			
1. Sin incluir control o prueba de los lotes	1, 2,5	1, 2, 3, 4, 5	IAIN
2. Incluyendo control o prueba de los lotes	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 5	IAIN
3. Incluyendo control o prueba de los lotes de un producto biológico o inmunológico y uno de los métodos de prueba realizados en el sitio es un método biológico, inmunológico o inmunoquímico			II
Condiciones			
1.	El fabricante responsable de la liberación de los lotes deberá estar establecido dentro de la Republica Argentina. Al menos un sitio de liberación de los lotes que pueda certificar la comprobación del producto a los efectos de la liberación de lotes dentro de la Argentina deberá permanecer en el territorio de la Argetnina.		
2.	El sitio deberá estar debidamente autorizado.		
3.	El producto no deberá ser un medicamento biológico o inmunológico.		
4.	La transferencia de métodos del sitio anterior al nuevo o al nuevo laboratorio de pruebas deberá haberse realizado con éxito.		
5.	Al menos un sitio de control o prueba de los lotes deberá permanecer en la Argentina o en un país que haya suscrito con la Argentina un acuerdo de reconocimiento mutuo en materia de buenas prácticas de fabricación, cuyo ámbito sea operativo y adecuado, que pueda certificar la comprobación del producto a los efectos de la liberación de lotes dentro de la Argentina.		
Documentación			
1.	<p>En el caso de los sitios dentro de la Argentina: una copia de las autorizaciones de fabricación o, si estas no existen, un certificado de cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación expedido en los últimos tres años por la autoridad competente.</p> <p>En el caso de los sitios de fabricación fuera de Argentina, en los que exista un acuerdo de reconocimiento mutuo en materia de buenas prácticas de fabricación entre el país de que se trate y la ANMAT: un certificado de buenas prácticas de fabricación expedido en los últimos tres años por la autoridad competente.</p> <p>En el caso en los que no exista dicho acuerdo de reconocimiento mutuo: autorización de la planta por parte de ANMAT (Tramite de solicitud de autorización de plantas localizadas en el exterior. Esta autorización podra ser otorgada por inspección realizada por ANMAT o a traves de la certificacion de BPF realizada en los últimos tres años por un servicio de inspección de uno de los Estados miembros de PICS MERCOSUR</p>		

2.	En el formulario de solicitud de modificación se deberán indicar claramente los sitios de liberación de los lotes, los sitios de control y pruebas de los lotes, el importador y los fabricantes de productos terminados «actuales» y «propuestos» que figuran en la sección del formulario de solicitud de autorizaciones de comercialización.
3.	Una declaración de la persona calificada encargada de la certificación de los lotes en la que se indique que el fabricante o fabricantes de la sustancia activa mencionados en la autorización de comercialización operan de conformidad con las directrices detalladas de buenas prácticas de fabricación para materiales de partida. En determinadas condiciones se podrá aceptar una única declaración (véase la nota de la modificación B.II.b.1).
5	Modificación de la sección o secciones del expediente (incluyendo en su caso la información revisada sobre el producto.

536

B.II.b.3 Cambios del proceso de fabricación del producto terminado, incluyendo un producto intermedio utilizado en la fabricación del producto terminado	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Cambio de importancia menor en el proceso de fabricación	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	IA
b) Cambios sustanciales del proceso de fabricación que puedan tener efectos significativos para la calidad, seguridad o eficacia del medicamento			II
c) El producto es un medicamento biológico o inmunológico y el cambio requiere una evaluación de comparabilidad			II
d) Introducción de un método de esterilización terminal no estándar			II
e) Introducción o aumento de la sobredosificación utilizada para la sustancia activa			II
f) Cambio de importancia menor del proceso de fabricación de una suspensión acuosa de administración oral		1, 2, 4, 6, 7,8	IB
Condiciones			
1. No deberá producirse un cambio en el perfil cualitativo y cuantitativo de impurezas o en las propiedades fisicoquímicas.			
2. O bien, el cambio deberá afectar a una forma sólida o a una solución de administración oral de liberación inmediata y el medicamento no deberá ser biológico o inmunológico o a base de plantas; o bien, el cambio deberá afectar al parámetro o a los parámetros que, en el contexto de una evaluación previa, se ha determinado que no tienen impacto en la calidad del producto terminado (independientemente del tipo de producto o forma de administración).			
3. El principio de fabricación, incluyendo cada una de las fases de fabricación, deberán seguir siendo los mismos, por ejemplo, los productos intermedios de procesamientos, y no deberán introducirse cambios en los disolventes de fabricación utilizados en el proceso.			

4	El proceso registrado actualmente deberá ser regulado por los controles correspondientes y no deberán introducirse cambios (ampliación o supresión de límites) en estos controles.
5.	Las especificaciones del producto terminado o productos intermedios no deberán sufrir modificaciones.
6.	El nuevo proceso debe dar lugar a un producto idéntico desde el punto de vista de la calidad, la seguridad y la eficacia.
7.	Deberán haberse iniciado los correspondientes estudios de estabilidad de conformidad con las directrices aplicables en al menos un lote a escala piloto o industrial y el solicitante deberá contar con datos de estabilidad correspondientes a un mínimo de tres meses. Deberán darse garantías de que los estudios se finalizarán y de que los datos se comunicarán de inmediato a las autoridades competentes si al final del período de validez aprobado existen o pueden existir especificaciones no incluidas (indicando las medidas propuestas).
Documentación	
1.	Modificación de la sección o secciones del expediente que incluya una comparación directa entre el proceso actual y el nuevo.
2.	En el caso de los productos semisólidos y líquidos en los que la sustancia activa esté presente sin disolver: validación del cambio, incluyendo imágenes microscópicas de las partículas para comprobar los cambios visibles de la morfología y datos comparativos de la distribución de tamaños obtenidos mediante un método adecuado.
3.	En el caso de las formas de administración sólidas: datos de las características de disolución de un lote de producción representativo y datos comparativos de los tres últimos lotes del proceso anterior; los datos de los siguientes dos lotes de producción deberán facilitarse previa solicitud o notificarse si no corresponden a las especificaciones (con las medidas propuestas). En el caso de los medicamentos a base de plantas, se podrán aceptar datos comparativos de desintegración.
4.	Justificación de la no presentación de un nuevo estudio de bioequivalencia según la nota explicativa (para medicamentos humanos) sobre biodisponibilidad.
5.	Para cambios en el parámetro o los parámetros del proceso que se ha determinado que no tienen impacto en la calidad del producto terminado, declaración en este sentido alcanzada en el contexto de la evaluación de riesgos anteriormente aprobada.
6.	Copia de las especificaciones de liberación y de período de validez aprobado.
7.	Datos del análisis (en formato tabular comparativo) de al menos un lote fabricado con el proceso aprobado y con el proceso propuesto. Previa solicitud, deberán presentarse los datos de los siguientes dos lotes completos de producción, y el titular de la autorización de comercialización deberá notificarlos si no corresponden a la especificación (junto con las medidas propuestas).
8.	Una declaración en la que se indique que se han iniciado los estudios de estabilidad pertinentes en condiciones ICH, según corresponda, (con indicación de los números de lotes) y que los parámetros de estabilidad se han evaluado en al menos un lote a escala piloto o industrial, y que el solicitante cuenta con datos de estabilidad satisfactorios correspondientes al menos a tres meses en el momento de la notificación y el perfil de estabilidad es similar al de la situación registrada actual. Deberán darse garantías de que los estudios se finalizarán y de que los datos se comunicarán de inmediato a las autoridades competentes si al final del período de validez aprobado existen o pueden existir especificaciones no incluidas (indicando las medidas

propuestas).

537

B.II.b.4 Cambio del tamaño del lote (incluyendo los intervalos de tamaños de lotes) del producto terminado	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Hasta un aumento de 10 veces en relación con el tamaño de lote aprobado inicialmente	1, 2, 3, 4, 5, 7	1, 4	IA
b) Reducción de diez veces	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 4	IA
c) El cambio requiere la evaluación de la comparabilidad de un medicamento biológico o inmunológico o el cambio del tamaño de lote requiere un nuevo estudio de bioequivalencia			II
d) El cambio se refiere a todas las demás formas farmacéuticas producidas mediante procesos de fabricación complejos			II
e) Un aumento de más de 10 veces en relación con el tamaño de lote aprobado inicialmente para formas farmacéuticas (orales) de liberación inmediata		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
f) La escala de un medicamento biológico o inmunológico se aumenta o disminuye sin modificar el proceso (por ejemplo, duplicación de la línea de producción)		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
Condiciones			
1. El cambio no deberá tener un efecto adverso sobre la reproducibilidad o consistencia del producto.			
2. El cambio deberá referirse a formas farmacéuticas convencionales de administración oral y liberación inmediata o a formas farmacéuticas a base de líquidos no estériles.			
3. Todos los cambios del método de fabricación o de los controles en proceso serán únicamente los necesarios para modificar el tamaño del lote, por ejemplo, el uso de equipos de dimensiones distintas.			
4. Deberá contarse con un sistema de validación o la validación de la fabricación deberá haberse llevado con éxito de conformidad con el protocolo vigente en al menos tres lotes con el nuevo tamaño de lote propuesto de conformidad con las directrices aplicables.			
5. El producto de que se trate no deberá ser un medicamento biológico o inmunológico.			
6. El cambio no deberá ser resultado de eventos imprevistos surgidos durante la fabricación o por problemas de estabilidad.			
7. El tamaño del lote deberá estar dentro del rango de 10 veces el tamaño del lote previsto cuando se concedió la autorización de comercialización o tras cambio posterior no considerado como modificación de tipo IA.			

Documentación

1. Modificación de la sección o secciones del expediente
2. Datos del análisis (en formato tabular comparativo) de al menos un lote de producción fabricado con el tamaño aprobado y el tamaño propuesto. Previa solicitud se deberán presentar los datos de los siguientes dos lotes completos de producción, y el titular de la autorización de comercialización deberá notificarlos si no corresponden a la especificación (junto con las medidas propuestas).
3. Copia de las especificaciones de liberación y de período de validez aprobado.
4. En su caso, deberán indicarse los números de los lotes correspondientes al tamaño de lote y la fecha de fabricación de los lotes (≥ 3) utilizados en el estudio de validación o deberá presentarse el protocolo (sistema) de validación.
5. Deberán presentarse los resultados de la validación.
6. Los resultados de los estudios de estabilidad realizados en condiciones ICH sobre los parámetros de estabilidad correspondientes de al menos un lote a escala piloto o industrial que abarque como mínimo un período de tres meses, y una garantía de que estos estudios se completarán, y que los datos se comunicarán de inmediato a las autoridades competentes si al final del período de validez aprobado existen o pueden existir especificaciones no incluidas (indicando las medidas propuestas). En el caso de productos biológicos o inmunológicos: una declaración en la que se indique que no es necesaria una evaluación de comparabilidad.

538

B.II.b.5 Cambio de las pruebas o límites en proceso aplicados durante la fabricación del producto terminado	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Reducción de los límites en proceso	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Adición de nuevas pruebas y límites	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
c) Supresión de una prueba en proceso no significativa	1, 2, 7	1, 2, 6	IA
d) Supresión de una prueba en proceso que pueda tener un efecto importante sobre la calidad del producto terminado en general			II
e) Ampliación de los límites IPC, que pueda tener un efecto importante sobre la calidad del producto terminado en general			II
f) Adición o sustitución de una prueba en proceso como resultado de un problema de seguridad o calidad		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

Condiciones

1. El cambio no deberá ser consecuencia del compromiso asumido durante evaluaciones anteriores de revisar los límites de las especificaciones (por ejemplo, realizado durante el procedimiento de solicitud de autorización de comercialización o el procedimiento de modificación de tipo II).

2.	El cambio no deberá ser resultado de eventos imprevistos surgidos durante la fabricación, por ejemplo, una nueva impureza no calificada, cambio del total de límites de impurezas.
3.	Todos los cambios deberán situarse en el ámbito de los límites aprobados actualmente.
4.	El procedimiento de prueba deberá seguir siendo el mismo o bien los cambios en este deberán ser de importancia menor.
5.	Los nuevos métodos de prueba no deberán referirse a una nueva técnica no estándar o a una técnica estándar utilizada de forma novedosa.
6.	El nuevo método de prueba no deberá ser un método biológico, inmunológico o inmunoquímico o un método que utilice un reactivo biológico para una sustancia activa biológica (no deberá incluir métodos microbiológicos estándar incluidos en la farmacopea).
7.	La prueba en proceso no deberá referirse al control de un parámetro crítico, por ejemplo: dosificación, impurezas (a no ser que no quepa duda de que no se ha utilizado un disolvente concreto en la fabricación), cualquier característica física crítica (tamaño de las partículas, masa, densidad compactada...), prueba de identidad (a no ser que ya se haya efectuado un control alternativo adecuado), control microbiológico (a no ser que no sea necesario para la forma de administración correspondiente).
Documentación	
1.	Modificación de la sección o secciones del expediente
2.	Cuadro comparativo de las pruebas y límites en proceso actuales y propuestos.
3.	Información sobre cualquier método analítico y datos de validación, en su caso.
4.	Datos del análisis de todos los parámetros de las especificaciones de dos lotes de producción (tres lotes de producción en el caso de productos biológicos, a menos que se justifique lo contrario) del producto terminado.
5.	En su caso, datos comparativos de las características de disolución del producto terminado en al menos un lote a escala piloto fabricado con las pruebas en proceso actuales y propuestas. En el caso de los medicamentos a base de plantas, se podrán aceptar datos comparativos de desintegración.
6.	Justificación o evaluación de riesgos que confirme que la prueba en proceso no es significativa o es obsoleta.
7.	Justificación de la nueva prueba y nuevos límites en proceso.

539

540 **B.II.c) CONTROL DE EXCIPIENTES**

B.II.c.1 Cambio de los parámetros o límites de especificación de un excipiente	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Reducción de los límites de especificación	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Adición de un nuevo parámetro a la especificación con su correspondiente método de prueba	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 6, 8	IA

c) Supresión de un parámetro de especificación no significativo (por ejemplo, supresión de un parámetro obsoleto)	1, 2, 8	1, 2, 7	IA
d) Cambio fuera del intervalo de los límites de especificación aprobados			II
e) Supresión de un parámetro de especificación que pueda tener un efecto importante sobre la calidad del producto terminado en general			II
f) Adición o sustitución (excepto sustancias biológicas o inmunológicas) de un parámetro de especificación con su correspondiente método de prueba como resultado de un problema de seguridad o calidad		1, 2, 3, 4, 5, 6, 8	IB
g) Cuando no haya monografía en la Farmacopea Argentina para el excipiente, un cambio en la especificación de Farmacopeas internacionalmente reconocidas		1, 2, 3, 4, 5, 6, 8	IB
Condiciones			
1. El cambio no deberá ser consecuencia del compromiso asumido durante evaluaciones anteriores de revisar los límites de las especificaciones (por ejemplo, realizado durante el procedimiento de solicitud de autorización de comercialización o el procedimiento de modificación de tipo II).			
2. El cambio no deberá ser resultado de eventos imprevistos surgidos durante la fabricación, por ejemplo, una nueva impureza no calificada, cambio del total de límites de impurezas.			
3. Todos los cambios deberán situarse en el ámbito de los límites aprobados actualmente.			
4. El procedimiento de prueba deberá seguir siendo el mismo o bien los cambios en este deberán ser de importancia menor.			
5. Los nuevos métodos de prueba no deberán referirse a una nueva técnica no estándar o a una técnica estándar utilizada de forma novedosa.			
6. El método de prueba no deberá ser un método biológico, inmunológico o inmunoquímico o un método que utilice un reactivo biológico (no deberá incluir métodos microbiológicos estándar incluidos en la farmacopea).			
7. El cambio no deberá referirse a una impureza genotóxica.			
8. El parámetro de especificación no deberá referirse al control de un parámetro crítico, por ejemplo: impurezas (a no ser que no quepa duda de que no se ha utilizado un determinado disolvente en la fabricación), cualquier característica física crítica (tamaño de las partículas, masa, densidad compactada...), prueba de identidad (a no ser que ya se haya efectuado un control alternativo adecuado), control microbiológico (a no ser que no sea necesario para la forma de administración correspondiente).			
Documentación			
1. Modificación de la sección o secciones del expediente			

2.	Cuadro comparativo de las especificaciones actuales y propuestas.
3.	Información sobre cualquier método analítico y datos de validación, en su caso.
4.	Datos del análisis de todos los parámetros de las especificaciones de dos lotes de producción (tres lotes de producción en el caso de excipientes biológicos) del excipiente.
5.	En su caso, datos comparativos de las características de disolución del producto terminado en al menos un lote a escala piloto que contenga el excipiente de acuerdo con la especificación actual y la propuesta. En el caso de los medicamentos a base de plantas, se podrán aceptar datos comparativos de desintegración.
6.	Justificación de la no presentación de un nuevo estudio de bioequivalencia según la nota explicativa (para medicamentos humanos) sobre <i>biodisponibilidad</i> , en su caso.
7.	Justificación o evaluación de riesgos que confirme que el parámetro no es significativo o es obsoleto.
8.	Justificación de los nuevos parámetros y límites de especificación.

541

B.II.c.2 Cambio del procedimiento de prueba para un excipiente	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Cambios de importancia menor de un procedimiento de prueba aprobado	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Supresión de un procedimiento de prueba si ya se ha autorizado un procedimiento de prueba alternativo	5	1	IA
c) Cambio sustancial o sustitución de un método de prueba biológico, inmunológico o inmunoquímico o un método que utilice un reactivo biológico			II
d) Otros cambios de un procedimiento de prueba (incluyendo sustitución o adición)		1, 2	IB
Condiciones			
1. Deberán haberse realizado estudios de validación adecuados de conformidad con las directrices aplicables y demostrarse que el procedimiento de prueba actualizado es por lo menos equivalente al anterior.			
2. No deberán haberse introducido cambios en los límites totales de impurezas, ni detectarse nuevas impurezas no cualificadas.			
3. El método de análisis deberá seguir siendo el mismo (por ejemplo, un cambio en la longitud de la columna o la temperatura, pero no un tipo de columna o método diferente).			
4. El método de prueba no deberá ser un método biológico, inmunológico o inmunoquímico o un método que utilice un reactivo biológico (no deberá incluir métodos microbiológicos estándar incluidos en la farmacopea).			
5. Deberá existir un procedimiento de prueba alternativo ya autorizado para el parámetro de especificación y dicho procedimiento no deberá haberse añadido a través de una notificación			

IA/IAIn.

Documentación

1. Modificación de la sección o secciones del expediente que incluya una descripción del método analítico, un resumen de los datos de validación, especificaciones revisadas para las impurezas (en su caso).
2. Resultados comparativos de validación o, de ser necesario, resultados comparativos de análisis que muestren que la prueba actual y la propuesta son equivalentes. Este requisito no será aplicable en caso de adición de un nuevo procedimiento de prueba.

542

B.II.c.3 Cambio del origen de un excipiente o reactivo con riesgo de EET	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) De material de riesgo de EET de origen vegetal o sintético			
1. Para excipientes o reactivos no utilizados en la fabricación de una sustancia activa biológica o inmunológica o en un medicamento biológico o inmunológico	1	1	IA
2. Para excipientes o reactivos utilizados en la fabricación de una sustancia activa biológica o inmunológica o en un medicamento biológico o inmunológico		1, 2	IB
b) Cambio o introducción de un material de riesgo de EET o sustitución de un material de riesgo de EET por otro material de riesgo de EET, no incluido en un certificado de conformidad EET			II
Condiciones			
1. Las especificaciones de liberación del excipiente y el producto terminado y del período de validez deberán seguir siendo las mismas.			
Documentación			
1. Declaración del fabricante o del titular de la autorización de comercialización del material en la que se indique que es de origen exclusivamente vegetal o sintético.			
2. Estudio de equivalencia de los materiales, de los efectos sobre la producción del material final y de los efectos sobre el comportamiento (por ejemplo, características de disolución) del producto terminado.			

543

B.II.c.4 Cambio de la síntesis o recuperación de un excipiente no incluido en la farmacopea (si se describe en el expediente) o un excipiente nuevo	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Cambio de importancia menor de la síntesis o	1, 2	1, 2, 3, 4	IA

recuperación de un excipiente no incluido en la farmacopea o un excipiente nuevo			
b) Las especificaciones se ven afectadas o se produce un cambio de las propiedades fisicoquímicas del excipiente que podría influir sobre la calidad del producto terminado			II
c) El excipiente es una sustancia biológica o inmunológica			II
Condiciones			
1. La ruta y especificaciones de síntesis deberán ser idénticas y no deberá producirse cambio alguno en el perfil cualitativo y cuantitativo de impurezas (sin incluir los disolventes residuales, siempre que sean controlados de acuerdo con los límites ICH, ni en las propiedades fisicoquímicas.			
2. Quedan excluidos los adyuvantes.			
Documentación			
1. Modificación de la sección o secciones del expediente			
2. Datos del análisis (en formato tabular comparativo) de al menos dos lotes (como mínimo a escala piloto) del excipiente fabricado de acuerdo con el proceso actual aprobado y el proceso propuesto.			
3. En su caso, datos comparativos de las características de disolución del producto terminado en al menos dos lotes a escala piloto. En el caso de los medicamentos a base de plantas, se podrán aceptar datos comparativos de desintegración.			
4. Copia de las especificaciones aprobadas y nuevas (en su caso) del excipiente.			

544

545 **B:II.d) CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO**

B.II.d.1 Cambio de los parámetros o límites de especificación del producto terminado	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Reducción de los límites de especificación	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Reducción de los límites de especificación de medicamentos con arreglo a la aprobación oficial del lote por parte de la autoridad de control	1, 2, 3, 4	1, 2	IA _{IN}
c) Adición de un nuevo parámetro a la especificación con su correspondiente método de prueba	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
d) Supresión de un parámetro de especificación no significativo (por ejemplo, supresión de un parámetro obsoleto como olor y sabor o prueba de identificación de un agente colorante o aromatizante)	1, 2, 9	1, 2, 6	IA

e) Cambio fuera del intervalo de los límites de especificación aprobados			II
f) Supresión de un parámetro de especificación que pueda tener un efecto importante sobre la calidad del producto terminado en general			II
g) Adición o sustitución (excepto sustancias biológicas o inmunológicas) de un parámetro de especificación con su correspondiente método de prueba como resultado de un problema de seguridad o calidad		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB
h) Actualización del expediente para cumplir con las disposiciones de una monografía general actualizada de la Farmacopea Argentina o Farmacopeas reconocidas para el producto terminado*	1, 2, 3, 4, 7, 8	1, 2	IA _{IN}
Condiciones			
1. El cambio no deberá ser consecuencia de ningún compromiso asumido durante evaluaciones anteriores de revisar los límites de las especificaciones (por ejemplo, realizado durante el procedimiento de solicitud de autorización de comercialización o el procedimiento de modificación de tipo II), a menos que la documentación justificativa ya haya sido evaluada y aprobada en el contexto de otro procedimiento.			
2. El cambio no deberá ser resultado de eventos imprevistos surgidos durante la fabricación, por ejemplo, una nueva impureza no calificada, cambio del total de límites de impurezas.			
3. Todos los cambios deberán situarse en el ámbito de los límites aprobados actualmente.			
4. El procedimiento de prueba deberá seguir siendo el mismo o bien los cambios en este deberán ser de importancia menor.			
5. Los nuevos métodos de prueba no deberán referirse a una nueva técnica no estándar o a una técnica estándar utilizada de forma novedosa.			
6. El método de prueba no deberá ser un método biológico, inmunológico o inmunoquímico o un método que utilice un reactivo biológico para una sustancia activa biológica.			
7. El cambio no deberá referirse a ninguna impureza (incluidas las genotóxicas) o disolución.			
8. El cambio deberá referirse a la actualización de los límites de control microbiano para ajustarse a la farmacopea actual, y los límites de control microbiano registrados actualmente (situación actual) deberán ajustarse a la situación anterior a enero de 2008 (no armonizada) y no deberá incluir ningún control específico adicional sobre los requisitos de la farmacopea para la forma de administración correspondiente y los controles propuestos deberán cumplir los requisitos de la monografía armonizada.			
9. La propuesta o parámetro de especificación para la forma de administración determinada no deberá referirse a ningún parámetro crítico, por ejemplo: dosificación, impurezas (a no ser que no quepa duda de que no se ha utilizado un determinado disolvente en la fabricación), cualquier característica física crítica (dureza o friabilidad para comprimidos sin recubrimiento, dimensiones...), una prueba necesaria para una forma de administración concreta de conformidad con las notificaciones generales de Farmacopeas reconocidas, cualquier solicitud			

de omisión de pruebas.

Documentación

1. Modificación de la sección o secciones del expediente
2. Cuadro comparativo de las especificaciones actuales y propuestas.
3. Información sobre cualquier método analítico y datos de validación, en su caso.
4. Datos del análisis de todos los parámetros de las especificaciones de dos lotes de producción (tres lotes de producción en el caso de productos biológicos, a menos que se justifique lo contrario) del producto terminado.
5. En su caso, datos comparativos de las características de disolución del producto terminado en al menos un lote a escala piloto que cumpla la especificación actual y la propuesta. En el caso de los medicamentos a base de plantas, se podrán aceptar datos comparativos de desintegración.
6. Justificación o evaluación de riesgos que indiquen que el parámetro no es significativo o es obsoleto.
7. Justificación de los nuevos parámetros y límites de especificación.

* Nota: No es necesario notificar la actualización de la monografía de Farmacopea Argentina o Farmacopeas internacionalmente reconocidas si se hace referencia a la «edición vigente» en el expediente de un medicamento autorizado. Así pues, esta modificación se aplica a los casos en que el expediente técnico no contenga referencia alguna a la monografía actualizada de la farmacopea y por lo tanto, se realiza para hacer referencia a la versión actualizada.

546

B.II.d.2 Cambio del procedimiento de prueba para el producto terminado	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Cambios de importancia menor de un procedimiento de prueba aprobado	1, 2, 3, 4	1,2	IA
b) Supresión de un procedimiento de prueba si ya se ha autorizado un método alternativo	4	1	IA
c) Cambio sustancial o sustitución de un método de prueba biológico, inmunológico o inmunoquímico o un método que utilice un reactivo biológico o sustitución de un preparado de referencia biológico que no esté cubierto por un protocolo aprobado			II
d) Otros cambios de un procedimiento de prueba (incluyendo sustitución o adición)		1, 2	IB
e) Actualización del procedimiento de prueba para ajustarse a la monografía general actualizada en la Farmacopea Argentina o Farmacopeas internacionalmente reconocidas	2, 3, 4, 5	1	IA

f) Para reflejar el cumplimiento de la Farmacopea Argentina o Farmacopeas intencionalmente reconocidas y eliminar la referencia al método de prueba interno y al número del método de prueba obsoletos*	2, 3, 4, 5	1	IA
Condiciones			
1. Deberán haberse realizado estudios de validación adecuados de conformidad con las directrices aplicables y demostrarse que el procedimiento de prueba actualizado es por lo menos equivalente al anterior.			
2. No deberán haberse introducido cambios en los límites totales de impurezas, ni detectarse nuevas impurezas no calificadas.			
3. El método de análisis deberá seguir siendo el mismo (por ejemplo, un cambio en la longitud de la columna o la temperatura, pero no un tipo de columna o método diferente).			
4. El método de prueba no deberá ser un método biológico, inmunológico o immunoquímico o un método que utilice un reactivo biológico (no deberá incluir métodos microbiológicos estándar incluidos en la farmacopea).			
5. El procedimiento de prueba registrado deberá referirse siempre a la monografía general de la Farmacopea Europea y los cambios serán de importancia menor y requerirán la actualización del expediente técnico.			
Documentación			
1. Modificación de la sección o secciones del expediente que incluya una descripción del método analítico, un resumen de los datos de validación, especificaciones revisadas para las impurezas (en su caso).			
2. Resultados comparativos de validación o, de ser necesario, resultados comparativos de análisis que muestren que la prueba actual y la propuesta son equivalentes. Este requisito no será aplicable en caso de adición de un nuevo procedimiento de prueba.			
* Nota: No es necesario notificar la actualización de la monografía de Farmacopea Argentina si se hace referencia a la «edición vigente» en el expediente de un medicamento autorizado.			

547

B.II.d.3 Modificaciones relativas a la introducción de la liberación en tiempo real o la liberación paramétrica en la fabricación del producto terminado	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
			II

548

549 **B.II.e) SISTEMA DE CIERRE DEL ENVASE**

B.II.e.1 Cambio del acondicionamiento primario del producto terminado	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Composición cualitativa y cuantitativa			
1. Formas farmacéuticas sólidas	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA

2. Formas farmacéuticas semisólidas y líquidas no estériles		1, 2, 3, 5, 6	IB
3. Medicamentos estériles y biológicos o inmunológicos			II
4. El cambio se refiere a un acondicionamiento de menor protección, en el que se han introducido cambios de las condiciones de almacenamiento o reducción del período de validez			II
b) Cambio en el tipo de envase o adición de un nuevo envase			
1. Formas farmacéuticas sólidas, semisólidas y líquidas no estériles		1, 2, 3, 5, 6, 7	IB
2. Medicamentos estériles y biológicos o inmunológicos			II
3. Supresión de un envase de acondicionamiento primario que no implique la supresión total de una dosificación o forma farmacéutica	4	1, 8	IA
Condiciones			
1. El cambio deberá referirse únicamente al mismo tipo de acondicionamiento o envase (por ejemplo, de blister a blister).			
2. Las propiedades importantes del material de acondicionamiento propuesto deberán ser al menos equivalentes a las del material aprobado.			
3. Deberán haberse iniciado los correspondientes estudios de estabilidad en condiciones ICH y los parámetros de estabilidad deberán haberse evaluado en al menos dos lotes a escala piloto o industrial, y el solicitante deberá contar con datos de estabilidad satisfactorios durante tres meses en el momento de la ejecución. Sin embargo, si el acondicionamiento propuesto es más resistente que el actual, por ejemplo, un blister más grueso, no será necesario disponer de los datos de estabilidad durante tres meses. Estos estudios deberán haber concluido y los datos deberán haberse comunicado de inmediato a las autoridades competentes si al final del período de validez aprobado existen o pueden existir especificaciones no incluidas (indicando las medidas propuestas).			
4. Las otras presentaciones del producto deberán ser adecuadas para las instrucciones de dosificación y la duración del tratamiento mencionados en el resumen de las características del producto.			
Documentación			
1. Modificación de la sección o secciones del expediente incluyendo en su caso la información revisada sobre el producto.			
2. Datos correspondientes al nuevo acondicionamiento (datos comparativos de permeabilidad, por ejemplo para O ₂ , CO ₂ , humedad).			

3.	En su caso, deberá demostrarse que no se produce interacción alguna entre el contenido y el material de acondicionamiento (por ejemplo, que no existe migración de componentes del material propuesto al contenido ni pérdida de componentes del producto al acondicionamiento), incluyendo una confirmación de que el material cumple los requisitos pertinentes de la farmacopea o la legislación de la Unión en materia de materiales y objetos de plástico que tienen contacto con alimentos.
4.	Una declaración en la que se indique que se han iniciado los estudios de estabilidad exigidos en condiciones ICH (indicando los números de los lotes correspondientes) y que, en su caso, el solicitante contaba con los datos de estabilidad satisfactorios mínimos en el momento de la ejecución y los datos disponibles no indicaban la existencia de un problema. Asimismo deberán darse garantías de que los estudios se finalizarán y de que los datos se comunicarán de inmediato a las autoridades competentes si al final del período de validez aprobado existen o pueden existir especificaciones no incluidas (indicando las medidas propuestas).
5.	Los resultados de los estudios de estabilidad realizados en condiciones ICH sobre los parámetros de estabilidad correspondientes de al menos dos lotes a escala piloto o industrial que abarquen como mínimo un período de tres meses, y una garantía de que estos estudios se completarán, y que los datos se comunicarán de inmediato a las autoridades competentes si al final del período de validez aprobado existen o pueden existir especificaciones no incluidas (indicando las medidas propuestas).
6.	En su caso, cuadro comparativo entre las especificaciones del acondicionamiento actual y las del acondicionamiento propuesto.
7.	Muestras del nuevo envase o cierre, en su caso,
8.	Declaración de que el tamaño o los tamaños de envase restantes coinciden con el régimen de dosificación y la duración del tratamiento y de que se ajustan a las instrucciones de dosificación tal y como fueron aprobadas en el resumen de las características del producto.
Nota: En el caso del procedimiento B.II.e.1.b) se recuerda a los solicitantes que cualquier cambio que tenga por resultado una «nueva forma farmacéutica» requiere la presentación de una solicitud de extensión.	

550

B.II.e.2 Cambio de los parámetros o límites de las especificaciones del acondicionamiento primario del producto terminado	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Reducción de los límites de especificación	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Adición de un nuevo parámetro a la especificación con su correspondiente método de prueba	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Supresión de un parámetro de especificación no significativo (por ejemplo, supresión de un parámetro obsoleto)	1, 2	1, 2, 5	IA
d) Adición o sustitución de un parámetro de especificación como resultado de un problema de seguridad o calidad		1, 2, 3, 4, 6	IB
Condiciones			

1.	El cambio no deberá ser consecuencia del compromiso asumido durante evaluaciones anteriores de revisar los límites de las especificaciones (por ejemplo, realizado durante el procedimiento de solicitud de autorización de comercialización o el procedimiento de modificación de tipo II).
2.	El cambio no deberá ser resultado de eventos imprevistos surgidos durante la fabricación.
3.	Todos los cambios deberán situarse en el ámbito de los límites aprobados actualmente.
4.	El procedimiento de prueba deberá seguir siendo el mismo o bien los cambios en este deberán ser de importancia menor.
5.	Los nuevos métodos de prueba no deberán referirse a una nueva técnica no estándar o a una técnica estándar utilizada de forma novedosa.
Documentación	
1.	Modificación de la sección o secciones del expediente
2.	Cuadro comparativo de las especificaciones actuales y propuestas.
3.	Información sobre cualquier método analítico y datos de validación, en su caso.
4.	Datos de los análisis de todos los parámetros de especificación de dos lotes del acondicionamiento primario.
5.	Justificación o evaluación de riesgos que indiquen que el parámetro no es significativo o es obsoleto.
6.	Justificación de los nuevos parámetros y límites de especificación.

551

B.II.e.3 Cambio del procedimiento de prueba para el acondicionamiento primario del producto terminado	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Cambios de importancia menor de un procedimiento de prueba aprobado	1, 2, 3	1, 2	IA
b) Otros cambios de un procedimiento de prueba (incluyendo sustitución o adición)	1, 3, 4	1, 2	IA
c) Supresión de un procedimiento de prueba si ya se ha autorizado un procedimiento de prueba alternativo	5	1	IA
Condiciones			
1. Deberán haberse realizado estudios de validación adecuados de conformidad con las directrices aplicables y los estudios de validación deberán demostrar que el procedimiento de prueba actualizado es por lo menos equivalente al anterior.			
2. El método de análisis deberá seguir siendo el mismo (por ejemplo, un cambio en la longitud de la columna o la temperatura, pero no un tipo de columna o método diferente).			
3. Los nuevos métodos de prueba no deberán referirse a una nueva técnica no estándar o a una técnica estándar utilizada de forma novedosa.			

4.	La sustancia activa o producto terminado no deberá ser una sustancia biológica o inmunológica.
5.	Deberá existir un procedimiento de prueba alternativo ya autorizado para el parámetro de especificación y dicho procedimiento no deberá haberse añadido a través de una notificación IA/IAIn.
Documentación	
1.	Modificación de la sección o secciones del expediente que incluya una descripción del método analítico, un resumen de los datos de validación.
2.	Resultados comparativos de validación o, de ser necesario, resultados comparativos de análisis que muestren que la prueba actual y la propuesta son equivalentes. Este requisito no será aplicable en caso de adición de un nuevo procedimiento de prueba.

552

B.II.e.4 Cambio de la forma o dimensiones del envase o cierre (acondicionamiento primario)	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Medicamentos no estériles	1, 2, 3	1, 2, 4	IA
b) El cambio de forma o dimensiones se refiere a una parte esencial del material de acondicionamiento que pueda tener efectos importantes para la administración, uso, seguridad o estabilidad del producto terminado			II
c) Medicamentos estériles		1, 2, 3, 4	IB
Condiciones			
1. No deberá producirse cambio alguno en la composición cualitativa o cuantitativa del envase.			
2. El cambio no deberá referirse a una parte esencial del material de acondicionamiento que afecte a la administración, uso, seguridad o estabilidad del producto terminado.			
3. Si se trata de un cambio del espacio vacío o de la relación entre superficie y volumen, se deberán haber iniciado estudios de estabilidad de conformidad con las directrices aplicables y los parámetros de estabilidad correspondientes deberán haberse evaluado en al menos dos lotes a escala piloto (tres en el caso de los medicamentos biológicos o inmunológicos) o a escala industrial, y el solicitante deberá contar con datos de estabilidad correspondientes como mínimo a tres meses (seis meses en el caso de los medicamentos biológicos o inmunológicos). Deberán darse garantías de que los estudios se finalizarán y de que los datos se comunicarán de inmediato a las autoridades competentes si al final del período de validez aprobado existen o pueden existir especificaciones no incluidas (indicando las medidas propuestas).			
Documentación			
1. Modificación de la sección o secciones del expediente incluyendo una descripción, un dibujo detallado y la composición del material de acondicionamiento o cierre, así como la información revisada sobre el producto, en su caso.			
2. Muestras del nuevo envase o cierre, en su caso			

3.	Se deberán haber realizado estudios de revalidación en el caso de los productos estériles que hayan sido objeto de esterilización terminal. Se deberán indicar los números de los lotes utilizados en dichos estudios, en su caso.
4.	En caso de cambio del espacio vacío o de un cambio en la relación entre superficie y volumen, una declaración en la que se indique que se han iniciado los estudios de estabilidad exigidos en condiciones ICH (indicando los números de los lotes correspondientes) y que, en su caso, el solicitante contaba con los datos de estabilidad satisfactorios mínimos en el momento de la ejecución para una notificación de tipo IA y en el momento de la presentación de una notificación de tipo IB, y que los datos disponibles no señalaban la existencia de un problema. Asimismo deberán darse garantías de que los estudios se finalizarán y de que los datos se comunicarán de inmediato a las autoridades competentes si al final del período de validez aprobado existen o pueden existir especificaciones no incluidas (indicando las medidas propuestas).

553

B.II.e.5 Cambio del tamaño del envase del producto terminado	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Cambio del número de unidades (por ejemplo, comprimidos, ampollas, etc.) en un envase			
1. Cambio dentro de los límites de los tamaños de envase aprobados actualmente	1, 2	1, 3	IA _{IN}
2. Cambio fuera de los límites de los tamaños de envase aprobados actualmente		1, 2, 3	IB
b) Supresión de tamaños de envases	3	1, 2	IA
c) Cambio del peso o volumen de llenado de medicamentos estériles de administración parenteral para múltiples dosis (o dosis única para uso parcial) incluidos los medicamentos biológicos o inmunológicos			II
d) Cambio del peso o volumen de llenado de medicamentos de administración no parenteral para múltiples dosis (o de dosis única para uso parcial)		1, 2, 3	IB
Condiciones			
1. El tamaño del nuevo envase deberá coincidir con la posología y la duración del tratamiento aprobados en el resumen de las características del producto.			
2. El material del embalaje primario debe seguir siendo el mismo.			
3. Las otras presentaciones del producto deberán ser adecuadas para las instrucciones de dosificación y la duración del tratamiento mencionados en el resumen de las características del producto.			
Documentación			
1. Modificación de la sección o secciones del expediente incluyendo en su caso la información			

revisada sobre el producto.
2. Justificación del nuevo (o restante) tamaño del envase en la que se demuestre que tal tamaño coincide con el régimen de dosificación y la duración del tratamiento aprobados en el resumen de las características del producto.
3. Declaración en la que se indique que los estudios de estabilidad se llevarán a cabo de conformidad con las directrices aplicables a aquellos productos cuyos parámetros de estabilidad pueden verse afectados. Deberán notificarse solo los datos que no correspondan a las especificaciones (indicando las medidas propuestas).
Nota: En el caso del procedimiento B.II.e.5.c) y d), se recuerda a los solicitantes que cualquier cambio de la «dosificación» del medicamento requiere la presentación de una solicitud de extensión.

554

B.II.e.6 Cambio de cualquier parte del material del acondicionamiento (primario) que no entre en contacto con la fórmula del producto terminado [como color de los tapones a presión, códigos de color de las anillas de las ampollas, cambio de la protección de las agujas (uso de un plástico diferente)]	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Cambio que afecte a la información sobre el producto	1	1	IA _{IN}
b) Cambio que no afecte a la información sobre el producto	1	1	IA
Condiciones			
1. El cambio no deberá referirse a una parte del material de acondicionamiento que afecte a la administración, uso, seguridad o estabilidad del producto terminado.			
Documentación			
1. Modificación de la sección o secciones del incluyendo en su caso la información revisada sobre el producto.			

555

B.II.e.7 Cambio del proveedor de los componentes o dispositivos del acondicionamiento (si se menciona en el expediente)	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Supresión de un proveedor	1	1	IA
b) Sustitución o adición de un proveedor	1, 2, 3, 4	1, 2, 3	IA
c) Cualquier cambio de los proveedores de separadores para inhaladores dosificadores			II
Condiciones			
1. No deberá tratarse de la supresión de un componente o dispositivo del acondicionamiento.			
2. La composición cualitativa y cuantitativa de los componentes o dispositivos del acondicionamiento y las especificaciones de diseño deberán seguir siendo las mismas.			

3. Las especificaciones y el método de control de calidad deberán ser al menos equivalentes.
4. El método y condiciones de esterilización, en su caso, deberán seguir siendo los mismos.

Documentación

1. Modificación de la sección o secciones del expediente
2. En el caso de los medicamentos para uso humano, autorización de ANMAT o prueba de la marca CE.
3. Cuadro comparativo de las especificaciones actuales y propuestas, en su caso.

556

557

BORRADOR

558 B.II.f) ESTABILIDAD

B.II.f.1 Cambio del período de validez o de las condiciones de almacenamiento del producto terminado	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Reducción del período de validez del producto terminado			
1. Tal como está envasado para su venta	1	1, 2, 3	IA _{IN}
2. Después de la primera apertura	1	1, 2, 3	IA _{IN}
3. Después de la dilución o reconstitución	1	1, 2, 3	IA _{IN}
b) Extensión del período de validez del producto terminado			
1. Envasado para su venta (basado en datos en tiempo real)		1, 2, 3	IB
2. Tras ser abierto (basado en datos en tiempo real)		1, 2, 3	IB
3. Después de su dilución o reconstitución (basado en datos en tiempo real)		1, 2, 3	IB
4. Extensión del período de validez basada en la extrapolación de datos de estabilidad no conformes con las directrices ICH*			II
5. Extensión del período de validez de un medicamento biológico o inmunológico de conformidad con un protocolo de estabilidad aprobado		1, 2, 3	IB
c) Cambio de las condiciones de almacenamiento de medicamentos biológicos, cuando los estudios de estabilidad no se han realizado de conformidad con el protocolo de estabilidad aprobado			II
d) Cambio de las condiciones de almacenamiento del producto terminado o del producto diluido o reconstituido		1, 2, 3	IB
e) Cambio de un protocolo de estabilidad aprobado	1, 2	1, 4	IA
Condiciones			
1. El cambio no deberá ser resultado de eventos imprevistos surgidos durante la fabricación o por problemas de estabilidad.			
2. El cambio no deberá implicar una ampliación de los criterios de aceptación de los parámetros comprobados, una eliminación de los parámetros indicadores de la estabilidad o una reducción de la frecuencia de las pruebas.			
Documentación			

1. Modificación de la sección o secciones del expediente (Esta modificación deberá contener los resultados de estudios de estabilidad en tiempo real apropiados (que abarquen todo el período de validez) realizados de conformidad con las directrices de estabilidad aplicables en al menos dos lotes a escala piloto¹ del producto terminado en el material de acondicionamiento autorizado o tras ser abierto o reconstituido, según convenga, así como los resultados de las correspondientes pruebas microbiológicas, en su caso.

¹Se aceptarán lotes a escala piloto con el compromiso de verificar el período de validez con lotes a escala de producción.

2. Información revisada sobre el producto.

3. Copia de la especificación aprobada del final del período de validez del producto terminado y, en su caso, especificaciones tras su dilución o reconstitución, o después de ser abierto.

4. Justificación de los cambios propuestos.

***Nota: La extrapolación no será aplicable a los medicamentos biológicos o inmunológicos**

559

560 **B.II.g) ESPACIO DE DISEÑO Y PROTOCOLO DE GESTION DE CAMBIOS POSTERIOR A LA**
561 **APROBACION**

B.II.g.1 Introducción de un nuevo espacio de diseño o extensión de un espacio de diseño aprobado para el producto terminado, en lo relativo a:	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Una o varias operaciones unitarias del proceso de fabricación del producto terminado, incluyendo los controles o procedimientos de prueba del proceso resultantes.		1, 2, 3	II
b) Los procedimientos de prueba para los excipientes, productos intermedios o el producto terminado.		1, 2, 3	II
Documentación			
1. Resultados de los estudios del desarrollo del producto y del proceso (incluida una evaluación de riesgos y estudios multivariante, en su caso) que demuestren que se ha logrado una idea mecanicista sistemática de los atributos materiales y parámetros del proceso relativos a los atributos críticos de la calidad del producto terminado.			
2. Descripción del espacio de diseño en formato tabular, que incluya las variables (atributos materiales y parámetros del proceso, en su caso) y sus intervalos propuestos.			
3. Modificación de la sección o secciones del expediente			

562

B.II.g.2 Introducción de un protocolo de gestión de cambios para el producto terminado posterior a la aprobación	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
		1, 2, 3	II
Documentación			

1. Descripción detallada del cambio propuesto.
2. Protocolo de gestión de cambios para el producto terminado.
3. Modificación de la sección o secciones del expediente

563

B.II.g.3 Supresión de un protocolo de gestión de cambios aprobado para el producto terminado	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
	1	1, 2	IA _{IN}
Condiciones			
1. La supresión del protocolo de gestión de cambios aprobado para el producto terminado no deberá ser resultado de eventos imprevistos o de resultados no incluidos en la especificación durante la ejecución del cambio o cambios descritos en el protocolo y no deberá tener efecto alguno en la información ya aprobada en el expediente.			
Documentación			
1. Justificación de la supresión propuesta.			
2. Modificación de la sección o secciones del expediente			

564

B.I.e.4 Cambios en el protocolo de gestión de cambios aprobado	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Cambios de importancia mayor en un protocolo de gestión de cambios aprobado			II
b) Cambios de importancia menor en un protocolo de gestión de cambios aprobado que no modifican la estrategia definida en el protocolo		1	IB
Documentación			
1. Declaración de que todos los cambios se sitúan en el ámbito de los límites aprobados actualmente. Además, declaración en la que se indique que no es necesaria una evaluación de comparabilidad para medicamentos biológicos o inmunológicos.			

565

B.II.g.5 Aplicación de los cambios previstos en un protocolo de gestión de cambios aprobado	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) La aplicación del cambio no requiere datos de apoyo adicionales	1	1, 2, 4	IA _{IN}
b) La aplicación del cambio requiere datos de apoyo adicionales		1, 2, 3, 4	IB
c) Aplicación de un cambio para un medicamento biológico o inmunológico		1, 2, 3, 4, 5	IB

Condiciones
1. El cambio propuesto deberá efectuarse de plena conformidad con el protocolo de gestión de cambios aprobado, lo que requiere su notificación inmediata tras la ejecución.
Documentación
1. Referencia al protocolo de gestión de cambios aprobado.
2. Declaración en la que se indique que el cambio es conforme con el protocolo de gestión de cambios aprobado y que los resultados del estudio cumplen los criterios de aceptación que se establecen en dicho protocolo. Además, declaración en la que se indique que no es necesaria una evaluación de comparabilidad para medicamentos biológicos o inmunológicos.
3. Resultados de los estudios realizados de conformidad con el protocolo de gestión de cambios aprobado.
4. Modificación de la sección o secciones del expediente
5. Copia de las especificaciones aprobadas del producto terminado.

566

567 **B.II.h SEGURIDAD CON RELACIÓN A AGENTES ADVENTICIOS**

B.II.h.1 Actualización de la información «Evaluación de la seguridad respecto a los agentes adventicios» (sección 3.2.A.2)	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Estudios relacionados con las fases de fabricación investigadas por primera vez para uno o más agentes adventicios			II
b) Sustitución de estudios obsoletos relacionados con las fases de fabricación y agentes adventicios ya notificados en el expediente			
1) con modificación de la evaluación de riesgos			II
2) sin modificación de la evaluación de riesgos		1, 2, 3	IB
Documentación			
1. Modificación de la sección o secciones pertinentes de los expedientes incluida la introducción de los nuevos estudios para investigar la capacidad de las fases de fabricación para inactivar o reducir los agentes adventicios.			
2. Justificación de que los estudios no modifican la evaluación de riesgos.			
3. Modificación de la información sobre el producto (en su caso).			

568

B.III.1 Presentación de un certificado de conformidad con la Farmacopea Argentina, Farmacopea Europea nuevo o actualizado o supresión del certificado de conformidad con la Farmacopea Argentina- Farmacopea Europea: Para una sustancia activa Para un material de partida, reactivo o producto intermedio utilizado en el proceso de fabricación de la sustancia activa Para un excipiente	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Certificado de conformidad con la Farmacopea Argentina- Farmacopea Europea para la monografía de Farmacopea Argentina- Farmacopea Europea correspondiente			
1. Nuevo certificado de un fabricante ya aprobado	1, 2, 3, 4, 5, 8, 11	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
2. Certificado actualizado de un fabricante ya aprobado	1, 2, 3, 4, 8	1, 2, 3, 4, 5	IA
3. Nuevo certificado de un nuevo fabricante (sustitución o adición)	1, 2, 3, 4, 5, 8, 11	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
4. Supresión de certificados (en caso de que existan múltiples certificados por material)	10	3	IA
5. Nuevo certificado para una sustancia activa no estéril que se pretenda utilizar en un medicamento estéril cuando se utilice agua en las últimas fases de la síntesis y no se indique que el material esté libre de endotoxinas		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
b) Certificado de conformidad EET de la Farmacopea Argentina o Farmacopea Europea para una sustancia activa, material de partida, reactivo, producto intermedio o excipiente			
1. Nuevo certificado para una sustancia activa de un nuevo fabricante o uno ya aprobado	3, 5, 6, 11	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
2. Nuevo certificado para un material de partida, reactivo, producto intermedio o excipiente de un nuevo fabricante o uno ya aprobado	3, 6, 9	1, 2, 3, 4, 5	IA
3. Certificado actualizado de un fabricante ya aprobado	7, 9	1, 2, 3, 4, 5	IA
4. Supresión de certificados (en caso de que existan múltiples certificados por material)	10	3	IA

<p>5. Certificado nuevo o actualizado de un fabricante nuevo o ya aprobado que utilice material de origen humano o animal que exija la realización de una evaluación de riesgos con respecto a la contaminación potencial con agentes adventicios</p>			II
Condiciones			
1. Las especificaciones de liberación del producto terminado y del período de validez deberán seguir siendo las mismas.			
2. Las especificaciones adicionales (para Farmacopea Argentina o Farmacopea Europea) de impurezas (excepto los disolventes residuales, siempre que sean conformes con ICH/ y, en su caso, los requisitos específicos del producto (por ejemplo, características del tamaño de las partículas, forma polimórfica) no deberán sufrir modificaciones.			
3. El proceso de fabricación de la sustancia activa, material de partida, reactivo o producto intermedio no deberá incluir el uso de materiales de origen humano o animal que deban ser objeto de una evaluación de los datos de seguridad viral.			
4. En el caso de las sustancias activas únicamente, estas se someterán a prueba inmediatamente antes de su uso si en el certificado de conformidad con la Farmacopea Argentina o Farmacopea Europea no se incluye un período de reanálisis o si en el expediente no figuran datos que sustenten un período de reanálisis.			
5. La sustancia activa, material de partida, reactivo, producto intermedio o excipiente no deberán ser estériles.			
6. En el caso de las sustancias activas a base de plantas, la ruta de fabricación, la forma física, el disolvente de extracción y el coeficiente de extracción de medicamento deberán seguir siendo los mismos.			
7. Solo se fabricará gelatina a partir de huesos para un medicamento de uso parenteral siempre que se cumplan los requisitos pertinentes del país correspondiente.			
8. En el expediente permanecerá al menos un fabricante para la misma sustancia.			
9. Si la sustancia activa no es estéril, pero se pretende utilizar en un medicamento estéril, de conformidad con el CFA o CFE, no deberá utilizarse agua durante las últimas fases de la síntesis o, si se hace, deberá declararse que la sustancia activa está libre de endotoxinas bacterianas.			
Documentación			
1. Copia del certificado de conformidad con la Farmacopea Argentina o Farmacopea Europea actual (actualizado).			
2. En caso de adición de un sitio de fabricación, en el formulario de solicitud de modificación se deberán indicar claramente los fabricantes «actuales» y «propuestos» que figuran en la sección correspondiente del formulario de solicitud.			
3. Modificación de la sección o secciones del expediente .			
4. En su caso, un documento que contenga información sobre los materiales que formen parte del ámbito de aplicación de la <i>nota explicativa sobre minimización del riesgo de transmisión de</i>			

los agentes de la encefalopatía espongiforme animal a través de medicamentos de uso humano incluso sobre aquellos utilizados en la fabricación de la sustancia activa o el excipiente. Deberá incluirse la siguiente información sobre cada uno de estos materiales: nombre del fabricante, las especies y tejidos de los que se deriva el material, el país de origen de los animales de origen y su uso.

5. Si procede, para las sustancias activas, una declaración de la persona calificada de cada uno de los titulares de autorizaciones de fabricación que figuran en la solicitud, cuando la sustancia activa se utilice como material de partida, y una declaración de la persona calificada de cada uno de los titulares de autorizaciones de fabricación que figuran en la solicitud como responsables de la liberación de los lotes. Estas declaraciones deberán indicar que el fabricante o fabricantes de la sustancia activa mencionados en la solicitud operan de conformidad con las directrices detalladas de buenas prácticas de fabricación para materiales de partida. En determinadas condiciones se podrá aceptar una única declaración (véase la nota de la modificación B.II.b.1). La fabricación de productos intermedios requerirá igualmente una declaración de la persona calificada, mientras que para la actualización de los certificados de sustancias activas y productos intermedios solo será necesaria una declaración de la persona calificada si existe un cambio de los sitios de fabricación que aparecen en la lista respecto a la versión registrada anterior del certificado.
6. Pruebas adecuadas para confirmar que el agua utilizada en las últimas fases de la síntesis de la sustancia activa cumple los requisitos correspondientes relativos a la calidad del agua para uso farmacéutico.

570

B.III.2 Cambio para ajustarse Farmacopea Argentina o Farmacopeas reconocidas	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Cambio de la especificación o especificaciones de una sustancia no conforme con la Farmacopea Argentina o Farmacopeas internacionalmente reconocidas para ajustarse a estas			
1. Principio activo	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA _{IN}
2. Excipiente o material de partida de una sustancia activa	1, 2, 4	1, 2, 3, 4	IA
b) Cambio para ajustarse a una actualización de la monografía correspondiente de la Farmacopea Argentina o Farmacopeas internacionalmente reconocidas	1, 2, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA
c) Cambio de las especificaciones de Farmacopea Argentina o Farmacopeas internacionalmente reconocidas	1, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA
Condiciones			
1.	La modificación debe realizarse exclusivamente para ajustarse a la farmacopea. Todas las pruebas de la especificación tienen que ajustarse al estándar de la farmacopea después del cambio, excepto en el caso de las pruebas complementarias adicionales.		
2.	Las especificaciones adicionales para la farmacopea correspondientes a las propiedades		

	específicas del producto (por ejemplo, características del tamaño de las partículas, forma polifórmica, bioensayos, agregaciones) no deberán sufrir modificaciones.
3.	No deberán producirse cambios significativos de las características cualitativas y cuantitativas de impurezas, a menos que se reduzcan las especificaciones.
4.	No será necesaria una validación adicional de un nuevo método de farmacopea o un método modificado.
5.	En el caso de las sustancias activas a base de plantas, la ruta de fabricación, la forma física, el disolvente de extracción y el coeficiente de extracción de medicamento deberán seguir siendo los mismos.
Documentación	
1.	Modificación de la sección o secciones del expediente
2.	Cuadro comparativo de las especificaciones actuales y propuestas.
3.	Datos del análisis (en formato tabular comparativo) de dos lotes de producción de la sustancia pertinente para todas las pruebas en la nueva especificación y además, en su caso, datos comparativos de las características de disolución del producto terminado en al menos un lote a escala piloto. En el caso de los medicamentos a base de plantas, se podrán aceptar datos comparativos de desintegración.
4.	Datos que demuestren la idoneidad de la monografía para controlar la sustancia, por ejemplo, una comparación de las impurezas potenciales con la nota de transparencia de la monografía.
Nota: No es necesario notificar a las autoridades competentes la actualización de la monografía de Farmacopea Argentina o Farmacopeas internacionalmente reconocidas si se hace referencia a la «edición vigente» en el expediente de un medicamento autorizado.	

572 B.IV PRODUCTOS MEDICOS

B.IV.1 Cambio de un dispositivo de dosificación o administración	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Adición o sustitución de un dispositivo que no forme parte integrante del acondicionamiento primario			
1. Dispositivos autorizados por la ANMAT o con marca CE	1, 2, 3, 6, 7	1, 2, 4	IA _{IN}
2. Dispositivo espaciador para inhaladores dosificadores regulados u otros dispositivos que puedan tener un impacto considerable en la administración de la sustancia activa en el producto (por ejemplo, nebulizadores)			II
b) Supresión de un dispositivo	4, 5	1, 5	IA _{IN}
c) Adición o sustitución de un dispositivo que forme parte integrante del acondicionamiento primario			II
Condiciones			
1. El dispositivo de dosificación o administración propuesto deberá suministrar la dosis requerida del producto de que se trate de acuerdo con la posología aprobada y deberá contarse con los resultados de estos estudios.			
2. El nuevo dispositivo deberá ser compatible con el medicamento.			
3. El cambio no deberá dar lugar a modificaciones sustanciales de la información sobre el producto.			
4. Deberá ser posible suministrar el medicamento con precisión.			
5. El producto sanitario no deberá utilizarse como disolvente del medicamento.			
6. Si se prevé una función de dosificación, esta deberá estar cubierta por la marca CE.			
Documentación			
1. Modificación de la sección o secciones del expediente incluyendo una descripción, un dibujo detallado y la composición del material del dispositivo y del proveedor, en su caso, así como la información revisada sobre el producto.			
2. Autorización de la ANMAT o Prueba de la marca CE y si se prevé una función de dosificación, la prueba de la marca CE deberá incluir también el número de 4 dígitos del organismo notificado.			
3. Datos que demuestren la exactitud, precisión y compatibilidad del dispositivo.			
4. Muestras del nuevo dispositivo, en su caso,			
5. Justificación de la supresión del dispositivo.			
Nota: Para el procedimiento B.IV.1.c), se recuerda a los solicitantes que cualquier cambio que tenga por resultado una «nueva forma farmacéutica» requiere la presentación de una solicitud de			

extensión.

573

574

575

576

C. CAMBIOS DE SEGURIDAD, EFICACIA Y FARMACOVIGILANCIA

577

C.I MEDICAMENTOS

C.I.1 Cambio o cambios en el resumen de las características del producto, del etiquetado o del prospecto a fin de aplicar una indicación de la ANMAT	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) El medicamento está incluido en el ámbito definido por la ANMAT	1	1, 2, 3	IA _{IN}
b) El medicamento no está incluido en el ámbito definido por la ANMAT, pero el cambio o cambios aplican el resultado de este y no es necesario que el titular de la autorización de comercialización presente nuevos datos complementarios		1, 2, 3	IB
c) El medicamento no está incluido en el ámbito definido por la ANMAT, pero el cambio o cambios aplican el resultado de este con nuevos datos complementarios presentados por el titular de la autorización de comercialización		1, 3	II
Condiciones			
1. La modificación aplica la redacción solicitada por la autoridad y no exige la presentación de información adicional ni la realización de más evaluaciones.			
Documentación			
1. Se adjuntará a la carta de presentación de la solicitud de modificación una referencia a la indicación emitida por la ANMAT, junto con el resumen de las características del producto, etiquetado o prospecto.			
2. Una declaración que indique que el resumen propuesto de las características del producto, etiquetado o prospecto es idéntico se ajusta a lo indicado por la ANMAT en lo referido a las secciones afectadas			
3. Información revisada sobre el producto.			

578

C.I.2 Cambio o cambios del resumen de las características del producto, etiquetado o prospecto de medicamentos genéricos, híbridos o biosimilares a raíz de la evaluación del mismo cambio en el producto de referencia	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Aplicación del cambio o cambios para los cuales		1, 2	IB

no es necesario que el titular de la autorización de comercialización presente nuevos datos complementarios			
b) Aplicación del cambio o cambios que deben sustanciarse mediante nuevos datos complementarios presentados por el titular de la autorización de comercialización (por ejemplo, comparabilidad)			II
Documentación			
1. Se adjuntará a la carta de presentación de la solicitud de modificación presentada ante ANMAT y autorizaciones emitidas por autoridad competente de país de origen para el caso de productos importados,.			
2. Información revisada sobre el producto.			

579

C.I.3 Cambio o cambios en el resumen de las características del producto, del etiquetado o del prospecto de medicamentos con fin de aplicar el resultado de un procedimiento relativo a los informes periódicos actualizados en materia de seguridad (PSUR) o los estudios de seguridad posteriores a la autorización (PASS), o el resultado de la evaluación realizada por la ANMAT	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Aplicación de la redacción acordada por la ANMAT	1	1, 2	IA _{IN}
b) Aplicación del cambio o cambios que deben sustanciarse mediante nuevos datos complementarios presentados por el titular de la autorización de comercialización		2	II
Condiciones			
1. La modificación aplica la redacción solicitada por la ANMAT y no exige la presentación de información adicional ni la realización de más evaluaciones.			
Documentación			
1. Se adjuntará a la carta de presentación de la solicitud de modificación una referencia al acuerdo o evaluación de la ANMAT			
2. Información revisada sobre el producto.			

580

C.I.4 Cambio o cambios en el resumen de las características del producto, del etiquetado o del prospecto debido a la existencia de nuevas informaciones clínicas o preclínicas o referidas a la calidad o la farmacovigilancia.	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento

Nota: Esta modificación no se aplica cuando la información nueva se presenta con arreglo a la modificación C.I.13. En dichos casos, el cambio o los cambios del resumen de características del producto, del etiquetado o del prospecto del envase están cubiertos por la modificación C.I.13.

581

C.I.5 Cambio de la situación jurídica de un medicamento autorizado	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) En el caso de los medicamentos genéricos, híbridos o biosimilares a raíz de un cambio aprobado de la situación jurídica del medicamento de referencia		1, 2	IB
b) Todos los demás cambios de situación jurídica			II
Documentación			
1. Se adjuntará a la carta de presentación de la solicitud de modificación una prueba de la autorización del cambio de situación jurídica			
2. Información revisada sobre el producto.			

582

C.I.6 Cambios de la indicación o indicaciones terapéuticas	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Adición de una nueva indicación terapéutica o modificación de una ya aprobada			II
b) Supresión de una indicación terapéutica			IB
Nota: Cuando el cambio se efectúe en el caso de un producto genérico, híbrido o biosimilar, cuando el mismo cambio se haya realizado para el producto de referencia, se aplicarán las modificaciones C.I.1 y C.I.2 respectivamente.			

583

C.I.7 Supresión de:	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) una forma farmacéutica		1, 2	IB
b) una dosificación		1, 2	IB
Documentación			
1. Declaración que indique que las otras presentaciones del producto deberán ser adecuadas para las instrucciones de dosificación y la duración del tratamiento mencionados en el resumen de las características del producto.			
2. Información revisada sobre el producto.			
Nota: En aquellos casos en que una forma farmacéutica o dosificación haya recibido una autorización de comercialización por separado de la autorización de comercialización para			

otras formas farmacéuticas o dosificaciones, la supresión de la primera no constituirá una modificación, sino la retirada de la autorización de comercialización.

584

C.I.8 Introducción de un resumen del sistema de farmacovigilancia para medicamentos de uso humano o cambios en este*	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Introducción de un resumen del sistema de farmacovigilancia, cambios en la persona calificada responsable de la farmacovigilancia (especificando la información de contacto) o cambios en la ubicación del archivo principal del sistema de farmacovigilancia		1, 2	IA _{IN}
Documentación			
<p>1. Resumen del sistema de farmacovigilancia, o actualización de los elementos pertinentes (según proceda):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prueba de que el solicitante dispone de una persona calificada responsable de la farmacovigilancia y declaración firmada por el solicitante en la que se indique que el solicitante cuenta con los medios necesarios para realizar las tareas y asumir las responsabilidades descritas en la legislación vigente sobre buenas practicas de farmacovigilancia • Información de contacto de la persona calificada responsable de la farmacovigilancia. • Ubicación del archivo principal del sistema de farmacovigilancia 			
2. Número del archivo principal del sistema de farmacovigilancia, si está disponible			
<p>Nota: La modificación comprende la introducción de un archivo principal del sistema de farmacovigilancia independientemente de que el expediente técnico de la autorización de comercialización incluyese una descripción detallada del sistema de farmacovigilancia.</p>			

585

C.I.9 Cambio o cambios de un sistema de farmacovigilancia existente descrito en la descripción detallada del sistema de farmacovigilancia	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Cambio de la persona calificada encargada de la farmacovigilancia o de su información de contacto o del procedimiento de suplencia	1	1	IA _{IN}
b) Cambio o cambios de la base de datos de seguridad o de los principales acuerdos contractuales relacionados con el cumplimiento de las obligaciones en materia de farmacovigilancia o cambio del sitio que realiza actividades de farmacovigilancia	1, 2, 3	1	IA _{IN}
c) Otros cambios de la descripción del sistema de farmacovigilancia que no influyan en el funcionamiento del sistema de farmacovigilancia	1	1	IA

(por ejemplo, cambio del principal lugar de almacenamiento o archivo, cambios administrativos)			
d) Cambios de una descripción del sistema de farmacovigilancia a raíz de la evaluación de la misma descripción del sistema de farmacovigilancia en relación con otro medicamento del mismo titular de la autorización de comercialización	4	1, 2	IA _{IN}
Condiciones			
1. El sistema de farmacovigilancia no deberá sufrir modificaciones.			
2. Se deberá haber validado el sistema de la base de datos (cuando proceda).			
3. Se deberá haber validado la transferencia de datos procedentes de otros sistemas de bases de datos (cuando proceda).			
4. Los mismos cambios de la descripción del sistema de farmacovigilancia deberán introducirse para todos los medicamentos del mismo titular de la autorización de comercialización (misma versión final de la Descripción del sistema de farmacovigilancia).			
Documentación			
1. La versión más reciente de la Descripción del sistema de farmacovigilancia y la versión más reciente de la adición específica de producto, en su caso. Estas deberían incluir, para cambios en la Persona calificada responsable de la farmacovigilancia: a) un CV resumido de la nueva Persona calificada responsable de la farmacovigilancia, b) justificante del registro de la Persona calificada responsable de la farmacovigilancia y c) una nueva declaración del titular de la autorización de comercialización y de la Persona calificada responsable de la farmacovigilancia sobre su disponibilidad y los medios de notificación de reacciones adversas firmada por la nueva Persona calificada responsable de la farmacovigilancia y el titular de la autorización de comercialización, en la que se reflejen otros cambios trascendentes, por ejemplo, para el organigrama. Cuando la Persona calificada responsable de la farmacovigilancia o su información de contacto no se especifique en la DDSF o no exista ninguna DDSF, no será necesario presentar una DDSF revisada, sino el formulario de solicitud.			
2. Referencia de la solicitud o procedimiento y producto en el que se aceptaron los cambios.			
Nota: C.I.9 comprende los cambios de un sistema de farmacovigilancia existente para medicamentos de uso humano que todavía no hayan introducido un archivo principal del sistema de farmacovigilancia. Nota para d): La evaluación de una Descripción del sistema de farmacovigilancia presentada como parte de una nueva modificación, extensión o autorización de comercialización puede dar lugar a cambios a petición de la ANMAT Descripción. En tal caso, los mismos cambios pueden introducirse en la Descripción del sistema de farmacovigilancia de otras autorizaciones de comercialización del mismo titular mediante la presentación de una modificación (agrupada) de tipo IA _{IN} .			

C.I.10 Cambio en la frecuencia o la fecha de presentación de los informes periódicos actualizados en materia de seguridad (PSUR) para medicamentos de uso humano	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
	1	1, 2	IA _{IN}
Condiciones			
1. El cambio en la frecuencia o la fecha de presentación de los PSUR ha sido acordado por ANMAT			
Documentación			
1. Se adjuntará a la carta de presentación de la solicitud de modificación una referencia al acuerdo de la ANMAT.			
2. Frecuencia revisada o fecha de presentación del PSUR.			
Nota: Esta modificación se aplicará solo cuando el ciclo del PSUR se especifique en la autorización de comercialización.			

587

C.I.11 Introducción de las obligaciones y condiciones de una autorización de comercialización, incluido el plan de gestión de riesgos, o cambios en estas	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) Aplicación de la redacción acordada por la autoridad competente	1	1, 2	IA _{IN}
b) Aplicación del cambio o cambios que deben sustanciarse mediante nuevos datos complementarios presentados por el titular de la autorización de comercialización cuando se exija una evaluación significativa por parte de la autoridad competente*			II
Condiciones			
1. La modificación aplica la acción solicitada por la autoridad y no exige la presentación de información adicional o la realización de más evaluaciones.			
Documentación			
1. Se adjuntará a la carta de presentación de la solicitud de modificación una referencia a la decisión pertinente de la autoridad competente.			
2. Actualización de la sección pertinente del expediente.			
Nota: Esta modificación comprende la situación en la que el único cambio introducido se refiere a las condiciones u obligaciones de la autorización de comercialización, incluido el plan de gestión de riesgos y las condiciones u obligaciones de las autorizaciones de comercialización en caso de circunstancias excepcionales y autorización de comercialización condicional.			
*La introducción de un plan de gestión de riesgos solicitado por la ANMAT siempre exige una evaluación significativa.			

588

C.I.12 Inclusión o supresión del símbolo negro y declaraciones explicativas para medicamentos de la lista de medicamentos que están sujetos a un seguimiento adicional	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
	1	1, 2	IA _{IN}
Condiciones			
1. El medicamento deberá estar incluido o haber sido eliminado de la lista de medicamentos sujetos a seguimiento adicional (según corresponda).			
Documentación			
1. Se adjuntará a la carta de presentación de la solicitud de modificación una referencia a la lista de medicamentos sujetos a seguimiento adicional			
2. Información revisada sobre el producto.			
Nota: Esta modificación comprende la situación en que la inclusión o supresión del símbolo negro y las exposiciones de motivos no se producen como parte de otro procedimiento reglamentario (por ejemplo, renovación del procedimiento de modificación que afecta a la información del producto).			

589

C.I.13 Otras modificaciones no comprendidas específicamente en otra parte del presente anexo que implican la presentación de estudios a la autoridad competente*	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
			II
Nota: En los casos en que la evaluación de la información presentada por parte de la ANMAT implique un cambio en el resumen de las características de producto, el etiquetado o el prospecto, la modificación pertinente del resumen de características de producto, etiquetado o prospecto estará comprendida en la modificación.			
* Esta modificación no se aplica a las modificaciones que puedan considerarse del tipo IB por defecto de conformidad con cualquier otra sección del presente anexo.			

590

591

592

C.II.7 Introducción de un nuevo sistema de farmacovigilancia	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
a) que no haya sido evaluado por la ANMAT para otro medicamento del mismo titular de la autorización de comercialización			II
b) que haya sido evaluado por la ANMAT para otro medicamento del mismo titular de la autorización de comercialización(*)		1, 2	IB
Documentación			

1. La nueva descripción detallada del sistema de farmacovigilancia
2. Referencia de la solicitud o procedimiento y producto en que la Descripción detallada del sistema de farmacovigilancia fue evaluada anteriormente.

(*) Nota: Esta modificación comprende la situación en la que la aplicabilidad de un sistema de farmacovigilancia que ya ha sido evaluado tiene que ser evaluado para la nueva autorización de comercialización (por ejemplo, en el momento de la transferencia de la autorización de comercialización).

593

C.II.8 Cambio en la frecuencia o la fecha de presentación de los informes periódicos actualizados en materia de seguridad (PSUR)	Condiciones que deben cumplirse	Documentación que debe presentarse	Tipo de procedimiento
	1	1	IA_{IN}
Condiciones			
1. El cambio en la frecuencia o la fecha de presentación de los PSUR ha sido acordado por la autoridad competente.			
Documentación			
1. Se adjuntará a la carta de presentación de la solicitud de modificación la decisión correspondiente de la autoridad competente.			

594