

1
2 VISTO el expediente EX-2025-53781517- -APN-INAME#ANMAT, la Ley N° 16.463 y sus
3 normas reglamentarias, las Disposiciones ANMAT Nros. 5755 del 22 de noviembre de
4 1996, 705 del 07 de febrero de 2005, 7075 del 24 de octubre del 2011, 7729 del 21 de
5 noviembre del 2011, 3397 del 18 de junio de 2012, 1741 del 17 de marzo de 2025; y

6 CONSIDERANDO

7 Que el artículo 1° de la Ley 16.463 establece que "quedan sometidos a la presente ley y
8 a los reglamentos que en su consecuencia se dicten, la importación, exportación,
9 producción, elaboración, fraccionamiento, comercialización o depósito en jurisdicción
10 nacional o con destino al comercio interprovincial, de las drogas, productos químicos,
11 reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico y todo otro
12 producto de uso y aplicación en la medicina humana y las personas de existencia visible
13 o ideal que intervengan en dichas actividades".

14 Que en su artículo 2° establece que las actividades mencionadas sólo podrán realizarse
15 previa autorización y bajo el contralor de la autoridad sanitaria, en establecimientos por
16 ella habilitados y bajo la dirección técnica del profesional universitario correspondiente;
17 todo ello en las condiciones y dentro de las normas que establezca la reglamentación,
18 atendiendo a las características particulares de cada actividad y a razonables garantías
19 técnicas en salvaguarda de la salud pública y de la economía del consumidor.

20 Que asimismo el artículo 3° del mencionado cuerpo legal prescribe que los productos
21 comprendidos en la citada ley deberán reunir las condiciones establecidas en la
22 Farmacopea Argentina, y en caso de no figurar en ella, las que surgen de los patrones
23 internacionales y de los textos de reconocido valor científico, debiendo a la vez ser
24 inscriptos ante esta Administración Nacional de conformidad a lo establecido en el
25 Decreto N° 150 /92 (T.O. 1993).

26 Que el artículo 1° del Decreto N° 9.763/64, reglamentario de la Ley N° 16.463, establece
27 que el ejercicio del poder de policía sanitaria referido a las actividades indicadas en el
28 artículo 1° de la mentada ley, y a las personas de existencia visible o ideal que intervengan
29 en las mismas, se hará efectivo por el Ministerio de Asistencia Social y Salud Pública de
30 la Nación (hoy Ministerio de Salud), en las jurisdicciones que allí se indican.

31 Que por su parte el Decreto N° 1490/92, creó esta Administración Nacional de
32 Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) como organismo
33 descentralizado de la Administración Pública Nacional, con un régimen de autarquía
34 financiera y económica, con jurisdicción en todo el territorio nacional.

35 Que en virtud del artículo 3° inciso a) del mencionado decreto, esta Administración
36 Nacional tiene competencia, entre otras materias, en todo lo referente al control y
37 fiscalización sobre la sanidad y la calidad de las drogas, productos químicos, reactivos,
38 formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico, materiales y tecnologías
39 biomédicas y todo otro producto de uso y aplicación en medicina humana.

40 Que esta Administración Nacional es la autoridad reguladora de medicamentos, y está
41 facultada para otorgar el registro sanitario de acuerdo a los requisitos y procedimientos
42 establecidos en cada caso.

43 Que el Decreto N° 150/92 (t.o. 1993), reglamentario de la Ley de Medicamentos N°
44 16.463, estableció una serie de definiciones, normas y procedimientos, que constituyen
45 la base sobre la cual se sustenta todo lo relacionado con el registro, elaboración,
46 fraccionamiento, expendio, comercialización, exportación e importación de
47 medicamentos y especialidades medicinales.

48 Que la Disposición ANMAT N° 5755/96 en sus artículos 5° y 6° define el concepto de
49 especialidad medicinal o farmacéutica similar a otra, con sus posibles definiciones
50 alternativas.

51 Que la Disposición ANMAT N° 705/05 estableció los requisitos y exigencias para el
52 registro de vacunas.

53 Que las Disposiciones ANMAT Nros. 7075/11, 7729/11, 3397/12 y 1741/25 establecieron
54 los requisitos y exigencias para el registro de especialidades medicinales de origen
55 biológico.

56 Que los cambios posteriores al registro de una especialidad medicinal de origen biológico
57 son esenciales para la mejora continua del proceso de fabricación y para mantener un
58 control de vanguardia de estos productos.

59 Que los cambios pueden realizarse por diversas razones, entre ellas: a) mantener la
60 producción rutinaria (por ejemplo, reposición de estándares de referencia o cambio de
61 materias primas); b) mejorar la calidad del producto, o la eficiencia y consistencia de la
62 fabricación (por ejemplo, cambios en el proceso de fabricación, en el equipo o en la
63 instalación, o incorporación de un nuevo sitio de fabricación); c) realizar cambios
64 relacionados con la seguridad o eficacia (por ejemplo, agregar una nueva indicación,
65 cambiar el régimen de dosificación o añadir información sobre la coadministración con
66 otros medicamentos); d) actualizar la información del etiquetado del producto (por
67 ejemplo, mejorar la gestión del riesgo mediante la adición de una advertencia para una

68 población objetivo específica, o limitar la población objetivo); e) abordar cambios
69 administrativos (por ejemplo, cambio en el nombre comercial).

70 Que la regulación de los cambios de las especialidades medicinales de origen biológico
71 registrados es fundamental para garantizar que, una vez autorizados, se comercialicen
72 productos con calidad, seguridad y eficacia consistentes.

73 Que es preciso establecer orientaciones sobre los datos necesarios para respaldar los
74 cambios en especialidades medicinales de origen biológico registrados, con el fin de
75 asegurar la comparabilidad entre los productos antes y después del cambio en cuanto a
76 calidad, seguridad y eficacia.

77 Que en ese marco con el presente acto se propicia brindar mayor claridad, previsibilidad
78 y sistematicidad a los procesos de cambios posteriores al registro de especialidades
79 medicinales de origen biológico.

80 Que, en ese sentido, resulta necesario ordenar los procedimientos, especificar las
81 definiciones clave y alinear los requisitos técnicos con estándares internacionales de alta
82 vigilancia.

83 Que, a su vez, corresponde establecer los plazos máximos de resolución para cada tipo
84 de trámite, que aportarán previsibilidad para la planificación productiva, comercial y
85 regulatoria de los titulares del registro de los productos.

86 Que la presente disposición ordena y simplifica las presentaciones ante la autoridad
87 sanitaria al establecer reglas claras, criterios técnicos unificados y plazos definidos, lo que
88 garantiza un sistema regulatorio más robusto, ágil y confiable en beneficio tanto de la
89 industria como de la salud pública.

90 Que esta Administración ha establecido las Buenas Prácticas de Reliance, en el marco
91 de las Buenas Prácticas Regulatorias, mediante el Manual "Buenas Prácticas de
92 Reliance", como herramienta para optimizar la eficiencia de las actividades regulatorias y
93 evitar la duplicación innecesaria de esfuerzos, manteniendo la independencia, soberanía
94 y responsabilidad en la toma de decisiones.

95 Que dicho enfoque promueve la utilización, bajo un abordaje basado en riesgo, de
96 productos y salidas regulatorias emitidas por Autoridades Regulatorias de Referencia,
97 asegurando la verificación de la igualdad del producto y la aplicabilidad de los
98 antecedentes considerados al contexto regulatorio nacional.

99 Que, en ese marco, resulta pertinente establecer un procedimiento de análisis optimizado
100 basado en reliance para la evaluación de modificaciones posteriores al registro, conforme
101 a los principios y lineamientos definidos en el citado Manual.

102 Que, por otra parte, entre las atribuciones otorgadas por el Decreto N° 1490/92 a la
103 autoridad máxima de este organismo, a los efectos de desarrollar sus responsabilidades
104 y obligaciones, se encuentra la de establecer las delegaciones de funciones que
105 correspondan, atendiendo a las competencias y responsabilidades atribuidas a las áreas
106 y funcionarios que integran la Estructura Orgánica de la ANMAT (inc. e), art. 10, Decreto
107 N° 1490/92).

108 Que el Instituto Nacional de Medicamentos y la Dirección de Asuntos Jurídicos han
109 tomado la intervención de su competencia.

110 Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus
111 modificatorios.

112

113 Por ello,

114

115 EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
116 MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

117 DISPONE:

118 ARTÍCULO 1°.- Apruébanse las “Consideraciones Generales para la presentación de
119 modificaciones posteriores a la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales
120 (REM) de productos de origen biológico” que como Anexo I (IF-2026-48044475-APN-
121 INAME#ANMAT) forma parte integrante de la presente disposición.

122 ARTÍCULO 2°.- Apruébase el “Procedimiento para presentar solicitudes de autorización
123 de cambios en aspectos de seguridad, eficacia y/o información de rotulado de productos
124 de origen biológico” que como Anexo II (IF-2026-48044456-APN-INAME#ANMAT) forma
125 parte integrante de la presente disposición.

126 ARTÍCULO 3°.- Apruébase el “Procedimiento para presentar solicitudes de autorización
127 de cambios en aspectos de calidad de productos de origen biológico” que como Anexo III
128 (IF-2026-48044439-APN-INAME#ANMAT) forma parte integrante de la presente
129 disposición.

130 ARTÍCULO 4°.- Apruébase el “Procedimiento para presentar extensiones en la
131 autorización de comercialización de productos de origen biológico” que como Anexo IV
132 (IF-2026-48044421-APN-INAME#ANMAT) forma parte integrante de la presente
133 disposición.

134 ARTÍCULO 5°.- Apruébase la clasificación de modificaciones en aspectos de calidad de
135 productos de origen biológico que como Anexo V (IF-2026-48044407-APN-
136 INAME#ANMAT) forma parte integrante de la presente disposición.

137 ARTÍCULO 6°.- Apruébase el procedimiento para la presentación de solicitudes de
138 modificación posteriores al registro mediante vía de reliance que como Anexo VI (IF-2026-
139 48044392-APN-INAME#ANMAT) y Anexo VII (IF-2026-48044336-APN-INAME#ANMAT)
140 forma parte integrante de la presente disposición.

141 ARTÍCULO 7°.- La presente disposición entrará en vigencia a los 30 (treinta) días hábiles
142 de su publicación en el Boletín Oficial.

143 ARTÍCULO 8°.- Publíquese, dese a la Dirección Nacional del Registro Oficial.
144 Comuníquese a las Cámaras y Entidades profesionales correspondientes. Comuníquese
145 al Instituto Nacional de Medicamentos, al Dirección de Gestión de Información Técnica y
146 a la Dirección de Relaciones Institucionales a sus efectos. Cumplido, remítase a Guarda
147 Temporal.

148

149

150

151

152

153

154

155

156

157

158

159

160

ANEXO I

**CONSIDERACIONES GENERALES PARA LA PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES
POSTERIORES A LA INSCRIPCIÓN EN EL REM DE PRODUCTOS DE ORIGEN BIOLÓGICO**

A. Los lineamientos establecidos en la presente norma se aplican a los siguientes medicamentos:

.- Hemoderivados.

.- Productos obtenidos por la vía del ADN recombinante.

.- Anticuerpos monoclonales.

.- Medicamentos biológicos obtenidos a partir de fluidos biológicos o de tejidos de origen animal.

.- Vacunas.

B. Los cambios en los productos se deben categorizar en función de un análisis de riesgos que considere la complejidad del proceso de producción y del producto, la población de pacientes y los cambios propuestos. Cuando un cambio afecta la fabricación o la estrategia de control, la evaluación debe incluir una valoración del impacto del cambio en la calidad (es decir, identidad, concentración, potencia y pureza) en relación con la seguridad y/o eficacia del producto. Cuando un cambio afecta el uso clínico de un producto o la información de rotulado del producto, esta evaluación debe incluir la valoración del efecto del cambio en la seguridad y eficacia del producto.

Antes de implementar un cambio con un impacto potencial en la calidad, el titular de la autorización de comercialización debe demostrar, a través de estudios apropiados (pruebas analíticas, ensayos funcionales y, si es necesario, estudios clínicos y/o no clínicos), que los productos antes y después del cambio son comparables en términos de calidad, seguridad y eficacia. La evaluación de la medida en que un cambio de calidad afecta los atributos de calidad del producto, se logra generalmente comparando los pasos de fabricación y los resultados de las pruebas en proceso, de liberación y de caracterización del producto antes del cambio (por ejemplo, utilizando datos históricos) con los del producto después del cambio. A partir de los resultados obtenidos se determinará si el Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA), el intermedio o el producto terminado final fabricado después del cambio es comparable y/o cumple con los criterios de aceptación predefinidos para el IFA o el producto terminado fabricado antes del cambio. Cuando se identifican diferencias menores en la calidad, estas pueden considerarse aceptables siempre que se demuestre que no tienen un impacto adverso en la calidad, seguridad o eficacia del producto. Se tomarán como referencia los lineamientos establecidos en ICH Q5E (*Comparability of biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process*).

Sin perjuicio de lo establecido en la presente disposición, esta Administración Nacional reconoce los lineamientos y principios de la Guía ICH Q12 "*Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management*", en particular en lo relativo a la gestión del ciclo de vida del producto y la comunicación regulatoria de cambios posteriores al registro. En tal sentido, oportunamente se establecerán los lineamientos y procedimientos específicos aplicables en el ámbito nacional, conforme a las prioridades regulatorias y a la implementación progresiva que determine esta Administración.

202

203 C. Los titulares de autorizaciones de comercialización y los fabricantes de IFAs y de productos
204 terminados deben cumplir con los requisitos de mantenimiento de registros de Buenas Prácticas
205 de Fabricación (BPF) y deben asegurarse de que los registros pertinentes estén disponibles para
206 su examen por parte del personal autorizado de la ANMAT durante las inspecciones.

207

208 D. Las tramitaciones se gestionarán a través del SISTEMA DE GESTIÓN ELECTRÓNICA CON
209 FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE
210 ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM), para productos de origen biológico. La documentación
211 se presentará en el formato de Documento Técnico Común (CTD, por su sigla en inglés) conforme
212 a la guía de ICH M4 (*Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for*
213 *Human Use*) del Consejo Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos de
214 Productos Farmacéuticos de Uso Humano (ICH).

215

216 Para todos los casos, se deberá presentar el módulo I completo y, para el resto de los módulos,
217 las nuevas versiones de los ítems CTD que se vean modificados según lo establecido en los
218 anexos II, III, IV, V y VI, según corresponda.

219

220 Para los cambios de calidad, la nota de presentación deberá especificar claramente la categoría
221 seleccionada, identificando la presentación como cambio de calidad mayor, moderado o menor.

222

223 Para los cambios de seguridad, eficacia o información de rotulado, la nota de presentación deberá
224 especificar que el cambio se notifica bajo la categoría seleccionada, identificando el cambio como:
225 - cambio de seguridad y eficacia; - cambio en la información de rotulado del producto; -
226 restricciones urgentes de seguridad; - cambio administrativo en la información de rotulado del
227 producto (en los casos que se requiera aprobación previa a la implementación).

228

229 Cada presentación deberá incluir una lista de todos los cambios contenidos en la presentación,
230 describiendo cada cambio con el nivel de detalle suficiente para permitir que esta Administración
231 determine rápidamente si se ha utilizado la categoría de notificación adecuada.

232

233 E. Los titulares de la autorización de comercialización podrán solicitar a esta Administración la
234 aplicación de reliance mediante la presentación de la documentación establecida en el ANEXO VI
235 que forma parte de la presente disposición.

236

237 F. Los cambios posteriores al registro a los que hace alusión la presente disposición se autorizarán
238 mediante Disposición ANMAT o por un informe de no objeción emitido por la Dirección de
239 Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos, según corresponda y de acuerdo con lo
240 indicado para cada caso en los Anexos II, III, IV, V y VI.

241

242 Si el cambio no afecta un dato identificatorio característico asentado en el Certificado del producto,
243 la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos emitirá un informe de no
244 objeción que será notificado a la empresa para luego finalizar el expediente

245

246 Si el cambio afecta un dato identificatorio característico asentado en el Certificado del producto,
247 se emitirá una disposición de aprobación de modificación del dato característico.

248

249 Si la evaluación del trámite resultara desfavorable, la Dirección de Evaluación y Control de
250 Biológicos y Radiofármacos emitirá un informe fundado y remitirá las actuaciones a la Dirección
251 de Asuntos Jurídicos para que emita el dictamen correspondiente. Recibidas las actuaciones por
252 la Coordinación de Verificación de Actos Dispositivos, pondrá a consideración el proyecto de acto
253 administrativo a la Administración Nacional para su suscripción.

254

255 G. Todos aquellos cambios editoriales (tipográficos, ortográficos, de redacción y de formato) que
256 impacten una o más secciones del CTD o del documento que en un futuro lo reemplace, podrán
257 ser presentados en conjunto con alguno de los tipos de modificaciones descritas en la presente
258 disposición, sin necesidad de presentarlos individualmente. Cuando existan cambios de distinta
259 índole, se tomará como plazo de evaluación aquel que resulte mayor de acuerdo al tipo de cambio.

260

261 H. Consideraciones especiales de vacunas:

262 - Dado que los adyuvantes y los sistemas de administración formulados, como las
263 nanopartículas lipídicas, se consideran componentes de las vacunas, cada nueva vacuna
264 formulada con adyuvantes o con un sistema de administración se considera una nueva
265 entidad que requerirá una caracterización fisicoquímica adecuada y, de corresponder, una
266 evaluación no clínica y clínica. Existe una diversidad sustancial entre los adyuvantes de
267 las vacunas, los antígenos, los sistemas de administración y las enfermedades para las
268 que están diseñadas para prevenir. Por lo tanto, la información de respaldo necesaria
269 para los cambios relacionados con adyuvantes y sistemas de administración formulados
270 dependerá de las características específicas del producto, las indicaciones clínicas y el
271 impacto del cambio. Deben seguirse las recomendaciones de las directrices
272 internacionales sobre la evaluación no clínica de adyuvantes de vacunas y vacunas
273 adyuvadas.

274 - Para garantizar que las vacunas contra la influenza y la COVID-19 sean eficaces frente a
275 los virus circulantes, se revisan continuamente los datos virológicos y epidemiológicos
276 mundiales y, si es necesario, se recomienda una nueva composición de cepas de la
277 vacuna de acuerdo con la evidencia disponible. En el caso de las vacunas contra la
278 influenza, los datos se evalúan y se formulan recomendaciones sobre la composición de
279 la vacuna. La autoridad regulatoria nacional recomienda el uso de determinadas cepas
280 virales de la vacuna o de las secuencias genómicas correspondientes.

281 Para la influenza estacional y las vacunas contra la COVID-19, los cambios en la

282 composición de las cepas de la vacuna se consideran cambios de calidad que incluyen
283 modificaciones en el rotulado del producto. Los titulares de la autorización de
284 comercialización de vacunas aprobadas deberán presentar la información relacionada a
285 los ítems de CTD que se ven modificados por el cambio en la composición de las cepas y
286 los nuevos proyectos de rótulos y prospectos.

287 Los cambios en los procesos de fabricación, la posología y la información de etiquetado
288 de las vacunas estacionales contra la influenza y la COVID-19 que no estén relacionados
289 con la actualización de la composición de la vacuna deben seguir el proceso normal de
290 categorización, tal como se describe en los anexos del presente documento, y no deben
291 incluirse en los trámites por cambio de cepa para evitar retrasos en el proceso de
292 aprobación. Debido a las limitaciones de tiempo, los cambios que no estén relacionados
293 con la composición de las cepas de la vacuna deben planificarse de modo que su
294 aprobación permita que las vacunas fabricadas con dichos cambios se distribuyan antes
295 del inicio de la temporada de influenza o de la aparición de nuevas variantes del
296 coronavirus.

297 Los estudios clínicos puente relacionados con las vacunas son ensayos en los que un
298 parámetro de interés (como el proceso de fabricación, la formulación o el esquema de
299 dosificación) se compara directamente con una versión modificada de dicho parámetro,
300 con respecto al efecto del cambio sobre el desempeño clínico del producto. La
301 comparación de las respuestas inmunitarias y de los resultados de seguridad (por ejemplo,
302 las tasas de eventos adversos supuestamente atribuibles a la vacunación e inmunización
303 (ESAVI), comunes y graves, suelen ser el objetivo principal. Si las respuestas inmunitarias
304 y los perfiles de seguridad son similares, se puede inferir la seguridad y la eficacia de la
305 vacuna. A continuación, se presentan ejemplos de cambios en la fabricación que pueden
306 requerir estudios clínicos puente:

307 .- uso de un antígeno nuevo o rederivado (es decir, semilla viral rederivada o banco celular
308 bacteriano) o de una línea celular huésped (es decir, banco celular maestro (BCM)
309 rederivado);

310 .- nuevos agentes utilizados para la inactivación o la fragmentación del antígeno;

311 .- una nueva forma farmacéutica;

312 .- una nueva formulación (por ejemplo, cantidad de ingredientes, adyuvantes, conservantes o
313 componentes residuales reactogénicos del proceso de fabricación).

314 I. Consideraciones especiales para biosimilares

315 Tras su aprobación, un biosimilar se considera independiente del producto de referencia y cuenta
316 con su propio ciclo de vida. En consecuencia, el fabricante no está obligado a restablecer la

317 similitud con el producto de referencia cuando se realizan ejercicios de comparabilidad.

318 Todo cambio mayor en el uso clínico de un biosimilar que se sustente en la similitud previamente
319 demostrada en el marco de su aprobación original podrá ser evaluado por la ANMAT caso por
320 caso. A modo de ejemplo, una nueva indicación concedida al producto de referencia con
321 posterioridad a la aprobación de un biosimilar no deberá otorgarse automáticamente a este último.
322 No obstante, cuando se incorpore nueva información de seguridad del producto de referencia
323 después de la aprobación original del biosimilar, las modificaciones correspondientes en la
324 información de rotulado del biosimilar deberán armonizarse con los cambios efectuados en el
325 producto de referencia, salvo que pueda demostrarse que dicha información no resulta relevante
326 para el biosimilar.

327 J. Situaciones de emergencia sanitaria.

328 Cuando exista una declaración oficial de emergencia sanitaria nacional o internacional, la
329 presentación de la documentación podrá efectuarse de manera secuencial o escalonada,
330 conforme la disponibilidad de la información, sin perjuicio de la obligación del titular de completar
331 el expediente previo a la emisión de la decisión final.

332 Será admisible la presentación de documentación técnica en idioma inglés, cuando se trate de
333 informes o dossiers presentados igual ante las Autoridades Regulatorias de Referencia (ARR),
334 según se indica en el Anexo VI. La evaluación nacional se basará en los informes de evaluación,
335 dictámenes o autorizaciones emitidos por la ARR, complementados con los requisitos locales
336 indispensables.

337 Las decisiones emitidas por esta vía tendrán carácter condicional o temporal, sujetas a revisión
338 conforme la evolución de la evidencia científica o el cese de la situación de emergencia.

339 GLOSARIO

340 **Atributo de calidad:** Propiedad o característica física, química, biológica o microbiológica.

341 **Atributo crítico de calidad (CQA):** Propiedad o característica física, química, biológica o
342 microbiológica que se selecciona por su capacidad para indicar la calidad consistente del producto
343 dentro de un límite, rango o distribución apropiados para asegurar la calidad deseada del producto.

344 **Autoridad Reguladora de Referencia (ARR):** Autoridad Regulatoria Nacional, Regional o
345 Internacional cuyas decisiones regulatorias o productos de su trabajo, son o pueden ser adoptadas
346 por la ANMAT para tomar las propias decisiones regulatorias, basándose en el principio de
347 reliance.

348 **Banco de células:** conjunto de viales de células de composición uniforme (aunque no
349 necesariamente clonales), derivadas de un único tejido o célula, y utilizadas para la producción de
350 una vacuna, ya sea de forma directa o a través de un sistema de bancos celulares.

- 351 **Banco de células maestro (BCM):** Alícuota de un solo grupo de células que generalmente se ha
352 preparado a partir del clon celular seleccionado bajo condiciones definidas, dispensada en
353 múltiples contenedores y almacenada bajo condiciones definidas.
- 354 **Banco de células de trabajo (BCT):** Se prepara a partir de alícuotas de una suspensión
355 homogénea de células obtenidas mediante el cultivo del banco celular maestro, bajo condiciones
356 de cultivo definidas.
- 357 **Cambio:** Modificación que incluye, pero no se limita a, la composición del producto, proceso de
358 fabricación, controles de calidad, métodos analíticos, equipos, instalaciones o información del
359 rotulado del producto realizados en una autorización de comercialización aprobada.
- 360 **Cambio de calidad:** Cambios que incluyen, pero no se limitan a, modificaciones en el proceso de
361 fabricación, composición del producto, pruebas de control de calidad, equipos o instalaciones.
- 362 **Cambio en seguridad y eficacia:** Cambio que tiene un impacto en el uso clínico del producto en
363 relación con la seguridad, eficacia, dosificación y administración, y que requiere datos provenientes
364 de estudios clínicos o de estudios de vigilancia post-comercialización, y, en determinados casos,
365 estudios no clínicos relevantes, para sustentar dicho cambio.
- 366 **Control en proceso:** Controles realizados durante la fabricación para monitorear o ajustar el
367 proceso con el fin de asegurar que los productos intermedios o el producto terminado cumplan con
368 sus especificaciones.
- 369 **Criterios de aceptación:** Criterios expresados mediante límites numéricos, rangos y otras
370 medidas adecuadas, que deben cumplirse para liberar el IFA, el producto terminado o los
371 materiales en las distintas etapas de su fabricación.
- 372 **CTD (*Common Technical Document*):** Formato estándar para la presentación de documentación,
373 conforme a la guía de ICH M4 del Consejo Internacional para la Armonización de los Requisitos
374 Técnicos de Productos Farmacéuticos de Uso Humano (ICH).
- 375 **Ejercicio de comparabilidad:** A los fines de esta Disposición, el ejercicio de comparabilidad se
376 define como el conjunto de actividades —incluyendo el diseño del estudio, la realización de los
377 estudios y la evaluación de los datos— destinadas a investigar si un producto previo al cambio y
378 uno posterior al cambio son altamente similares. Además de los análisis rutinarios realizados
379 durante la producción y el control del ingrediente farmacéutico activo o del producto terminado,
380 estas evaluaciones suelen incluir la comparación de las etapas y parámetros del proceso de
381 fabricación afectados por el cambio, estudios de caracterización y la evaluación de la estabilidad
382 del producto tras el cambio. En algunos casos, datos no clínicos o clínicos pueden contribuir a la
383 conclusión alcanzada.
- 384 **Ensayo de liberación en tiempo real:** Ensayo que permite evaluar y asegurar la calidad del
385 producto en proceso y/o del producto terminado sobre la base de datos del proceso, los cuales
386 generalmente incluyen una combinación validada de atributos medidos de material y controles del
387 proceso.

388 **Espacio de diseño:** Combinación e interacción multidimensional de variables de entrada (por
389 ejemplo, atributos de materiales) y parámetros de proceso que han demostrado proporcionar
390 garantía de calidad.

391 **Estrategia de control:** Conjunto planificado de controles derivados del conocimiento actual del
392 producto y del proceso que asegura el desempeño del proceso y la calidad del producto. Los
393 controles pueden incluir parámetros y atributos relacionados con las sustancias y productos
394 farmacéuticos, materiales y componentes, condiciones de operación de instalaciones y equipos,
395 controles en proceso, especificaciones del producto final, y los métodos y la frecuencia asociados
396 de monitoreo y control.

397 **Estudio puente:** Estudio en el que un parámetro de interés (como un proceso de fabricación o
398 una formulación) se compara directamente con una versión modificada de ese parámetro para
399 evaluar el efecto del cambio sobre el desempeño clínico del producto. Si las propiedades
400 fisicoquímicas, actividad biológica, pureza y/o nivel de impurezas del producto previo y posterior
401 al cambio son comparables, se puede inferir la seguridad y eficacia del producto. Sin embargo, es
402 posible que se requieran estudios puente no clínicos y/o clínicos cuando los datos analíticos por
403 sí solos no establecen la comparabilidad o son insuficientes para hacerlo. La comparación de las
404 respuestas de eficacia y los resultados de seguridad (por ejemplo, perfil PK/PD, o tasas de eventos
405 adversos comunes y eventos adversos graves) es a menudo el objetivo principal. Por razones
406 éticas, es deseable aplicar los principios de las 3R (Reemplazo, Reducción, Refinamiento) al uso
407 de animales cuando sea científicamente apropiado.

408 **Especificaciones:** Lista de ensayos, referencias o procedimientos analíticos y criterios de
409 aceptación apropiados, que consisten en límites numéricos, rangos u otros criterios para los
410 ensayos descritos. Las especificaciones constituyen estándares críticos de calidad que son
411 propuestos y justificados por el fabricante y aprobados por la Autoridad Regulatoria.

412 **Excipiente:** Componente del producto terminado, distinto del ingrediente farmacéutico activo y del
413 material de embalaje, generalmente añadido durante la formulación.

414 **ICH** (por sus siglas en inglés): Consejo Internacional para la Armonización de Requisitos Técnicos
415 para Productos Farmacéuticos de Uso Humano

416 **Igualdad del producto (*sameness*):** A los efectos de la aplicación de los mecanismos de reliance,
417 se entenderá por la igualdad de producto que el medicamento sometido a evaluación por la
418 ANMAT sea esencialmente el mismo que aquel previamente evaluado y autorizado por la
419 Autoridad Regulatoria de Referencia (ARR). La verificación de la igualdad del producto deberá
420 considerar todos los aspectos relevantes, incluidos, como mínimo, la misma composición
421 cualitativa y cuantitativa, la misma concentración o potencia, la misma forma farmacéutica, la
422 misma vía de administración y uso previsto, el mismo proceso de fabricación, los mismos
423 elaboradores y proveedores de IFA, así como la misma calidad de los excipientes. Asimismo,
424 deberán ser equivalentes las indicaciones, las condiciones de uso y los datos que sustentan la
425 calidad, seguridad y eficacia del producto. Toda diferencia respecto del producto aprobado por la

426 Autoridad Reguladora de Referencia deberá encontrarse debidamente justificada y evaluada por
427 el titular del registro y por la ANMAT, a fin de determinar si dicha diferencia impacta en la calidad,
428 seguridad o eficacia del producto y si resulta compatible con la aplicación del mecanismo de
429 reliance.

430 **Lote semilla (Seed lot):** Preparación de células vivas (procariotas o eucariotas) o de virus que
431 constituye el material de partida para el IFA. Un lote semilla es de composición uniforme (aunque
432 no necesariamente clonal), se deriva de un único proceso de cultivo y se fracciona en alícuotas
433 almacenadas en envases adecuados, a partir de las cuales se derivará toda la fabricación futura
434 del producto biológico, ya sea de manera directa o a través de un sistema de lotes semilla. En la
435 presente disposición se utilizan los siguientes términos derivados:

- 436 - **Lote semilla maestro (LSM):** Lote o banco de células o virus a partir del cual se derivarán
437 todos los lotes semilla futuros. El LSM representa una colección bien caracterizada de
438 células o virus de composición uniforme. En otros documentos también se lo denomina
439 “lote semilla viral maestro”, “banco semilla maestro” o “antígeno semilla maestro”.
- 440 - **Lote semilla de trabajo (LST):** Lote semilla celular o viral derivado por propagación a
441 partir del LSM, bajo condiciones definidas, y utilizado para iniciar la producción de
442 productos biológicos lote a lote. En otros documentos también se lo denomina “lote semilla
443 viral de trabajo”, “banco semilla de trabajo” o “antígeno semilla de trabajo”.

444 **Material de origen/ material de partida:** Cualquier material utilizado al inicio del proceso de
445 fabricación, según lo descrito en la autorización de comercialización. En general, el término se
446 refiere a una sustancia con propiedades químicas y estructura definidas que aporta uno o más
447 elementos estructurales importantes y/o significativos al ingrediente farmacéutico activo (por
448 ejemplo, en el caso de vacunas: péptidos sintéticos y materiales de partida para adyuvantes). El
449 material de partida de un ingrediente farmacéutico activo obtenido a partir de una fuente biológica
450 se considera constituido por: células; microorganismos; plantas, partes de plantas, hongos
451 macroscópicos o algas; tejidos, órganos o fluidos corporales de origen animal, a partir de los cuales
452 se deriva el ingrediente farmacéutico activo, ya sea directamente (por ejemplo, derivados de
453 plasma, líquido ascítico o pulmón bovino) o indirectamente (por ejemplo, sustratos celulares,
454 células huésped/ vector para producción, huevos o cepas virales).

455 **Materias primas:** Término general utilizado para designar los componentes de los medios de
456 cultivo, reactivos o solventes destinados a ser utilizados en la producción del material de partida,
457 IFA, intermedios o producto terminado.

458 **Reliance:** Acto a través del cual se toma en cuenta y considera el uso de productos/salidas
459 regulatorias emitidos por otras ARR para la propia toma de decisiones manteniendo la
460 independencia y la responsabilidad sobre las decisiones tomadas.

461 **Restricciones urgentes de seguridad:** Cambios provisionales en la información del producto
462 debido a una señal de farmacovigilancia, seguridad preclínica o calidad que genera una

463 preocupación seria y que el titular de la autorización de comercialización considera que podría
464 representar un riesgo para la salud humana o animal o para el medio ambiente, y que, por lo tanto,
465 debe comunicarse de inmediato a los prescriptores y usuarios. Esta nueva información tiene
466 repercusión en el uso seguro del producto medicinal, particularmente en relación con uno o más
467 de los siguientes aspectos: indicaciones terapéuticas, posología, contraindicaciones, advertencias,
468 especies objetivo y períodos de retiro.

469 **Sistemas de administración formulados:** Para lograr su efecto terapéutico, los ácidos nucleicos,
470 como las moléculas de ARN, deben ser entregados a las células e internalizados por ellas. Las
471 nanopartículas lipídicas están aprobadas para vacunas de ARNm, aunque existen diversos
472 sistemas de liberación formulados en desarrollo. Otros sistemas pueden incluir lípidos, materiales
473 similares a lípidos, polímeros y derivados proteicos.

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

475 - Envase primario es un componente de embalaje que está en contacto directo o puede entrar en
476 contacto directo con el producto terminado o componentes que contribuyen a la integridad del
477 cierre del contenedor del material de embalaje primario para un producto estéril.

478 - Envase secundario es un componente de embalaje que no está y no estará en contacto directo
479 con el producto terminado.

480 - Envase secundario funcional es un material de embalaje que no está en contacto directo con el
481 producto terminado y que proporciona protección adicional o sirve para entregar el producto.

482 **Validación:** Demostración, respaldada por evidencia documentada, de que cualquier
483 procedimiento, proceso, equipo, material, actividad o sistema produce de manera consistente un
484 resultado que cumple con criterios de aceptación predeterminados.

485 **Vida útil:** Período de tiempo durante el cual un ingrediente farmacéutico activo o un producto
486 terminado, cuando se almacena bajo las condiciones establecidas en el rótulo del envase, se
487 espera que cumpla con la especificación, según lo determinado por estudios de estabilidad
488 realizados sobre un número de lotes del producto. La fecha de vencimiento se asigna a cada lote
489 añadiendo el período de vida útil a la fecha de fabricación.

490

491

492

493

494

495

496

497

ANEXO II

498 **PROCEDIMIENTO PARA PRESENTAR SOLICITUDES DE AUTORIZACIÓN DE CAMBIOS EN**
499 **ASPECTOS DE SEGURIDAD, EFICACIA Y/O INFORMACIÓN DE ROTULADO DE**
500 **PRODUCTOS DE ORIGEN BIOLÓGICO.**

501

502 Dado que la cantidad de datos de seguridad y eficacia necesarios para respaldar un cambio puede
503 variar según el impacto del cambio, las consideraciones de riesgo-beneficio y las características
504 específicas del producto, no existe un enfoque único aplicable a todos los casos.

505 Después de evaluar el efecto de un cambio relacionado con el uso clínico de un producto o con la
506 información de rotulado de un producto, los titulares de la autorización de comercialización deberán
507 clasificar el cambio en una de las siguientes categorías de reporte:

508

- 509 1.- Cambio de seguridad y eficacia
- 510 2.- Cambio en la información de rotulado del producto
- 511 3.- Restricciones urgentes de seguridad
- 512 4.- Cambio administrativo en la información de rotulado del producto

513

514 **1. Cambio en la seguridad y eficacia**

515 Los cambios en la seguridad y eficacia son aquellos que impactan en el uso clínico del producto
516 en relación con la seguridad, eficacia, dosificación y administración, y que requieren datos
517 provenientes de estudios clínicos o de estudios de vigilancia post-comercialización, y, en
518 determinados casos, estudios no clínicos relevantes, para sustentar dicho cambio.

519 En general, los cambios en la seguridad y eficacia afectan la información de rotulado del producto
520 y tienen el potencial de aumentar o disminuir los niveles de exposición al producto, ya sea
521 ampliando la población expuesta o cambiando la dosificación o la pauta de dosificación.

522 Plazos de evaluación:

523 1.a. Características farmacológicas/Propiedades, Estudios clínicos y Sobredosificación serán
524 presentados como Modificaciones Moderadas y deberán contar con una disposición autorizante
525 para poder ser implementados. Esta Administración Nacional se expedirá en un plazo no mayor a
526 90 días hábiles desde la fecha de inicio del expediente, emitiendo una disposición en la que se
527 indicará/n la/s variación/es que haya/n sido aceptada/s y, de corresponder, se ordenará la
528 atestación del certificado del producto o la emisión de una nueva versión del certificado con el o
529 los nuevo/s dato/s allí reflejado/s.

530

531 1.b. Indicaciones y Posología/Modo de administración serán presentados como Modificaciones
532 Mayores y deberán contar con una disposición autorizante para poder ser implementados. Esta
533 Administración Nacional se expedirá en un plazo no mayor a 180 días hábiles desde la fecha de
534 inicio del expediente, emitiendo una disposición en la que se indicará/n la/s variación/es que haya/n
535 sido aceptada/s y, de corresponder, se ordenará la atestación del certificado del producto o la
536 emisión de una nueva versión del certificado con el o los nuevo/s dato/s allí reflejado/s.

537

538 **2. Cambio en la información de rotulado del producto**

539 Los cambios en la información de rotulado del producto son modificaciones que tienen el potencial
540 de mejorar la gestión del riesgo para la población para la cual el uso del producto está actualmente
541 aprobado mediante:

542 - La identificación o caracterización de cualquier evento adverso que resulte en la adición o
543 fortalecimiento de medidas de gestión de riesgos para un evento adverso considerado consistente
544 con una asociación causal con el producto en cuestión.

545 - La identificación de subgrupos para los cuales el perfil de beneficio-riesgo del producto tiene el
546 potencial de ser menos favorable.

547 - La adición o fortalecimiento de medidas de gestión de riesgos, incluyendo instrucciones sobre la
548 dosificación u otras condiciones de uso.

549 Los cambios en la información de rotulado del producto requieren la aprobación por parte de la
550 ANMAT antes de efectivizar el cambio en el producto. Para un cambio bajo esta categoría, el titular
551 de la autorización de comercialización debe presentar la siguiente información según aplique:

552 - Una descripción detallada y la justificación del cambio propuesto.

553 - Informes de farmacovigilancia y análisis estadístico de los resultados.

554 - Información de rotulado del producto propuesta: Último documento aprobado, proyecto a
555 autorizar y documento con control de cambios.

556

557 Plazos de evaluación:

558 Estas modificaciones serán gestionadas como Modificaciones Moderadas y la Administración
559 Nacional se expedirá en un plazo no mayor a 90 días hábiles desde la fecha de inicio del
560 expediente, emitiendo una disposición en la que se indicará/n la/s variación/es que haya/n sido
561 aceptada/s y, de corresponder, se ordenará la atestación del certificado del producto o la emisión
562 de una nueva versión del certificado con el o los nuevo/s dato/s allí reflejado/s.

563

564 **3. Restricciones urgentes de seguridad**

565 Cuando ante un riesgo para la salud humana o animal o para el medio ambiente el titular tome
566 restricciones urgentes de seguridad por propia iniciativa, informará inmediatamente de ello a la
567 ANMAT.

568 Los cambios urgentes son modificaciones en el rotulado que necesitan implementarse de manera
569 expedita para mitigar un posible riesgo para la población en la que el producto está actualmente
570 aprobado para su uso.

571

572 Plazos de evaluación:

573 Aquellas contraindicaciones, advertencias, precauciones y reacciones adversas que cumplan los
574 criterios correspondientes y sean clasificadas como Restricciones Urgentes de Seguridad podrán
575 ser notificadas e implementadas inmediatamente. El titular deberá notificar de inmediato a la
576 ANMAT las restricciones urgentes de seguridad que se han de introducir.

577 Ante un riesgo para la salud pública, la ANMAT podrá imponer restricciones urgentes de seguridad.
578 La solicitud de modificación correspondiente que incorpora las restricciones urgentes de seguridad
579 (solicitadas por el titular o impuestas por la ANMAT) deberá ser presentada por el titular en un
580 plazo máximo de quince días y la Administración Nacional se expedirá en un plazo no mayor a
581 treinta días hábiles desde la fecha de inicio del expediente. Las Restricciones Urgentes de
582 Seguridad aceptadas se incorporarán a la información del producto a través de la correspondiente
583 disposición, en la que se indicarán la/s variaciones que hayan sido aceptada/s y, de corresponder,
584 se ordenará la atestación del certificado del producto o la emisión de una nueva versión del
585 certificado del producto con el nuevo dato allí reflejado.

586

587 **4. Cambios administrativos en la información de rotulado del producto**

588 Los cambios administrativos en la información de rotulado del producto son modificaciones que no
589 se espera que afecten el uso seguro y eficaz del producto.

590 Ejemplos de cambios en la información de rotulado del producto que no requieren aprobación por
591 parte de la ANMAT antes de su implementación son cambios administrativos (por ejemplo,
592 cambios menores en el formato sin ningún efecto negativo en la legibilidad).

593

594 Plazos de evaluación:

595 Los cambios administrativos en la información de rotulado del producto que no afectan el uso
596 seguro y eficaz del producto (por ejemplo, cambios menores en el formato sin ningún efecto
597 negativo en la legibilidad) serán reportados a la ANMAT como parte de un expediente posterior
598 cuando se incluya información de rotulado actualizada.

599

600

601

602

603

604

605

606

607

608

609

610

611

612

ANEXO III

613

PROCEDIMIENTO PARA PRESENTAR SOLICITUDES DE AUTORIZACIÓN DE CAMBIOS EN

614

ASPECTOS DE CALIDAD DE PRODUCTOS DE ORIGEN BIOLÓGICO

615

616 En función del efecto potencial del cambio sobre los atributos de calidad, y de los posibles impactos
617 de dicho cambio sobre la seguridad o la eficacia del producto, los cambios deben categorizarse
618 como:

619

- Cambio de calidad mayor

620

- Cambio de calidad moderado

621

- Cambio de calidad menor

622

- Cambio de calidad sin impacto

623

Los cambios de calidad mayores y moderados deben ser revisados y aprobados por la ANMAT
624 antes de su implementación.

625

626

Los cambios de calidad clasificados como “cambio de calidad menor” o “cambio de calidad sin
627 impacto” podrán ser implementados por el titular de la autorización de comercialización sin requerir
628 la aprobación previa de ANMAT. Por su parte, los cambios de calidad clasificados como “cambio
629 de calidad menor” deberán ser notificados a la ANMAT una vez implementados, dentro del plazo
indicado en el correspondiente apartado.

630

631

Para cada producto aprobado, el titular de la autorización de comercialización debe mantener una
632 lista cronológica exhaustiva de todos los cambios de calidad, incluidos los cambios menores de
633 calidad y los cambios de calidad sin impacto. Además, esta lista debe incluir una descripción de
634 los cambios de calidad, incluyendo los sitios o áreas de fabricación involucradas, la fecha en que
635 se realizó cada cambio y las referencias a las validaciones y procedimientos operativos estándar
636 relevantes. Todos los datos que respaldan los cambios menores de calidad, deben estar
disponibles a solicitud de la ANMAT o durante las inspecciones regulatorias.

637

638

Si un cambio de calidad puede tener un impacto potencial sobre la calidad, seguridad o eficacia
639 del producto, pero no se encuentra dentro de los Anexos de la presente Disposición, deberá
consultarse a ANMAT para determinar la clasificación correcta.

640

641

Cambio de calidad mayor

642

643

Los cambios de calidad mayores son modificaciones en las características del producto, el proceso
644 de fabricación, los controles de calidad, las instalaciones o los equipos que tienen un potencial
645 significativo de impacto en la calidad, seguridad o eficacia del producto tal como se detalla en el
646 Anexo V. Todas las modificaciones mayores deberán ser presentadas, evaluadas y aprobadas por
647 la autoridad sanitaria antes de ser implementadas. Esta Administración Nacional se expedirá en
un plazo no mayor a 180 (ciento ochenta) días hábiles desde la fecha de inicio del expediente.

648

649

Cambio de calidad moderado

650

Los cambios de calidad moderados son modificaciones en las características del producto, el

651 proceso de fabricación, los controles de calidad, las instalaciones o los equipos que tienen un
652 potencial moderado de impacto en la calidad, seguridad o eficacia del producto tal como se detalla
653 en el Anexo V. Todas las modificaciones moderadas deberán ser presentadas, evaluadas y
654 aprobadas por la autoridad sanitaria antes de ser implementadas. Esta Administración Nacional
655 se expedirá en un plazo no mayor a 90 (noventa) días hábiles desde la fecha de inicio del
656 expediente.

657

658 **Cambio de calidad menor**

659 Los cambios de calidad menores son modificaciones en las características del producto, el proceso
660 de fabricación, los controles de calidad, las instalaciones o los equipos que tienen un potencial
661 mínimo de impacto en la calidad, seguridad o eficacia del producto. Los cambios en esta categoría
662 pueden ser implementados por el titular de la autorización de comercialización sin revisión previa
663 por parte de la ANMAT.

664 Los cambios de calidad menores que están relacionados con un cambio mayor o moderado deben
665 ser descritos en la presentación correspondiente al cambio de calidad mayor o moderado.

666 Los cambios de calidad menores deberán ser presentados en un único expediente con una
667 periodicidad anual durante el mes de la fecha de emisión del certificado del registro, con excepción
668 de aquellas modificaciones menores que ya hayan sido tramitadas de manera agrupada con otras
669 de mayor complejidad.

670 La ANMAT se expedirá en un plazo no mayor a 30 días hábiles desde la fecha de inicio del
671 expediente, a través de un informe de no objeción emitido por la Dirección de Evaluación y Control
672 de Biológicos y Radiofármacos, sin perjuicio de la implementación inmediata del cambio.

673 En caso de que alguno de los cambios presentados devenga en por lo menos una modificación de
674 alguno de los datos característicos del producto que figuran en su Certificado, en un plazo no
675 mayor a 90 días hábiles, sin perjuicio de la implementación inmediata del cambio, se emitirá una
676 disposición en la que se indicará/n la/s variación/es que haya/n sido aceptada/s y, de corresponder,
677 se ordenará la atestación del certificado del producto o la emisión de una nueva versión del
678 certificado con el o los nuevo/s dato/s allí reflejado/s.

679 En los casos de modificaciones de calidad menores, la falta de presentación de la documentación
680 requerida al momento de la notificación no implicará necesariamente el rechazo inmediato de la
681 solicitud. No obstante, el titular deberá aportar de forma inmediata cualquier información o
682 documento adicional que la ANMAT requiera. Asimismo, en determinadas circunstancias, la
683 modificación de calidad menor podrá ser rechazada, debiendo el titular revertir de manera
684 inmediata cualquier cambio que ya se hubiera implementado.

685

686 **Cambio de calidad sin impacto**

687 Los cambios de calidad que no tienen impacto en la calidad, seguridad o eficacia del producto
688 pueden ser implementados por el titular de la autorización de comercialización sin revisión previa
689 por parte de la ANMAT. Ejemplos de dichos cambios incluyen, pero no se limitan a:

690 - Cambios no críticos en la aplicación autorizada, como correcciones ortográficas y aclaraciones

- 691 editoriales hechas en documentos (como resúmenes y/o informes de validación, procedimientos
692 analíticos, procedimientos operativos estándar o resúmenes de documentación de producción)
693 que no tienen impacto en la calidad, seguridad y eficacia del producto.
- 694 - Reemplazo de equipos por equipos idénticos.
- 695 - Cambio en las especificaciones de una materia prima, excipiente o componente del sistema de
696 cierre del envase, según la actualización de un estándar/monografía farmacopeica.
- 697 - Transferencia de actividades de control de calidad a una instalación diferente dentro de un sitio
698 que cumpla con las BPF.
- 699 - Transferencia de las actividades de control de calidad para un ensayo farmacopeico a una
700 instalación diferente dentro de la misma empresa (con la excepción de un ensayo de potencia o
701 un bioensayo).
- 702 - Cambio en los controles en proceso realizados en pasos de fabricación no críticos.
- 703 - Adición de un nuevo depósito que cumpla con las BPF para materias primas, bancos de células
704 maestras y de trabajo, e IFAs.
- 705 - Instalación de equipos o locales no relacionada con el proceso para mejorar la instalación, como
706 refrigeradores o congeladores de almacenamiento.
- 707 - Adición de puntos de tiempo en el protocolo de estabilidad post-aprobación.
- 708 - Eliminación de puntos de tiempo del protocolo de estabilidad post-aprobación más allá de la vida
709 útil aprobada.
- 710
- 711
- 712
- 713
- 714
- 715
- 716
- 717
- 718
- 719
- 720
- 721
- 722
- 723
- 724

ANEXO IV

**PROCEDIMIENTO PARA LA PRESENTACIÓN DE EXTENSIONES EN LA AUTORIZACIÓN
DE COMERCIALIZACIÓN DE UN PRODUCTO.**

725
726
727
728
729
730
731
732
733
734
735
736
737
738
739
740
741
742
743
744
745
746
747
748
749
750
751
752
753
754
755
756
757
758
759
760

Las extensiones en la autorización de comercialización deben presentarse de manera independiente aportando la totalidad de la información referida a la extensión a autorizar. _No se deberá incluir en el mismo trámite ninguna modificación o notificación referida a los datos ya aprobados. Las extensiones de la autorización deberán ser presentadas, evaluadas y aprobadas antes de ser implementadas. Esta Administración Nacional se expedirá en un plazo no mayor a 180 (ciento ochenta) días hábiles desde la fecha de inicio del expediente. Se emitirá una disposición, y, de corresponder, se ordenará la atestación del certificado del producto o la emisión de una nueva versión del certificado del producto con los nuevos datos allí reflejados.

1. Cambios introducidos en los IFAs:

- a) sustitución de un IFA biológico por otro de estructura molecular ligeramente diferente, siempre que las características de eficacia y seguridad no difieran significativamente, con excepción de los cambios de la composición de cepas de una vacuna estacional contra la gripe humana,
- b) modificación del vector empleado para producir el antígeno o el material de partida, incluido un nuevo banco de células maestro de una fuente diferente, si las características de eficacia y seguridad no difieren significativamente;

2. Cambios introducidos en la concentración, la forma farmacéutica y la vía de administración:

- a) cambio o adición de una nueva dosis o potencia;
- b) cambio o adición de una nueva forma farmacéutica;
- c) cambio o adición de una nueva vía de administración.

ANEXO V

**CLASIFICACIÓN DE MODIFICACIONES EN ASPECTOS DE CALIDAD DE
PRODUCTOS BIOLÓGICOS**

761
762
763
764
765
766
767
768
769
770
771
772
773
774
775
776
777
778
779
780
781
782
783

Los ejemplos presentados en este anexo tienen como objetivo ayudar en la clasificación de los cambios realizados en la información de calidad en la elaboración y control del IFA y del producto terminado.

La información resumida en las tablas proporciona orientación sobre:

- Las condiciones que deben cumplirse para que un cambio determinado se clasifique como mayor, moderado o menor (si alguna de las condiciones descritas para un cambio determinado no se cumple, el cambio se considera automáticamente en la siguiente categoría de notificación más alta; por ejemplo, si alguna de las condiciones recomendadas para un cambio de calidad moderado no se cumple, el cambio se considera un cambio de calidad mayor).

- Los datos de respaldo para un cambio determinado, ya sea para ser presentados a la ANMAT o mantenidos por el titular de la autorización de comercialización (si alguno de los datos de respaldo descritos para un cambio determinado no se proporciona, es diferente o no se considera aplicable, se debe proporcionar una justificación científica adecuada).

- La categoría de modificación (cambio de calidad mayor, moderado o menor).

Cambios en el Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA)

Fabricación

Descripción de Cambio	Condiciones a cumplir	Datos de respaldo	Categoría de modificación
1. Cambiar una instalación de fabricación de IFA:			
<i>Nota: A los efectos de este cambio, la fabricación se refiere a las operaciones unitarias en el proceso de fabricación del IFA y no pretende referirse a pruebas de control de calidad, almacenamiento o transporte.</i>			
a. Reemplazo o adición de una instalación de fabricación para el IFA a granel o cualquier intermedio	Ninguno	1-4, 6-8	Mayor
	1-4	1-8	Moderado
b. Eliminación de una instalación de fabricación o fabricante de un IFA, intermedio, o a granel	5,6	Ninguno	Menor
Condiciones			

1. La instalación propuesta es una instalación aprobada de IFA para los productos alcanzados por la presente disposición (para la misma empresa / titular de la autorización de comercialización).
2. Cualquier cambio en el proceso de fabricación y/o controles se considera moderado o menor (por ejemplo, duplicación de la línea de producto).
3. La nueva instalación/conjunto de áreas está bajo la misma supervisión de aseguramiento de calidad /control de calidad.
4. El cambio propuesto no implica requisitos de contención adicionales.
5. Debe quedar al menos un sitio/fabricante, según lo autorizado previamente, que realice la misma función que el (los) que se eliminará/n.
6. La eliminación no será debido a deficiencias críticas en la fabricación (por ejemplo, eventos recurrentes fuera de especificación, fallas de monitoreo ambiental, etc.).

Datos de respaldo

1. Evidencia de cumplimiento de BPF de la instalación emitida por autoridad sanitaria de origen y certificación de BPF emitida por ANMAT según normativa vigente.
2. Nombre, dirección y responsabilidades (por ejemplo, fermentación, purificación) de la instalación propuesta.
3. Resumen y resultados de los estudios de validación de procesos.
4. Comparabilidad del IFA antes y después del cambio en relación con las propiedades fisicoquímicas, la actividad biológica, la pureza, las impurezas y los contaminantes, según corresponda. Se pueden requerir estudios puente no clínicos y/o clínicos si los datos de calidad por sí solos son insuficientes para establecer comparabilidad. La extensión y naturaleza de los estudios no clínicos y/o clínicos deben determinarse caso por caso, teniendo en cuenta los hallazgos de comparabilidad de calidad, la naturaleza y el nivel de conocimiento del producto, los datos no clínicos y clínicos relevantes existentes, así como aspectos relacionados con su uso.
5. Justificación para la clasificación de cualquier cambio del proceso de fabricación y/o control como moderado o menor.
6. Descripción de los lotes y resumen de los resultados de las pruebas de control en proceso y liberación de intermediarios de producción como datos cuantitativos, en un formato tabular comparativo, para al menos tres lotes consecutivos a escala comercial del IFA previo y posterior al cambio. Los resultados de ensayos comparativos previos al cambio no necesitan generarse simultáneamente; los resultados de pruebas históricas relevantes son aceptables. El uso de matrices, bracketing, lotes a menor escala, menos de tres lotes y/o el aprovechamiento de datos de lotes representativos científicamente justificados, o lotes no necesariamente fabricados consecutivamente, puede ser aceptable siempre que esté justificado.
7. Resultados de ensayos comparativos previos y posteriores al cambio para los atributos clave indicativos de estabilidad caracterizados por el fabricante para al menos tres lotes de escala comercial de IFAs elaborados con los cambios propuestos y almacenados en condiciones aceleradas y/o de estrés durante un mínimo de 3 meses. También se deben proporcionar resultados de pruebas que cubran un mínimo de 6 meses en condiciones de tiempo

real/temperatura real. Una posibilidad de 3 meses de datos en tiempo real podría ser aceptable si se justifica adecuadamente (por ejemplo, se puede demostrar que el efecto relevante, si está presente, ya se puede observar dentro de 3 meses). Los resultados de ensayos comparativos previo al cambio no necesitan generarse simultáneamente; los resultados históricos relevantes para lotes en el programa de estabilidad son aceptables. Además, el fabricante debe comprometerse a realizar estudios de estabilidad en tiempo real para confirmar la vida útil completa/tiempo de retención del IFA en sus condiciones normales de almacenamiento e informar a la ANMAT cualquier falla en estos estudios de estabilidad a largo plazo en curso. El uso de matrices, bracketing, lotes a menor escala, menos de tres lotes y/o el aprovechamiento de datos de lotes representativos científicamente justificados, o lotes no necesariamente fabricados consecutivamente para los ensayos de estabilidad pueden ser aceptables siempre que esté justificado.

8. Protocolo de estabilidad actualizado posterior a la aprobación.

784

Descripción de Cambio	Condiciones a cumplir	Datos de respaldo	Categoría de informes
2. Cambio de bancos celulares:			
<i>Nota: Los nuevos sustratos celulares que no están relacionados con el banco celular maestro autorizado (BCM) o el material anterior a BCM pueden requerir una nueva solicitud de autorización de comercialización o extensión.</i>			
a. Generación de un nuevo banco celular maestro (BCM)	1	1, 2, 5, 7-9	Moderado
b. Adaptación de un BCM a un nuevo medio de cultivo	Ninguno	1, 2, 5, 7-9, 12	Moderado
c. Generación de un nuevo banco celular de trabajo (BCT)	Ninguno	1,2	Moderado
	2-4	1,2	Menor
3. Cambio en los lotes de semilla			
<i>Nota: Nuevas semillas virales o bacterianas que no están relacionadas con el lote de semillas maestro (LSM) o material pre- LSM podrían requerir una nueva solicitud de autorización de comercialización.</i>			
a. Generación de un nuevo LSM	1	1, 5-9, 11	Mayor
b. Generación de un nuevo lote de semillas de trabajo (LST)	2, 3	5-9, 11	Moderado
	2-4	5-6	Menor
c. Generación de un nuevo LST mediante la extensión de pasaje de un LST existente, más allá del nivel previamente aprobado	Ninguno	5-7, 11	Moderado

4. Cambio en el sitio de prueba / almacenamiento del banco celular/ lote de semilla	5, 7	10	Menor
5. Cambio en el protocolo de calificación del banco celular/lote de semilla	Ninguno	3, 4	Moderado
	6	4	Menor
Condiciones			
<p>1. El nuevo BCM se genera a partir de un BCM o un BCT previamente aprobado, o el nuevo LSM se genera a partir de un LSM o un LST previamente aprobado.</p> <p>2. El nuevo banco celular/lote semilla se genera a partir de un BCM/LSM previamente aprobado.</p> <p>3. El nuevo banco celular/lote semilla se encuentra dentro del nivel de pasaje previamente aprobado.</p> <p>4. El nuevo banco celular/lote semilla se libera de acuerdo con un protocolo/proceso previamente aprobado o según lo descrito en la autorización original.</p> <p>5. No se han realizado cambios en los ensayos ni en los criterios de aceptación utilizados para la liberación del banco celular/lote semilla.</p> <p>6. El protocolo se considera más estricto (es decir, se incorporan nuevos ensayos o se restringen los criterios de aceptación).</p> <p>7. No se han realizado cambios en las condiciones de almacenamiento del banco celular/lote semilla, y las condiciones de transporte del banco celular/lote semilla han sido validadas.</p>			
Datos de respaldo			
<p>1. Calificación del banco celular o del lote semilla.</p> <p>2. Información sobre la caracterización y los ensayos del BCM/BCT, así como de las células correspondientes al pasaje de fin de producción o al pasaje posterior a la producción.</p> <p>3. Justificación del cambio introducido en el protocolo de calificación del banco celular/lote semilla.</p> <p>4. Protocolo actualizado de calificación del banco celular/lote semilla.</p> <p>5. Comparabilidad del antígeno previo y posterior al cambio con respecto a las propiedades fisicoquímicas, la actividad biológica, la pureza, las impurezas y los contaminantes, según corresponda. Podrán requerirse ocasionalmente estudios puente no clínicos y/o clínicos cuando los datos de calidad resulten insuficientes para establecer la comparabilidad. El alcance y la naturaleza de los estudios no clínicos y/o clínicos deberán determinarse caso por caso, teniendo en cuenta los resultados de la comparabilidad de calidad, la naturaleza y el nivel de conocimiento del producto, los datos clínicos y no clínicos relevantes existentes, y aspectos de su uso.</p> <p>6. Resultados de los ensayos de control de calidad del nuevo lote semilla, presentados como datos cuantitativos en formato tabular.</p> <p>7. Descripción de los lotes y resumen de los resultados de los ensayos en proceso y de liberación de intermediarios de producción, presentados como datos cuantitativos, en un formato tabular comparativo, para al menos tres lotes consecutivos a escala comercial del</p>			

antígeno derivado del nuevo banco celular/lote semilla. Podrán aceptarse, cuando estén debidamente justificados, enfoques de matrixing, bracketing, el uso de lotes a menor escala y/o el uso de menos de tres (3) lotes.

8. Resultados comparativos de los ensayos previos y posteriores al cambio para los atributos clave indicadores de estabilidad, caracterizados por el fabricante, correspondientes al menos a tres lotes de antígeno a escala comercial producidos con los cambios propuestos, bajo condiciones de ensayo en tiempo real/temperatura real. Los resultados previos al cambio no necesitan generarse de manera recurrente; se aceptan resultados históricos pertinentes de lotes incluidos en el programa de estabilidad. Los datos deberán cubrir un período mínimo de tres (3) meses de ensayo, salvo justificación en contrario. Adicionalmente, el fabricante deberá comprometerse a realizar estudios de estabilidad en tiempo real para respaldar la vida útil/el tiempo de retención completo del antígeno bajo sus condiciones normales de almacenamiento, y a notificar a ANMAT cualquier incumplimiento observado en estos estudios de estabilidad a largo plazo en curso. Podrán aceptarse, cuando estén debidamente justificados enfoques matrices, bracketing, el uso de lotes a menor escala, el uso de menos de tres (3) lotes y/o el empleo de estudios de degradación forzada o de estabilidad a temperatura acelerada.

9. Protocolo de estabilidad actualizado post-aprobación.

10. Evidencia de que la nueva empresa / instalación cumple con BPF.

11. Datos no clínicos y clínicos de respaldo, de corresponder.

785

Descripción de Cambio	Condiciones a cumplir	Datos de respaldo	Categoría de informes
6. Cambio al proceso de fermentación o cultivo celular:			
a. Un cambio crítico (un cambio con un alto potencial para tener un impacto en la calidad del IFA o producto terminado, por ejemplo, la incorporación de la tecnología de biorreactor desechable)	Ninguno	1-7, 9,11	Mayor
b. Un cambio con un potencial moderado para tener un impacto en la calidad del IFA o del producto terminado (por ejemplo, extensión de la edad celular <i>in vitro</i> más allá de los parámetros validados)	1,3	1-6,8,10	Moderado
c. Un cambio no crítico con un potencial mínimo para tener un impacto en la calidad del IFA o producto terminado, como: <ul style="list-style-type: none"> - un cambio en los procedimientos de recolección y / o agrupación que no afecta el método de fabricación, recuperación, condiciones intermedias 	1-5, 7-10	1, 2, 4, 8	Menor

de almacenamiento, sensibilidad de detección de agentes adventicios o escala de producción;			
- duplicación de un tren de fermentación; o - adición de biorreactores similares / comparables			
7. Cambio al proceso de purificación, involucrando lo siguiente:			
a. Un cambio crítico (un cambio con un alto potencial para tener un impacto en la calidad del IFA o del producto terminado, por ejemplo, un cambio que podría tener un impacto potencial en la capacidad de eliminación viral del proceso o el perfil de impurezas del IFA)	Ninguno	1, 2, 5-7, 9, 11, 12	Mayor
b. Un cambio con un potencial moderado para tener un impacto en la calidad del IFA o del producto terminado (por ejemplo, un cambio en el método de separación químico, como HPLC de intercambio iónico a HPLC de fase reversa)	1,3	1, 2, 5-7, 10-12	Moderado
c. Un cambio no crítico con un potencial mínimo para tener un impacto en la calidad del IFA o producto terminado (por ejemplo, la adición de un paso de filtración equivalente al paso de filtración aprobado)	1-4	1, 2	Menor
8. Cambio en la escala del proceso de fabricación:			
a. En la etapa de cultivo celular	3, 9-11	2, 3, 5-7, 9, 11	Moderado
b. En la etapa de purificación	1, 2, 4, 6	2, 5-7, 9, 11	Moderado
9. Introducción de etapas de reprocesamiento	12,13	8,10,11,13	Menor
10. Adición de un nuevo paso de retención o cambio en los parámetros de un paso de retención aprobado	Ninguno	5,14	Moderado
Condiciones			
1. El cambio no tiene un impacto en los datos de eliminación viral o la naturaleza química de un agente inactivante.			
2. No hay cambios en la especificación del IFA fuera de los límites aprobados.			
3. No hay cambios en el perfil de impurezas del IFA fuera de los límites aprobados.			

4. El cambio no se origina en eventos recurrentes que surgen durante la fabricación o por problemas de estabilidad.
5. El cambio no afecta el proceso de purificación.
6. El cambio de escala es lineal con respecto a la proporcionalidad de los parámetros de producción y materiales.
7. El nuevo tren de fermentación es idéntico al tren o trenes de fermentación aprobados.
8. No hay cambios en la edad celular *in vitro* aprobada.
9. No se espera que el cambio tenga un impacto en la calidad, seguridad o eficacia del producto terminado.
10. No hay cambio en la proporcionalidad de las materias primas (es decir, el cambio de escala es lineal).
11. El cambio de escala implica el uso del mismo biorreactor (es decir, no implica el uso de un biorreactor más grande).
12. La necesidad de reprocesamiento no se debe a desviaciones recurrentes del proceso validado, y se identifica la causa raíz que desencadena el reprocesamiento.
13. Se ha demostrado que los pasos de reprocesamiento propuestos no tienen impacto en la calidad del producto.

Datos de respaldo

1. Justificación para la clasificación de los cambios como mayores, moderados y menores en términos de su impacto en la calidad del IFA.
2. Diagrama de flujo (incluidos los controles del proceso y en proceso) de los procesos de fabricación propuestos y una breve descripción narrativa de los procesos de fabricación propuestos.
3. Si el cambio resulta en un aumento en el número de duplicaciones poblacionales o de subcultivos, se deberá presentar información sobre la caracterización y los ensayos del banco de células de posproducción para productos recombinantes o del IFA para productos no recombinantes.
4. Para IFAs obtenidos a partir de, o fabricados con, reactivos obtenidos de fuentes con riesgo de transmitir encefalopatía espongiforme bovina (BSE) o encefalopatía espongiforme transmisible (TSE) (por ejemplo, origen de rumiantes), se deberá presentar información y evidencia de que el material no representa un riesgo potencial de BSE/TSE (por ejemplo, nombre del fabricante, especies y tejidos de los que deriva el material, país de origen de los animales fuente, uso y aceptación previa del material).
5. Resultados de la validación del proceso.
6. Comparabilidad del IFA previa y posterior al cambio con respecto a las propiedades fisicoquímicas, la actividad biológica, la pureza, las impurezas y los contaminantes, según corresponda. En ocasiones, podrán requerirse estudios puente no clínicos y/o clínicos cuando los datos de calidad resulten insuficientes para establecer la comparabilidad. El alcance y la naturaleza de los estudios no clínicos y/o clínicos deberán determinarse caso por caso,

teniendo en cuenta los resultados de la comparabilidad de calidad, la naturaleza y el nivel de conocimiento del producto, los datos no clínicos y clínicos relevantes existentes, así como los aspectos relacionados con su uso.

7. Descripción de los lotes y resumen de los resultados de las pruebas en proceso y de liberación de intermediarios de producción como datos cuantitativos, en un formato tabular comparativo, para al menos tres lotes consecutivos a escala comercial del IFA previa y posterior al cambio. Los resultados comparativos de la prueba previa al cambio no necesitan generarse simultáneamente. Los resultados de pruebas históricas relevantes son aceptables. El uso de matrices, bracketing, lotes a menor escala, menos de tres lotes y/o el aprovechamiento de datos de lotes representativos científicamente justificados, o lotes no necesariamente fabricados consecutivamente puede ser aceptable siempre que esté justificado.

8. Descripción de los lotes y resumen de los resultados de los ensayos en proceso y de liberación, presentados como datos cuantitativos en formato tabular comparativo, correspondientes a un lote a escala comercial del IFA previo y posterior al cambio. Los resultados comparativos previos al cambio no necesitan generarse de manera concurrente; se considerarán aceptables los resultados históricos de ensayos relevantes. Los datos de los dos siguientes lotes de producción completa deberán ponerse a disposición a solicitud y deberán ser informados por el titular de la autorización de comercialización en caso de encontrarse fuera de especificación (incluyendo la acción propuesta). El uso de un lote a menor escala podrá ser aceptable, siempre que se encuentre debidamente justificado.

9. Resultados comparativos de los ensayos realizados antes y después del cambio para los atributos clave indicativos de estabilidad caracterizados por el fabricante, correspondientes a al menos tres lotes de IFA a escala comercial producidos con los cambios propuestos y almacenados bajo condiciones aceleradas y/o de estrés durante un período mínimo de 3 meses. Asimismo, deberán proporcionarse resultados de ensayos que cubran un mínimo de 6 meses en condiciones de tiempo real/temperatura real. Podrá aceptarse la presentación de 3 meses y un solo lote de datos en tiempo real, siempre que se encuentre debidamente justificado (por ejemplo, cuando pueda demostrarse que el efecto relevante, de existir, es observable dentro de los primeros 3 meses). Los resultados comparativos previos al cambio no necesitan generarse de manera concurrente; se considerarán aceptables los resultados históricos relevantes de lotes incluidos en el programa de estabilidad. Adicionalmente, el fabricante deberá asumir el compromiso de realizar estudios de estabilidad en tiempo real para confirmar la vida útil completa/tiempo de retención del IFA bajo sus condiciones normales de almacenamiento, y de notificar a la ANMAT cualquier falla identificada en estos estudios de estabilidad a largo plazo en curso. El matrixing, el bracketing, el uso de lotes a menor escala y/o el uso de menos de tres lotes de IFA para los estudios de estabilidad podrán ser aceptables, siempre que se encuentren debidamente justificados.

10. Resultados comparativos de los ensayos realizados antes y después del cambio para los atributos clave indicativos de estabilidad caracterizados por el fabricante, correspondientes a al menos un lote de IFA a escala comercial producido con los cambios propuestos, bajo condiciones de ensayo en tiempo real/temperatura real. Los resultados comparativos previos al cambio no necesitan generarse de manera concurrente; se considerarán aceptables los resultados históricos relevantes de lotes incluidos en el programa de estabilidad. Asimismo, deberán proporcionarse resultados de ensayos que cubran un mínimo de 6 meses en condiciones de tiempo real/temperatura real. Podrá aceptarse la presentación de 3 meses de datos en tiempo real, siempre que se encuentre debidamente justificado (por ejemplo, cuando pueda demostrarse que el efecto relevante, de existir, es observable dentro de los primeros 3 meses). Adicionalmente, el fabricante deberá asumir el compromiso de realizar estudios de estabilidad en tiempo real para confirmar la vida útil completa/tiempo de retención del IFA bajo sus condiciones normales de almacenamiento, y de notificar a la ANMAT cualquier falla identificada en estos estudios de estabilidad a largo plazo en curso. El matrixing, el bracketing, el uso de lotes a menor escala y/o el uso de condiciones de degradación forzada o temperaturas aceleradas para los estudios de estabilidad podrán ser aceptables, siempre que se encuentren debidamente justificados.

11. Protocolo de estabilidad posterior a la aprobación actualizado y el compromiso de estabilidad para colocar el primer lote a escala comercial del producto fabricado utilizando IFA con los cambios propuestos en el programa de estabilidad.

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

13. Datos que describen la causa raíz que desencadenó el reprocesamiento, así como datos de validación (por ejemplo, tiempos de espera extendidos, resistencia al estrés mecánico adicional) para ayudar a evitar que el reprocesamiento tenga un impacto en el IFA.

14. Demostración de que el tiempo de retención (nuevo o revisado) no tiene un impacto negativo en la calidad del IFA (se deben proporcionar datos de un lote representativo de IFA a escala comercial o científicamente justificada).

786

Descripción de Cambio	Condiciones a cumplir	Datos de respaldo	Categoría de informes
11. Cambio en el equipo utilizado en el proceso de fabricación de IFA, como:			
a. Introducción de nuevos equipos con diferentes principios operativos y diferentes materiales de contacto con el producto.	Ninguno	1-5	Moderado
	3,4	1, 2, 5	Menor
b. Introducción de nuevos equipos con los mismos principios de funcionamiento, pero diferente material de contacto con el producto.	Ninguno	1, 3-5	Moderado
	3-4	1,4, 5	Menor

c. Introducción de nuevos equipos con diferentes principios operativos, pero con el mismo material de contacto con el producto.	Ninguno	1-3, 5	Moderado
	4	1, 2, 5	Menor
d. Reemplazo de equipos en contacto con los productos por equipos equivalentes (incluidos filtros)	Ninguno	3	Menor
e. Cambio de equipos en contacto con el producto; de dedicado a compartido	1, 2	1, 6	Menor

Condiciones

1. El sitio está aprobado como una instalación multiproducto.
2. El cambio no tiene impacto en el riesgo de contaminación cruzada y está respaldado por procedimientos de limpieza validados.
3. El cambio en el equipo de contacto con el producto no afecta el proceso de fabricación.
4. El cambio no tiene impacto en la calidad del producto, conforme a una evaluación de riesgos.
5. La recalificación del equipo sigue el protocolo de calificación original.

Datos de respaldo

1. Información sobre las pruebas de control en proceso.
2. Informes de estudio de validación de procesos.
3. Descripción de los lotes y resumen de resultados como datos cuantitativos, en un formato tabular comparativo, para un lote a escala comercial del IFA producido con el equipo / material de contacto del producto aprobado y propuesto. Los datos de lote en los próximos dos lotes de producción completa deben estar disponibles a pedido y reportado por el titular de la autorización de comercialización si están fuera de la especificación (con la acción propuesta).
4. Información sobre lixiviables y extraíbles.
5. Información sobre el nuevo equipo y comparación de similitudes y diferencias con respecto a los principios y especificaciones de operación entre el equipo nuevo y el reemplazado.
6. Información que describe los procedimientos empleados para evitar la contaminación cruzada entre la elaboración de diferentes productos.

787

Descripción de Cambio	Condiciones a cumplir	Datos de respaldo	Categoría de informes
12. Cambio en la especificación de los materiales, que implica lo siguiente:			
a. Reducción de los límites de especificación aprobados para materiales de partida/ intermedios	1-4	1-3,5, 11	Menor
b. Ampliación de los límites de especificación aprobados para materiales de partida / intermedios	Ninguno	1-3, 5, 7, 11	Moderado
	3-7	3-6	Menor
	Ninguno	4, 6, 9,10	Moderado

13. Cambio en el proveedor de materias primas de origen biológico (por ejemplo, suero de ternera fetal, insulina, tripsina)	8	4, 6	Menor
14. Cambio en la fuente de materias primas de origen biológico (por ejemplo, tripsina bovina a tripsina porcina)	Ninguno	4, 7, 9,10	Moderado
	8	4, 7	Menor
Condiciones			
<ol style="list-style-type: none"> 1. El cambio en la especificación de los materiales está dentro de los límites aprobados. 2. El grado de los materiales es el mismo o es de mayor calidad, según corresponda. 3. No hay cambios en la especificación del IFA fuera de los límites aprobados. 4. No hay cambios en el perfil de impurezas del IFA fuera de los límites aprobados. 5. El cambio no tiene un efecto significativo en la calidad general del IFA y / o producto y no hay cambios en los bancos de células. 6. El cambio no se origina en eventos recurrentes que surgen durante la fabricación o por problemas de estabilidad. 7. La prueba no se refiere a un atributo crítico (por ejemplo, contenido, impurezas, características físicas críticas o pureza microbiana). 8. El cambio es para materias primas compendiadas de origen biológico (excluyendo materiales derivados de plasma humano). 			
Datos de respaldo			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Información revisada sobre la calidad y los controles de los materiales (por ejemplo, materias primas, materiales de partida, solventes, reactivos, catalizadores) utilizados en la fabricación del IFA posterior al cambio. 2. Actualización de la especificación del IFA, en caso de que haya modificaciones. 3. Copias o resúmenes de procedimientos analíticos, en caso de utilizar nuevos procedimientos analíticos. 4. Para IFAs obtenidos de, o fabricados con, reactivos obtenidos de fuentes que están en riesgo de transmitir encefalopatía espongiforme bovina / agentes de encefalopatía espongiforme transmisible (EEB / EET) (por ejemplo, origen de rumiantes), información y evidencia de que el material no representa un riesgo potencial de EEB / EET (por ejemplo, nombre del fabricante, especie y tejidos de los que el material es un derivado, país de origen de los animales de origen, uso y aceptación previa del material). 5. Tabla comparativa o descripción, cuando corresponda, de los ensayos/límites previos y posteriores al cambio. 6. Descripción de los lotes y resumen de los resultados de las pruebas en proceso y de liberación como datos cuantitativos, en un formato tabular comparativo, para un lote a escala comercial del IFA previo y posterior al cambio. Los resultados comparativos de la prueba previa al cambio no necesitan generarse simultáneamente; los resultados de pruebas históricas relevantes son aceptables. Los datos de los próximos dos lotes de producción completa deben estar disponibles a pedido y deben ser informados por el titular de la autorización de 			

comercialización si están fuera de las especificaciones (con la acción propuesta). El uso de un lote de menor escala puede ser aceptable donde esté justificado.

7. Descripción de los lotes y resumen de los resultados de las pruebas en proceso y de liberación como datos cuantitativos, en un formato tabular comparativo, para tres lotes consecutivos a escala comercial del IFA previo y posterior al cambio. Los resultados comparativos de la prueba previa al cambio no necesitan generarse simultáneamente; los resultados de pruebas históricas relevantes son aceptables. El uso de matrices, bracketing, lotes a menor escala, menos de tres lotes y/o el aprovechamiento de datos de lotes representativos científicamente justificados, o lotes no necesariamente fabricados consecutivamente puede ser aceptable siempre que esté justificado.

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

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

10. Información que demuestre la idoneidad de los materiales / reactivos auxiliares de ambas fuentes mediante la comparabilidad del IFA.

11. Informes de estudios de validación, en caso de que se utilicen nuevos procedimientos analíticos.

788

Descripción de Cambio	Condiciones a cumplir	Datos de respaldo	Categoría de informes
15. Cambio en las pruebas en proceso y / o criterios de aceptación aplicados durante la fabricación del IFA, que implica lo siguiente:			
a. Estrechamiento de los límites en proceso aprobados.	1, 3, 6, 7	1, 4	Menor
b. Adición de nuevos controles en procesos y sus límites asociados	2, 3, 6, 8	1-5, 8, 10	Menor
c. Eliminación de un control en proceso no significativo	1-4, 6	1, 4, 7	Menor
d. Ampliación de los límites en proceso aprobados	Ninguno	1-4, 6, 8, 10, 11	Moderado
	1-4	1, 4, 5, 8, 10, 11	Menor
e. Eliminación de un control en proceso que puede tener un efecto significativo en la calidad general del IFA.	Ninguno	1, 4, 6, 8	Moderado
f. Adición o reemplazo de un control en proceso como resultado de un problema de seguridad o calidad	Ninguno	1-4, 6, 8, 10	Moderado
16. Cambio en el sitio de ensayo para controles en proceso			

<i>Nota: La transferencia de ensayos de control en proceso a una instalación diferente dentro de un sitio aprobado por BPF no se considera un cambio reportable, pero se trata como un cambio menor de BPF y se revisa durante las inspecciones.</i>	1-3, 5, 6	9	Menor
Condiciones			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Ningún cambio en la especificación del IFA está fuera de los límites aprobados. 2. Ningún cambio en el perfil de impurezas del IFA está fuera de los límites aprobados. 3. El cambio no se origina en eventos recurrentes que surgen durante la fabricación o por problemas de estabilidad. 4. La prueba no se refiere a un atributo crítico (por ejemplo, contenido, impurezas, características físicas críticas o pureza microbiana). 5. El procedimiento analítico reemplazado mantiene o ajusta la precisión, exactitud, especificidad y sensibilidad, si corresponde. 6. Ningún cambio en los controles aprobados en proceso fuera de los límites aprobados. 7. El procedimiento de prueba sigue siendo el mismo, o los cambios en el procedimiento de prueba son menores. 8. El nuevo método de ensayo no es un método biológico, inmunológico, inmunoquímico ni fisicoquímico, ni un método que utilice un reactivo biológico (no incluye los métodos microbiológicos farmacopeicos estándar). 			
Datos de respaldo			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Información revisada sobre los controles realizados en las etapas críticas del proceso de fabricación y sobre los intermedios del IFA propuesto. 2. Actualización de la especificación del IFA, si se modifica. 3. Copias o resúmenes de procedimientos analíticos, en caso de utilizar nuevos procedimientos analíticos. 4. Tabla comparativa o descripción, cuando corresponda, de los ensayos/límites previos y posteriores al cambio. 5. Descripción de los lotes y resumen de los resultados de las pruebas en proceso y de liberación como datos cuantitativos, en un formato tabular comparativo, para un lote a escala comercial del IFA previo y posterior al cambio. Los resultados comparativos de la prueba previa al cambio no necesitan generarse simultáneamente, los resultados históricos de las pruebas relevantes son aceptables. Los datos de los próximos dos lotes de producción completa deben estar disponibles a pedido y deben ser informados por el titular de la autorización de comercialización si están fuera de las especificaciones (con la acción propuesta). El uso de un lote de menor escala puede ser aceptable donde esté justificado. 6. Descripción de los lotes y resumen de los resultados de las pruebas en proceso y de liberación como datos cuantitativos, en un formato tabular comparativo, para tres lotes consecutivos a escala comercial del IFA previo y posterior al cambio. Los resultados 			

comparativos de la prueba previa al cambio no necesitan generarse simultáneamente; los resultados históricos de pruebas relevantes son aceptables, El uso de matrices, bracketing, lotes a menor escala, menos de tres lotes y/o el aprovechamiento de datos de lotes representativos científicamente justificados, o lotes no necesariamente fabricados consecutivamente pueden ser aceptables siempre que esté justificado.

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

8. Justificación del nuevo ensayo en proceso y límites.

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

10. Informes de estudios de validación, en caso de que se utilicen nuevos procedimientos analíticos.

11. Resultados comparativos de ensayos previos y posteriores al cambio para los atributos clave indicativos de estabilidad caracterizados por el fabricante, correspondientes a al menos tres (3) lotes comerciales del producto terminado producidos con los cambios propuestos, bajo condiciones de estabilidad en tiempo real/temperatura real. No es necesario que los resultados previos al cambio se generen de manera concurrente; se aceptan resultados históricos relevantes de lotes incluidos en el programa de estabilidad. Los datos deberán cubrir un período mínimo de 3 meses de ensayo, salvo que se justifique adecuadamente otro período. Adicionalmente, el fabricante deberá comprometerse a realizar estudios de estabilidad en tiempo real para respaldar la vida útil/tiempo de conservación completo del producto terminado bajo sus condiciones normales de almacenamiento, y a notificar a ANMAT cualquier falla observada en estos estudios de estabilidad a largo plazo en curso. La aplicación de matrixing, bracketing, el uso de lotes de menor escala, el uso de menos de 3 lotes y/o el uso de condiciones de degradación forzada o temperaturas aceleradas para los estudios de estabilidad podrá ser aceptable, siempre que esté debidamente justificado.

789

Descripción de Cambio	Condiciones a cumplir	Datos de respaldo	Categoría de informes
17. Cambio en el espacio de diseño, que involucra lo siguiente:			
a. Establecimiento de un nuevo espacio de diseño.	Ninguno	1	Mayor
b. Ampliación del espacio de diseño.	Ninguno	1	Mayor
c. Reducción en el espacio de diseño (cualquier cambio que reduzca o limite el rango de parámetros utilizados para definir el espacio de diseño)	1	1	Menor
Condiciones			
1. La reducción en el espacio de diseño no se debe a problemas recurrentes surgidos durante la fabricación.			
Datos de respaldo			

1. Datos de desarrollo de fabricación que respalden el establecimiento o los cambios del espacio de diseño.

790

Descripción de Cambio	Condiciones a cumplir	Datos de respaldo	Categoría de informes
18. Cambio que afecta los ensayos de control de calidad (liberación y estabilidad) del IFA, que involucra lo siguiente:			
<i>Nota: La transferencia de pruebas a una instalación diferente dentro de un sitio aprobado por BPF no se considera un cambio reportable, pero se trata como un cambio menor de BPF y se revisa durante las inspecciones.</i>			
a. Transferencia de las actividades de ensayos de control de calidad para un ensayo no farmacopeico a un nuevo sitio no aprobado en la autorización o licencia de comercialización actual, o a un sitio diferente dentro de la misma compañía	Ninguno	1, 2	Moderado
	1-3	1, 2	Menor
b. Transferencia de las actividades de ensayos de control de calidad para un ensayo farmacopeico a una nueva compañía no aprobada en la autorización o licencia de comercialización actual	Ninguno	1, 2	Moderado
	1	1, 2	Menor
Condiciones			
1. Los ensayos de control de calidad transferidos no es un ensayo de potencia o bioensayo. 2. No se realizan cambios en los métodos de ensayo. 3. La transferencia se realiza dentro de una instalación aprobada en la autorización de comercialización actual para la realización de otros ensayos.			
Datos de respaldo			
1. Información que demuestre la calificación de la transferencia de tecnología para el ensayo no farmacopeico o la verificación para el ensayo farmacopeico. 2. Evidencia de que la nueva compañía / instalación cumple con BPF.			

791

Descripción de Cambio	Condiciones a cumplir	Datos de respaldo	Categoría de informes
19. Cambio en el estándar/monografía (es decir, en las especificaciones) declarados para el IFA, que implica lo siguiente:			
a. Cambio de un estándar/monografía farmacopeica a un estándar interno.	Ninguno	1-5	Moderado
b. Cambio de un estándar interno a un estándar/monografía farmacopeica, o de un estándar/monografía farmacopeica a otro	1-4	1-3	Menor

estándar/monografía farmacopeica diferente.			
20. Cambio en las especificaciones del IFA para cumplir con un estándar/monografía farmacopeica actualizada.	1, 2	1, 2	Menor
Condiciones			
<ol style="list-style-type: none"> 1. El cambio se realiza exclusivamente para cumplir con una monografía farmacopeica. 2. No hay cambios en las especificaciones del IFA fuera de los rangos aprobados. 3. No se eliminan ensayos ni se flexibilizan los criterios de aceptación de las especificaciones aprobadas, excepto para cumplir con un estándar / monografía farmacopeica. 4. No se eliminan ni se modifican procedimientos analíticos, excepto cuando sea necesario para cumplir con un estándar/monografía farmacopeica. 			
Datos de respaldo			
<ol style="list-style-type: none"> 1. En caso de corresponder, información revisada sobre el rotulado del producto terminado. 2. Copia actualizada de las especificaciones de IFA propuestas. 3. Cuando se utilice un procedimiento analítico interno y se declare un estándar / monografía farmacopeica, resultados de un estudio de equivalencia entre los métodos internos y farmacopeicos. 4. Copias o resúmenes de informes de validación, en caso de que se utilicen nuevos procedimientos analíticos. 5. Justificación de las especificaciones respaldada con datos. 			

792

Descripción de Cambio	Condiciones a cumplir	Datos de respaldo	Categoría de informes
21. Cambios en la estrategia de control del IFA, que incluyen lo siguiente:			
a. Cambio de los ensayos del producto final a controles previos para algunos ensayos (por ejemplo, pruebas de liberación en tiempo real, tecnología analítica de procesos)	Ninguno	1-3, 5	Mayor
b. Adición de un nuevo atributo crítico de calidad en la estrategia de control.	Ninguno	1-5	Moderado
c. Eliminación de un atributo crítico de calidad de la estrategia de control.	Ninguno	1, 5	Moderado
Condiciones			
Ninguna			
Datos de respaldo			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Información sobre los controles realizados en los pasos críticos del proceso de fabricación y sobre los intermedios del IFA propuesto. 2. Copia actualizada de las especificaciones del IFA propuestas. 			

3. Copias o resúmenes de procedimientos analíticos, en caso de que se utilicen nuevos procedimientos analíticos.
4. Copias o resúmenes de informes de validación, en caso de que se utilicen nuevos procedimientos analíticos para el monitoreo del nuevo atributo crítico de calidad (CQA) en la liberación.
5. Justificación y datos de respaldo para cada cambio propuesto a la estrategia de control.

793

794

Control del IFA

Descripción de Cambio	Condiciones a cumplir	Datos de respaldo	Categoría de informes
22. Cambio en la especificación / procedimiento analítico utilizado para liberar el IFA, que involucra lo siguiente:			
a. Eliminación de un ensayo.	Ninguno	1, 5, 8	Moderado
b. Adición de un ensayo.	1-3	1-3, 5	Menor
c. Reemplazo de un procedimiento analítico.	Ninguno	1-5	Moderado
d. Cambio en la especie y/o cepa animal utilizada para un ensayo (por ejemplo, nueva especie o cepa, animales de diferente edad, o nuevo proveedor cuando no puede confirmarse el genotipo del animal).	Ninguno	6, 7	Moderado
e. Cambios menores a un procedimiento analítico aprobado.	4-7	1, 4, 5	Menor
f. Cambio de un procedimiento analítico interno a un procedimiento analítico compendiado/farmacopeico reconocido.	4, 7	1-3	Menor
g. Ampliación de un criterio de aceptación aprobado.	Ninguno	1, 5, 8	Moderado
h. Estrechamiento de un criterio de aceptación aprobado.	1, 8, 9	1	Menor
Condiciones			
<ol style="list-style-type: none"> 1. El cambio no resulta de eventos inesperados ocurridos durante la fabricación (por ejemplo, nuevas impurezas no calificadas, cambios en los límites de impurezas totales). 2. No hay cambios de los límites / criterios de aceptación fuera de los límites aprobados para los ensayos aprobados utilizados en la liberación / estabilidad. 3. La adición de la prueba no está destinada a monitorear nuevas especies de impurezas. 4. No hay cambios en los criterios de aceptación fuera de los límites aprobados. 			

5. El método de análisis es el mismo y se basa en la misma técnica o principio analítico (por ejemplo, cambio en la longitud o temperatura de la columna, pero no en un tipo diferente de columna o método), y no se detectan nuevas impurezas.
6. El procedimiento analítico modificado mantiene o mejora la precisión, exactitud, especificidad y sensibilidad.
7. El cambio no se refiere al ensayo de potencia.
8. Los criterios de aceptación para el solvente residual están dentro de los límites de aceptación reconocidos o aprobados (por ejemplo, dentro de los límites de ICH para un solvente residual de Clase 3, o requisitos farmacopeicos).
9. El procedimiento analítico permanece sin cambios, o las modificaciones introducidas son menores.

Datos de respaldo

1. Especificaciones actualizadas del IFA.
2. Copias o resúmenes de los procedimientos analíticos, en caso de utilizar nuevos procedimientos analíticos.
3. Informes de de validación, en caso de utilizar nuevos procedimientos analíticos.
4. Resultados comparativos que demuestren que los procedimientos analíticos aprobados y propuestos son equivalentes.
5. Justificación de la eliminación del ensayo o de la especificación propuesta del antígeno (por ejemplo, ensayos, criterios de aceptación o procedimientos analíticos).
6. Datos que demuestren que el cambio en los animales/cepas produce resultados comparables a los obtenidos con los animales/cepas aprobados.
7. Copia del certificado de idoneidad para el uso pertinente (por ejemplo, certificado veterinario).
8. Declaración/evidencia de que se mantiene la consistencia de la calidad y del proceso de producción.

795

796

Estándares o materiales de referencia

Descripción de Cambio	Condiciones a cumplir	Datos de respaldo	Categoría de informes
23. Reemplazo de un estándar de referencia primario o calificación de un nuevo patrón de referencia frente a un nuevo patrón primario.	Ninguno	1, 2	Moderado
24. Cambio del estándar de referencia de estándar farmacopeico o internacional a uno interno (sin relación con el estándar internacional).	Ninguno	1, 2	Moderado
25. Cambio del estándar de referencia interno (sin relación con el estándar	3	1, 2	Menor

internacional) a estándar farmacopeico o internacional.			
26. Calificación de un nuevo lote de estándar de referencia contra el estándar de referencia aprobado (incluida la calificación de un nuevo lote de un estándar de referencia secundario contra el estándar primario aprobado)	1	1, 2	Menor
27. Cambio al protocolo de calificación de estándar de referencia	Ninguno	3, 4	Moderado
28. Extensión de la vida útil del estándar de referencia o período de reevaluación	2	5	Menor
Condiciones			
<p>1. La calificación del nuevo estándar de referencia está de acuerdo con un protocolo aprobado.</p> <p>2. La extensión de la vida útil del estándar de referencia está de acuerdo con un protocolo aprobado.</p> <p>3. El estándar de referencia se utiliza para una prueba fisicoquímica.</p>			
Datos de respaldo			
<p>1. Justificación del cambio en el estándar de referencia.</p> <p>2. Información que demuestre la calificación de los estándares o materiales de referencia propuestos (por ejemplo, fuente, caracterización, certificado de análisis, datos de comparabilidad).</p> <p>3. Justificación del cambio al protocolo de calificación del estándar de referencia.</p> <p>4. Protocolo de calificación del estándar de referencia actualizado.</p> <p>5. Resumen de pruebas de estabilidad y resultados para respaldar la extensión de la vida útil del estándar de referencia.</p>			

797

798

Sistema de cierre de envases de IFA

Descripción de Cambio	Condiciones a cumplir	Datos de respaldo	Categoría de informes
29. Cambio en el (los) sistema (s) envase cierre primario para el almacenamiento y envío del IFA	Ninguno	1, 2, 4, 5	Moderado
	1	1,3,5	Menor
Condiciones			
<p>1. El sistema de envase cierre propuesto es al menos equivalente al sistema de envase cierre aprobado con respecto a sus propiedades relevantes (incluidos los resultados de transporte o estudios de compatibilidad, si corresponde).</p>			
Datos de respaldo			

1. Secciones del dossier actualizadas que describen la información sobre el sistema de envase cierre propuesto (por ejemplo, descripción, composición, materiales de construcción de los componentes del empaque primario, especificaciones).
2. Datos que demuestren la idoneidad del sistema de envase-cierre (por ejemplo, ensayos de extraíbles / lixiviables) y el cumplimiento de los estándares farmacopeicos, si corresponde.
3. Resultados que demuestran que el sistema envase-cierre propuesto es al menos equivalente al sistema envase-cierre aprobado con respecto a sus propiedades relevantes (por ejemplo, resultados de estudios de transporte o compatibilidad, y estudios de extraíbles / lixiviables).
4. Resultados comparativos de los ensayos previos y posteriores al cambio correspondientes a los parámetros clave indicativos de estabilidad previamente caracterizados por el fabricante, obtenidos con material de IFA a escala comercial, utilizando múltiples lotes de envases (por ejemplo, tres lotes diferentes) producidos con los cambios propuestos y almacenados en condiciones aceleradas y/o condiciones de estrés por un mínimo de 3 meses. También se deben proporcionar resultados de ensayos que cubran un mínimo de 6 meses en condiciones de tiempo real/temperatura real. Una posibilidad de 3 meses de datos en tiempo real podría ser aceptable si se justifica adecuadamente. Los resultados comparativos de los ensayos previos al cambio no necesitan generarse simultáneamente; los resultados históricos relevantes para lotes en el programa de estabilidad son aceptables. Además, el fabricante debe comprometerse a realizar estudios de estabilidad en tiempo real para confirmar la vida útil completa / tiempo de retención del IFA en sus condiciones normales de almacenamiento e informar a la ANMAT cualquier falla en estos estudios de estabilidad a largo plazo en curso. El uso de matrices, bracketing, lotes a menor escala, menos de tres lotes y/o el aprovechamiento de datos de lotes representativos científicamente justificados, o lotes no necesariamente fabricados consecutivamente para los ensayos de estabilidad puede ser aceptable siempre que esté justificado.
5. Tabla comparativa de especificaciones previas y posteriores al cambio del sistema envase cierre.

799

Descripción de Cambio	Condiciones a cumplir	Datos de respaldo	Categoría de informes
30. Cambio en el proveedor para el envase cierre primario, que involucra lo siguiente:			
a. Reemplazo o adición de un proveedor.	Ninguno	1-3	Moderado
	1, 2	Ninguno	Menor
b. Eliminación del proveedor.	Ninguno	Ninguno	Menor
Condiciones			
1. No hay cambios en el tipo de envase cierre, los materiales de construcción o el proceso de esterilización para un componente de envase cierre estéril.			

2. No hay cambios en las especificaciones del componente envase cierre fuera de los rangos aprobados.

Datos de respaldo

1. Datos que demuestran la idoneidad del sistema envase cierre (por ejemplo, ensayos de extraíbles / lixiviables).

2. Información sobre el sistema envase cierre propuesto (p. ej., descripción, materiales de construcción de componentes del empaque primario, especificaciones).

3. Resultados de pruebas que cubran un mínimo de 6 meses en condiciones de tiempo real / temperatura real. Una posibilidad de 3 meses de datos en tiempo real podría ser aceptable si se justifica adecuadamente. Los resultados comparativos de la prueba previa al cambio no necesitan generarse simultáneamente; los resultados históricos relevantes para lotes en el programa de estabilidad son aceptables. Además, el fabricante debe comprometerse a realizar estudios de estabilidad en tiempo real para confirmar la vida útil completa / tiempo de retención del IFA en sus condiciones normales de almacenamiento e informar a la ANMAT cualquier falla en estos estudios de estabilidad a largo plazo en curso. El uso de matrices, bracketing, lotes a menor escala, menos de tres lotes y/o el aprovechamiento de datos de lotes representativos científicamente justificados, o lotes no necesariamente fabricados consecutivamente puede ser aceptable siempre que esté justificado.

800

Descripción de Cambio	Condiciones a cumplir	Datos de respaldo	Categoría de informes
31. Cambio en la especificación / procedimiento analítico del sistema envase cierre primario para el IFA, que involucra lo siguiente:			
a. Eliminación de un ensayo	1, 2	1, 2	Menor
b. Adición de un ensayo.	3	1-3	Menor
c. Reemplazo de un procedimiento analítico	6, 7	1-3	Menor
d. Cambios menores a un procedimiento analítico.	4-7	1-3	Menor
e. Ampliación de un criterio de aceptación.	Ninguno	1, 2	Moderado
f. Estrechamiento de un criterio de aceptación	8	1	Menor
Condiciones			
1. Se ha demostrado que el ensayo eliminado es redundante en comparación con los ensayos restantes o ya no es un requisito farmacopeico.			
2. El cambio a la especificación no afecta las propiedades funcionales del componente del envase cierre y no produce un impacto potencial en el desempeño del IFA.			
3. El cambio no se origina en eventos recurrentes inesperados que surgen durante la fabricación del sistema de cierre del envase primario o debido a problemas de estabilidad.			
4. No hay cambios en los criterios de aceptación fuera de los límites aprobados.			

5. El nuevo procedimiento analítico es del mismo tipo.
6. Los resultados de la validación del método demuestran que el procedimiento analítico nuevo o modificado es al menos equivalente al procedimiento analítico aprobado.
7. El procedimiento analítico nuevo o modificado mantiene o ajusta la precisión, exactitud, especificidad o sensibilidad.
8. El cambio está dentro del rango de criterios de aceptación aprobados.

Datos de respaldo

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

801

802

Estabilidad

Descripción de Cambio	Condiciones a cumplir	Datos de respaldo	Categoría de informes
32. Cambio en la vida útil del IFA o para un intermedio almacenado del IFA que implica lo siguiente:			
a. Extensión	Ninguno	1-5	Moderado
	1-4	1, 2, 5	Menor
b. Reducción	Ninguno	1-5	Moderado
	5	2-4	Menor
Condiciones			
<ol style="list-style-type: none"> 1. No hay cambios en el sistema envase cierre que está en contacto directo con el IFA con el potencial de impacto en el IFA, ni en las condiciones de almacenamiento recomendadas del IFA. 2. Se dispone de datos completos de estabilidad a largo plazo que cubren la vida útil propuesta y se basan en datos de estabilidad generados en al menos tres lotes a escala comercial. 3. Los datos de estabilidad se generaron de acuerdo con el protocolo de estabilidad aprobado. 4. No se observaron cambios significativos en los datos de estabilidad. 5. La reducción de la vida útil no se origina en eventos recurrentes que surgen durante la fabricación o por problemas de estabilidad (<i>Nota: Los problemas que surjan durante la fabricación o problemas de estabilidad deben informarse para su evaluación</i>). 			
Datos de respaldo			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Resumen y conclusiones de los resultados de los ensayos de estabilidad. 2. Condiciones de almacenamiento y vida útil propuestas, según corresponda. 3. Actualización del protocolo de estabilidad posterior a la aprobación y compromiso de estabilidad. 			

4. Justificación para el cambio del protocolo de estabilidad posterior a la aprobación o al compromiso de estabilidad.
5. Resultados de las pruebas de estabilidad (es decir, datos completos de estabilidad en tiempo real / temperatura real) que cubren la vida útil propuesta generada en los ensayos de estabilidad de al menos tres lotes a escala comercial, a menos que se justifique lo contrario. Para los intermedios, los datos que muestren que la extensión de la vida útil no tiene un impacto negativo en la calidad del IFA. En circunstancias especiales, se pueden proporcionar resultados de pruebas de estabilidad provisionales y un compromiso de notificar a la ANMAT de cualquier falla en los estudios de estabilidad a largo plazo en curso. En tales casos, deben aplicarse los lineamientos establecidos en las Guías ICH para estabilidad.

803

Descripción de Cambio	Condiciones a cumplir	Datos de respaldo	Categoría de informes
33. Cambio en el protocolo de estabilidad posterior a la aprobación del IFA, que involucra lo siguiente:			
a. Cambio sustancial en el protocolo de estabilidad posterior a la aprobación o compromiso de estabilidad, como la eliminación de un ensayo, el reemplazo de un procedimiento analítico o el cambio en la temperatura de almacenamiento.	Ninguno	1-6	Moderado
	1	1, 2, 4-6	Menor
b. Adición de puntos de tiempo al protocolo de estabilidad posterior a la aprobación.	Ninguno	4, 6	Menor
c. Adición de ensayos al protocolo de estabilidad posterior a la aprobación.	2	1, 2, 4, 6	Menor
d. Eliminación de puntos de tiempo del protocolo de estabilidad posterior a la aprobación dentro de la vida útil aprobada.	Ninguno	4,6	Menor
Condiciones			
1. En el caso de la sustitución de un procedimiento analítico, el nuevo procedimiento analítico mantiene o ajusta la precisión, exactitud, especificidad y sensibilidad.			
2. La adición de ensayo(s) no se debe a problemas de estabilidad ni a la identificación de nuevas impurezas.			
Datos de respaldo			
1. Copias o resúmenes de procedimientos analíticos, en caso de utilizar nuevos procedimientos analíticos.			
2. Resultados de validación, en caso de utilizar nuevos procedimientos analíticos.			
3. Condiciones de almacenamiento y / o vida útil propuestas, según corresponda.			

4. Protocolo de estabilidad posterior a la aprobación y compromiso de estabilidad actualizados.
5. Si corresponde, los resultados de los ensayos de estabilidad para respaldar el cambio al protocolo de estabilidad posterior a la aprobación o al compromiso de estabilidad.
6. Justificación del cambio al protocolo de estabilidad posterior a la aprobación.

804

Descripción de Cambio	Condiciones a cumplir	Datos de respaldo	Categoría de informes
34. Cambio en las condiciones de almacenamiento del IFA, que implique lo siguiente:			
a. Adición o cambio a las condiciones de almacenamiento del IFA (por ejemplo, ampliación o estrechamiento de un criterio de temperatura)	Ninguno	1-4	Moderado
	1,2	1-3	Menor
Condiciones			
<ol style="list-style-type: none"> 1. El cambio no se origina en eventos recurrentes que surgen durante la fabricación o por problemas de estabilidad. 2. El cambio consiste en el estrechamiento de un criterio de temperatura dentro de los rangos aprobados. 			
Datos de respaldo			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Condiciones de almacenamiento y vida útil propuestas. 2. Actualización del protocolo de estabilidad posterior a la aprobación y compromiso de estabilidad. 3. Justificación del cambio en las condiciones de almacenamiento/ advertencias. 4. Resultados de los ensayos de estabilidad (es decir, datos completos de estabilidad en tiempo real / temperatura real que cubren la vida útil propuesta generada en al menos tres lotes a escala comercial). 			

805

806

807 **Cambios en el producto terminado**808 **Descripción y composición del producto terminado**

809 *Nota: Los cambios en la concentración, forma farmacéutica y/o vía de administración requieren la*
 810 *solicitud de extensión en la autorización de comercialización.*

Descripción de Cambio	Condiciones a cumplir	Datos de respaldo	Categoría de informes
35. Cambio en la descripción o composición del producto terminado, que involucra lo siguiente:			
a. Adición de una forma farmacéutica o cambio en la formulación (por ejemplo, polvo liofilizado a líquido, cambio en la cantidad de excipiente, nuevo diluyente para producto liofilizado).	Ninguno	1-10	Mayor
b. Cambio en el volumen de llenado (misma concentración, diferente volumen).	Ninguno	1, 5, 7, 9, 10	Mayor
	1, 2	1, 5, 7, 9	Moderado
	1-3	5, 7, 9	Menor
c. Cambio en la concentración del IFA (por ejemplo, 20 unidades/ml versus 20 unidades /2 ml)	Ninguno	1, 5, 7, 9, 10	Mayor
	2, 4, 5	1,5,7	Moderado
d. Adición de una nueva presentación (por ejemplo, adición de una nueva jeringa precargada donde la presentación aprobada es un vial para un producto en una forma de dosificación líquida).	Ninguno	1, 5, 7-10	Mayor
Condiciones			
<p>1. Ningún cambio se clasifica como mayor en el proceso de fabricación para adaptar el nuevo volumen de llenado.</p> <p>2. No hay cambios en la dosis recomendada.</p> <p>3. El cambio implica reducir el volumen de llenado, manteniendo el límite inferior del volumen extraíble.</p> <p>4. La nueva concentración está dentro del rango (bracketed) de las concentraciones previamente aprobadas.</p> <p>5. Ya se encuentran aprobadas más de dos concentraciones (es decir, se ha demostrado un perfil PK/PD lineal del producto a partir de al menos tres concentraciones diferentes dentro del rango bracketed, y se ha demostrado que las dos concentraciones extremas de dicho rango son bioequivalentes o terapéuticamente equivalentes).</p>			
Datos de respaldo			
<p>1. Información revisada sobre el rotulado del producto terminado, según corresponda.</p> <p>2. Datos de caracterización que demuestren la comparabilidad de la nueva forma farmacéutica y/o formulación.</p>			

3. Descripción y composición de la forma farmacéutica, cuando existan cambios en la composición o en la dosis.
4. Discusión de los componentes del producto terminado, según corresponda (por ejemplo, selección de excipientes, compatibilidad entre el antígeno y los excipientes, lixiviables, compatibilidad con el nuevo sistema de envase-cierre, según aplique).
5. Información sobre la fórmula del lote, el proceso de fabricación y los controles del proceso, controles de pasos críticos e intermediarios, y los resultados de validación del proceso.
6. Control de excipientes, en caso de proponer excipientes nuevos.
7. Información sobre especificaciones, procedimientos analíticos (si se utilizan nuevos métodos analíticos), validación de los procedimientos analíticos (si se utilizan nuevos métodos analíticos), y análisis de lotes (se debe proporcionar un certificado de análisis para tres (3) lotes consecutivos a escala comercial). El bracketing para productos de múltiples concentraciones, tamaños de envase y/o volúmenes de llenado podrá ser aceptable si se encuentra científicamente justificado.
8. Información sobre el sistema de envase-cierre y sobre lixiviables y extraíbles, cuando corresponda, si alguno de los componentes ha cambiado (por ejemplo, descripción, materiales de construcción y resumen de especificaciones).
9. Resultados comparativos de ensayos previos y posteriores al cambio para los atributos clave indicativos de estabilidad caracterizados por el fabricante, correspondiente para al menos tres lotes de producto terminado a escala comercial producidos con los cambios propuestos y almacenados en condiciones aceleradas y/o de estrés durante un mínimo de 3 meses. Asimismo, deberán proporcionarse resultados que cubran un mínimo de 6 meses en condiciones de tiempo real/temperatura real. Una posibilidad de 3 meses de datos en tiempo real podría ser aceptable si se justifica adecuadamente. Los resultados comparativos de la prueba previa al cambio no necesitan generarse simultáneamente. Los resultados históricos relevantes para lotes en el programa de estabilidad son aceptables. Además, el fabricante debe comprometerse a realizar estudios de estabilidad en tiempo real para confirmar la vida útil completa/tiempo de retención del producto bajo sus condiciones normales de almacenamiento e informar a la ANMAT cualquier falla en estos estudios de estabilidad a largo plazo en curso. El uso de matrices, bracketing, lotes a menor escala, menos de tres lotes y/o el aprovechamiento de datos de lotes representativos científicamente justificados, o lotes no necesariamente fabricados consecutivamente puede ser aceptable siempre que esté justificado.
10. Datos clínicos de respaldo o una justificación de por qué no son necesarios estos estudios.

811

812 **Descripción y composición del producto terminado: Cambio en un adyuvante o en la**
813 **formulación de un sistema de administración**

- *El cambio en el tipo o la estructura de un adyuvante químico, en el tipo de un adyuvante biológico, en un componente de un adyuvante biológico o en la formulación de un*

sistema de administración (por ejemplo, nanopartículas lipídicas [LNPs]) puede requerir la presentación de una nueva solicitud de autorización de comercialización.

- *Para orientación adicional sobre los datos de respaldo requeridos en relación con cambios de calidad de adyuvantes químicos y biológicos, se deberán consultar las recomendaciones para otros cambios en el producto final, tales como cambios en instalaciones, equipos, proceso de fabricación, control de calidad, vida útil, entre otros, según corresponda.*

Descripción de Cambio	Condiciones a cumplir	Datos de respaldo	Categoría de informes
36. Cambio que involucra un adyuvante químico/sintético aprobado:			
a. Cambio de proveedor de un adyuvante químico/sintético	Ninguno	4, 5, 10, 11	Moderado
	1-3	5	Menor
b. Cambio en la fabricación de un adyuvante químico/sintético	Ninguno	3-5, 10, 11	Moderado
c. Cambio en la especificación de un adyuvante químico/sintético (incluidas las pruebas y/o los procedimientos analíticos)	Ninguno	7-11	Moderado
	1, 3	7-9	Menor
37. Cambio que involucra un adyuvante biológico:			
a. Cambio de proveedor de un adyuvante biológico	Ninguno	1-7, 10-13	Mayor
b. Cambio en la fabricación de un adyuvante biológico	Ninguno	1-7, 10-12	Mayor
	4	1-7, 10-12	Moderado
c. Cambio en la especificación de un adyuvante biológico (incluidos los ensayos y/o los procedimientos analíticos)	Ninguno	6-10	Moderado
	1,3	7-8	Menor
Condiciones			
<ol style="list-style-type: none"> 1. La especificación del adyuvante es igual o más restrictiva que los límites aprobados (es decir, estrechamiento del criterio de aceptación). 2. El adyuvante es una sal de aluminio. 3. El cambio en la especificación consiste en la adición de un nuevo ensayo o en un cambio menor de un procedimiento analítico. 4. No hay cambios en el fabricante y/o proveedor del adyuvante. 			
Datos de respaldo			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Información para la evaluación del riesgo en relación con la posible contaminación por agentes adventicios (por ejemplo, impacto en los estudios de depuración viral, riesgo de EEB/ETE [BSE/TSE]). 2. Información sobre la calidad y los controles de los materiales (por ejemplo, materias primas, materiales de partida) utilizados en la fabricación del adyuvante propuesto. 			

3. Diagrama de flujo del/los proceso(s) de fabricación propuesto(s), una descripción narrativa breve del/los proceso(s) e información sobre los controles realizados en las etapas críticas del proceso de fabricación y sobre los intermediarios del adyuvante propuesto.
4. Informes de estudios de validación del proceso de fabricación, o justificación de por qué no son necesarios estos estudios.
5. Descripción de las propiedades generales del adyuvante, incluidas la estabilidad, las características distintivas y los datos de caracterización, según corresponda.
6. Comparabilidad del adyuvante previo y posterior al cambio con respecto a las propiedades fisicoquímicas, actividad biológica, pureza, impurezas y contaminantes, según corresponda. Podrán requerirse ocasionalmente estudios no clínicos y/o clínicos de puente cuando los datos de calidad sean insuficientes para establecer la comparabilidad. El alcance y la naturaleza de los estudios no clínicos y/o clínicos deberán determinarse caso por caso, teniendo en cuenta los hallazgos de comparabilidad de calidad, la naturaleza y el nivel de conocimiento del adyuvante, los datos no clínicos y clínicos relevantes existentes y los aspectos del uso de la vacuna.
7. Copia actualizada de la especificación propuesta del adyuvante (y de los procedimientos analíticos actualizados, si corresponde).
8. Copias o resúmenes de los procedimientos analíticos, si se utilizan procedimientos analíticos nuevos.
9. Informes de estudios de validación, si se utilizan procedimientos analíticos nuevos.
10. Descripción de los lotes y resumen de los resultados como datos cuantitativos, en formato tabular comparativo, para al menos tres (3) lotes consecutivos a escala comercial del producto final con el adyuvante previo y posterior al cambio, según corresponda. Son aceptables resultados históricos relevantes para el adyuvante aprobado.
11. Resultados comparativos de ensayos previos y posteriores al cambio para los atributos clave indicativos de estabilidad caracterizados por el fabricante, correspondientes a al menos tres (3) lotes del producto final a escala comercial producidos con los cambios propuestos y ensayados bajo condiciones de tiempo real/temperatura real. Son aceptables resultados históricos relevantes de lotes incluidos en el programa de estabilidad como datos previos al cambio. Los datos deberán cubrir un mínimo de 3 meses de ensayos; de lo contrario deberá justificarse. Adicionalmente, el fabricante deberá comprometerse a realizar estudios de estabilidad en tiempo real para respaldar la vida útil/tiempo de retención completo del producto final bajo sus condiciones normales de almacenamiento, y a informar a la ANMAT cualquier fallo observado en estos estudios de estabilidad a largo plazo en curso. El matrixing, el bracketing, el uso de lotes a menor escala, el uso de menos de 3 lotes y/o el uso de condiciones de degradación forzada o temperaturas aceleradas para los estudios de estabilidad podrán ser aceptables cuando estén debidamente justificados.

12. Datos no clínicos y clínicos de respaldo, cuando corresponda.

13. Evidencia de que la instalación cumple con BPF.

814

Descripción de Cambio	Condiciones a cumplir	Datos de respaldo	Categoría de informes
38. Cambio de diluyente, involucrando lo siguiente:			
a. Cambio en el proceso de fabricación.	Ninguno	1-5	Moderado
	1,3	1-4	Menor
b. Reemplazo o adición de la fuente de un diluyente.	Ninguno	1-6	Moderado
	1-3	1-3	Menor
c. Cambio en la instalación utilizada para fabricar un diluyente (misma empresa).	1, 2	1, 3, 5	Menor
d. Adición de una línea de llenado de diluyente.	1, 2, 4	1, 3, 5	Menor
e. Adición de un diluyente en una línea de llenado aprobada.	1, 2	1, 3, 5	Menor
f. Eliminación de un diluyente.	Ninguno	Ninguno	Menor
Condiciones			
<ol style="list-style-type: none"> 1. El diluyente es agua para inyección o una solución salina (incluidas las soluciones salinas tamponadas), es decir, no incluye un ingrediente con una actividad funcional como un conservante, y no hay cambios en su composición. 2. Después de la reconstitución, no hay cambios en la especificación del producto terminado fuera de los límites aprobados. 3. El diluyente propuesto está disponible comercialmente en el país bajo la jurisdicción de ANMAT. 			

4. La adición de la línea de llenado de diluyente se realiza en una instalación de llenado aprobada.

Datos de respaldo

1. Diagrama de flujo (incluido proceso y los controles en proceso) y breve descripción de los procesos de fabricación propuestos.
2. Copia actualizada de la especificación propuesta para el diluyente.
3. Descripción de los lotes y resumen de resultados como datos cuantitativos, en un formato tabular comparativo, para al menos tres (3) lotes consecutivos a escala comercial del diluyente aprobado y propuesto. Los resultados de pruebas históricas relevantes para el diluyente aprobado son aceptables.
4. Datos de estabilidad actualizados sobre el producto reconstituido con el nuevo diluyente.
5. Evidencia de que la instalación cumple con BPF.
6. Información de rotulado revisada del producto terminado, según corresponda.

815

816 Fabricación

Descripción de Cambio	Condiciones a cumplir	Datos de respaldo	Categoría de informes
39. Cambio en el espacio de diseño, que implica lo siguiente:			
a. Establecimiento de un nuevo espacio de diseño.	Ninguno	1	Mayor
b. Ampliación del espacio de diseño.	Ninguno	1	Mayor
c. Reducción en el espacio de diseño (cualquier cambio que reduzca o limite el rango de parámetros utilizados para definir el espacio de diseño)	1	1	Menor
Condiciones			
1. La reducción en el espacio de diseño no se debe a problemas recurrentes surgidos durante la fabricación.			
Datos de respaldo			
1. Datos de desarrollo farmacéutico para apoyar el establecimiento o los cambios en el espacio de diseño.			

817

Descripción de Cambio	Condiciones a cumplir	Datos de respaldo	Categoría de informes
40. Cambio que involucra a un fabricante de producto terminado/instalación de fabricación, tales como:			
a. Reemplazo o adición de una instalación de fabricación para el producto terminado (incluyendo formulación/llenado y empaque primario).	Ninguno	1-7	Mayor
	1-5	1-3, 5-8	Moderado
b. Reemplazo o adición de una instalación de acondicionamiento secundario, de una instalación de almacenamiento o de una instalación de distribución.	2,3	1,3,9	Menor
c. Eliminación de una instalación de fabricación de producto terminado.	Ninguno	Ninguno	Menor
Condiciones			
<ol style="list-style-type: none"> 1. La instalación propuesta es una instalación aprobada de formulación/llenado (para la misma empresa/titular de la autorización de comercialización). 2. No hay cambios en la composición, el proceso de fabricación ni en la especificación del producto terminado. 3. No hay cambios en el sistema de envase-cierre ni en las condiciones de almacenamiento. 4. Se utiliza el mismo proceso de fabricación validado. 5. El producto recientemente incorporado pertenece a la misma familia de productos o está en la misma clasificación terapéutica que los productos ya aprobados en el sitio, y utiliza el mismo proceso/equipo de llenado. 			
Datos de respaldo			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Nombre, dirección y responsabilidades de la instalación de producción propuesta involucrada en la fabricación y control. 2. Evidencia de cumplimiento de BPF de la instalación emitida por autoridad sanitaria de origen y certificación de BPF emitida por ANMAT según normativa vigente. 3. Confirmación de que la descripción del proceso de fabricación del producto terminado no ha cambiado como resultado de la presentación (excepto el cambio en la instalación), o descripción revisada del proceso de fabricación, según corresponda. 4. Descripción comparativa del proceso de fabricación, cuando sea diferente del proceso aprobado, e información sobre los controles realizados en las etapas críticas del proceso de fabricación y sobre los intermediarios del producto terminado propuesto. 5. Informes de estudios de validación del proceso. Los datos deberán incluir las condiciones del transporte entre sitios, cuando corresponda. 6. Descripción de los lotes y resumen de los resultados de las pruebas de control y liberación en proceso como datos cuantitativos, en un formato tabular comparativo, para al menos tres (3) lotes consecutivos a escala comercial del producto terminado previo y posterior al cambio. 			

Los resultados de pruebas históricas relevantes son aceptables como información previa al cambio. El uso de bracketing para productos con múltiples concentraciones, tamaños de envase y/o volúmenes de llenado puede ser aceptable si se justifica científicamente.

7. Resultados comparativos de las pruebas previas y posteriores al cambio para los atributos clave indicativos de estabilidad caracterizados por el fabricante para al menos tres (3) lotes de producto terminado a escala comercial producidos con los cambios propuestos y almacenados en condiciones aceleradas y/o de estrés durante un mínimo de 3 meses. También se deben proporcionar resultados de pruebas que cubran un mínimo de 6 meses en condiciones de tiempo real/temperatura real. Una posibilidad de 3 meses de datos en tiempo real podría ser aceptable si se justifica adecuadamente. Los resultados históricos relevantes para lotes previos al cambio en el programa de estabilidad son aceptables. Además, el fabricante debe comprometerse a realizar estudios de estabilidad en tiempo real para confirmar la vida útil completa/tiempo de retención del producto terminado bajo sus condiciones normales de almacenamiento e informar a la ANMAT cualquier falla en estos estudios de estabilidad a largo plazo en curso. El uso de matrices, bracketing, lotes a menor escala, menos de tres lotes y/o el aprovechamiento de datos de lotes representativos científicamente justificados, o lotes no necesariamente fabricados consecutivamente puede ser aceptable siempre que esté justificado.

8. Justificación para considerar equivalente la instalación de formulación/llenado propuesta.

9. Evidencia de cumplimiento de BPF.

818

Descripción de Cambio	Condiciones a cumplir	Datos de respaldo	Categoría de informes
41. Cambio en el proceso de fabricación del producto terminado, tales como:			
a. Ampliación del proceso de fabricación en la etapa de formulación/llenado	Ninguno	1-6	Mayor
	1-4	1-6	Moderado
b. Adición o reemplazo de equipos.	Ninguno	1-7	Moderado
	5	2, 7, 8	Menor
c. Adición de una nueva escala comprendida entre las escalas aprobadas o reducción de la escala de fabricación.	Ninguno	1, 3-5	Moderado
	1-4, 8	1,4	Menor
d. Adición de un nuevo paso (por ejemplo, filtración)	3	1-6	Moderado
e. El equipo de contacto con el producto cambia de dedicado a compartido.	6, 7	2, 9	Menor
Condiciones			
1. La escala propuesta utiliza equipos similares/comparables a los equipos aprobados. <i>Nota: El cambio en el tamaño del equipo no se considera como el uso de equipos similares/comparables.</i>			

2. Cualquier cambio en el proceso de fabricación y/o en los controles en proceso son solo los necesarios por el cambio en el tamaño del lote (por ejemplo, se utilizan la misma formulación, controles y procedimientos operativos estándar).
3. El cambio no debe ser consecuencia de eventos recurrentes surgidos durante la fabricación ni de preocupaciones relacionadas con la estabilidad.
4. No hay cambios en el principio de los procedimientos de esterilización del producto.
5. Reemplazo de equipos con equipos equivalentes; el cambio se considera equivalente (es decir, en términos de material de contacto con el producto, tamaño del equipo y principios de operación).
6. El sitio está aprobado como una instalación multiproducto.
7. El cambio no tiene impacto en el riesgo de contaminación cruzada y está respaldado por procedimientos de limpieza validados.
8. El cambio no afecta el paso de liofilización.

Datos de respaldo

1. Descripción del proceso de fabricación, cuando sea diferente del proceso aprobado, e información sobre los controles realizados en los pasos críticos del proceso de fabricación y sobre los intermediarios del producto terminado propuesto.
2. Información sobre los ensayos de control en proceso, según corresponda.
3. Resultados de la validación del proceso (por ejemplo, media fills), según corresponda.
4. Descripción de los lotes y resumen de los resultados de los ensayos de control en proceso y liberación como datos cuantitativos, en un formato tabular comparativo, para al menos tres (3) lotes consecutivos a escala comercial del producto terminado previo y posterior al cambio. Los resultados de pruebas históricas relevantes previas al cambio son aceptables. El uso de bracketing para productos con múltiples concentraciones, tamaños de envase y/o volúmenes de llenado puede ser aceptable si se justifica científicamente.
5. Resultados comparativos de los ensayos previos y posteriores al cambio para los atributos clave indicativos de estabilidad caracterizados por el fabricante, correspondientes para al menos tres (3) lotes de producto terminado a escala comercial producidos con los cambios propuestos y almacenados en condiciones aceleradas y/o de estrés durante un mínimo de 3 meses. Asimismo, deberán proporcionarse resultados de pruebas que cubran un mínimo de 6 meses en condiciones de tiempo real/temperatura real. Una posibilidad de 3 meses de datos en tiempo real podría ser aceptable si se justifica adecuadamente. Los resultados de pruebas históricas relevantes previas al cambio son aceptables. Además, el fabricante debe comprometerse a realizar estudios de estabilidad en tiempo real para confirmar la vida útil completa/tiempo de retención del producto terminado bajo sus condiciones normales de almacenamiento e informar a la ANMAT cualquier falla en estos estudios de estabilidad a largo plazo en curso. El uso de matrices, bracketing, lotes a menor escala, menos de tres lotes y/o el aprovechamiento de datos de lotes representativos científicamente justificados, o lotes no necesariamente fabricados consecutivamente puede ser aceptable siempre que esté justificado.

6. Información sobre lixiviables y extraíbles, según corresponda.
7. Información sobre el nuevo equipo y comparación de similitudes y diferencias en cuanto a principios operativos y especificaciones entre el equipo nuevo y el equipo reemplazado.
8. La justificación para considerar el equipo como similar / comparable, según corresponda.
9. Información que describe los procedimientos empleados para evitar la contaminación cruzada entre la elaboración de diferentes productos.

819

Descripción de Cambio	Condiciones a cumplir	Datos de respaldo	Categoría de informes
42. Cambio en los controles (controles en proceso y/o criterios de aceptación) aplicados durante el proceso de fabricación o en productos intermedios, tales como:			
a. Reducción de los límites aprobados en proceso	2, 3, 7	1, 4	Menor
b. Adición de nuevos controles y límites en proceso	2, 3, 6	1-5, 8	Menor
c. Eliminación de un control en proceso no significativo	2-4	1, 4, 7	Menor
d. Ampliación de los límites aprobados en proceso	Ninguno	1-4, 6, 8	Moderado
	1-3	1, 4, 5, 8	Menor
e. Eliminación de un control en proceso que puede tener un efecto significativo en la calidad general del producto terminado.	Ninguno	1, 4, 6, 8	Moderado
f. Adición o reemplazo de un control en proceso como resultado de un problema de seguridad o calidad	Ninguno	1-4, 6, 8	Moderado
43. Cambio en el sitio de prueba de controles en proceso <i>Nota: La transferencia de pruebas de control en proceso a una instalación diferente dentro de un sitio aprobado por BPF no se considera un cambio reportable, pero se trata como un cambio menor de BPF y se revisa durante las inspecciones.</i>	1-3, 5, 6	9	Menor
Condiciones			
1. No hay cambios en la especificación del producto terminado que excedan los límites aprobados.			
2. No hay cambios en el perfil de impurezas del producto terminado que exceda los límites aprobados.			
3. El cambio no es consecuencia de eventos recurrentes surgidos durante la fabricación ni de preocupaciones relacionadas con la estabilidad.			

4. El ensayo no se refiere a un atributo crítico (por ejemplo, contenido, impurezas, características físicas críticas o pureza microbiológica).
5. El procedimiento analítico reemplazado mantiene o mejora la precisión, exactitud, especificidad y sensibilidad, cuando corresponde.
6. No hay cambios en los límites de control en proceso que excedan los límites aprobados.
7. El procedimiento de control sigue siendo el mismo, o los cambios en el procedimiento de control son menores.

Datos de respaldo

1. Información revisada sobre los controles realizados en los pasos críticos del proceso de fabricación y sobre los intermediarios del IFA propuesto.
2. Actualización de la especificación del producto terminado, si se modifica.
3. Copias o resúmenes de procedimientos analíticos, en caso de utilizar nuevos procedimientos analíticos.
4. Tabla comparativa o descripción, cuando corresponda, de los controles en proceso actuales y propuestos.
5. Descripción de los lotes y resumen de los resultados de los controles en proceso y liberación como datos cuantitativos, en un formato tabular comparativo, para tres (3) lotes a escala comercial del producto previo y posterior al cambio (los certificados de análisis deben ser provistos). Son aceptables resultados históricos de pruebas relevantes previas al cambio. El uso de un lote a menor escala puede ser aceptable si se justifica.
6. Descripción de los lotes y resumen de los resultados de los controles en proceso y liberación como datos cuantitativos, en un formato tabular comparativo, para al menos tres (3) lotes consecutivos a escala comercial del producto terminado previo y posterior al cambio (certificados de análisis deben ser proporcionados). Son aceptables resultados históricos de pruebas relevantes previas al cambio.
7. Justificación / evaluación de riesgos que muestra que el atributo no es significativo.
8. Justificación de un nuevo control en proceso y límites.
9. Evidencia de que la nueva empresa / instalación cumple con BPF.

820

Descripción de Cambio	Condiciones a cumplir	Datos de respaldo	Categoría de informes
44. Cambio en la especificación/procedimiento analítico utilizado para liberar el excipiente, que involucra lo siguiente:			
a. Eliminación de un ensayo.	5, 8	1, 3	Menor
b. Adición de un ensayo.	4	1-3	Menor
c. Reemplazo de un procedimiento analítico.	1-3	1, 2	Menor
d. Cambios menores a un procedimiento analítico aprobado.	Ninguno	1, 2	Menor

e. Cambiar de un procedimiento analítico interno a un procedimiento analítico compendiado reconocido.	Ninguno	1, 2	Menor
f. Ampliación de un criterio de aceptación aprobado.	Ninguno	1, 3	Moderado
g. Estrechamiento de un criterio de aceptación aprobado.	3, 4, 6, 7	1	Menor

Condiciones

1. Los resultados de la validación del método demuestran que el procedimiento analítico propuesto es, al menos, equivalente al procedimiento analítico aprobado.
2. El procedimiento analítico reemplazado mantiene o mejora la precisión, exactitud, especificidad y sensibilidad.
3. El cambio se encuentra dentro del rango de los criterios de aceptación aprobados o se ha realizado para reflejar la nueva especificación de la monografía farmacopeica del excipiente.
4. Los criterios de aceptación para solventes residuales se encuentran dentro de los límites de aceptación reconocidos o aprobados (por ejemplo, dentro de los límites de ICH para un solvente residual de Clase 3 o requisitos farmacopeicos).
5. Se ha demostrado que el ensayo eliminado es redundante en comparación con los ensayos restantes o ya no constituye un requisito farmacopeico.
6. El procedimiento analítico permanece igual, o los cambios en el procedimiento de ensayo son menores.
7. El cambio no resulta de eventos inesperados surgidos durante la fabricación (por ejemplo, nuevas impurezas no calificadas, cambios en los límites de impurezas totales).
8. Ya se encuentra autorizado un procedimiento analítico alternativo para el atributo/ensayo de la especificación, y dicho procedimiento no fue incorporado mediante una presentación de cambio menor.

Datos de respaldo

1. Actualización de la especificación del excipiente.
2. Donde se utiliza un procedimiento analítico interno y se propone el uso de un estándar reconocido, los resultados de un estudio de equivalencia entre los métodos internos y los métodos compendiados.
3. Justificación de la especificación de excipiente propuesta (por ejemplo, demostración de la idoneidad de la monografía para controlar el excipiente y el impacto potencial en el rendimiento del producto terminado).

821

Descripción de Cambio	Condiciones a cumplir	Datos de respaldo	Categoría de informes
45. Cambio en especificaciones para el excipiente	Ninguno	1-4	Moderado
	1-5	1-4	Menor
Condiciones			

1. El cambio es de un estándar interno a un estándar / monografía farmacopeica.
2. El cambio se realiza exclusivamente para cumplir con un estándar/monografía farmacopeica.
3. No hay cambios en las especificaciones para las propiedades funcionales del excipiente fuera de los rangos aprobados, y no hay cambios que resulten en un impacto potencial en el rendimiento del producto terminado.
4. No se eliminan los ensayos ni se flexibilizan los criterios de aceptación de las especificaciones aprobadas, excepto para cumplir con un estándar/monografía farmacopeica.
5. No hay eliminación o cambio en ningún procedimiento analítico, excepto para cumplir con un estándar/monografía farmacopeica.

Datos de respaldo

1. Especificaciones de excipientes actualizadas.
2. Donde se utiliza un procedimiento analítico interno y se propone el uso de un estándar/monografía farmacopeico/compendiado, los resultados de un estudio de equivalencia entre el procedimiento analítico interno y los métodos compendiados.
3. Justificación de las especificaciones de excipientes propuestas (por ejemplo, demostración de la idoneidad de la monografía para controlar el excipiente y el impacto potencial en el rendimiento del producto terminado).
4. Una declaración de que se mantiene la consistencia de la calidad y del proceso de producción del excipiente.

822

Descripción de Cambio	Condiciones a cumplir	Datos de respaldo	Categoría de informes
46. Cambio en la fuente de un excipiente de una fuente vegetal o sintética a una fuente humana o animal que puede presentar un EET o riesgo viral.	Ninguno	2-7	Mayor
47. Cambio en la fuente de un excipiente de una fuente de riesgo de EET (por ejemplo, animal) a una fuente vegetal o sintética.	Ninguno	1, 3, 5, 6	Moderado
48. Reemplazo de la fuente de un excipiente desde una fuente con riesgo de ETT (TSE) a una fuente con un riesgo de EET diferente.	5, 6	2-7	Menor
49. Cambio en la fabricación de un excipiente biológico. <i>Nota: Este cambio excluye los adyuvantes biológicos y la formulación de sistemas de administración</i>	Ninguno	2-7	Mayor
	2	2-7	Moderado
	1, 2	2-7	Menor
	Ninguno	3-8	Mayor

50. Cambio en el proveedor de un excipiente derivado de plasma (por ejemplo, albúmina sérica humana).	3, 4	5, 6, 9	Moderado
51. Cambio en el proveedor de un excipiente de origen no biológico o de origen biológico (excluido el excipiente derivado de plasma) <i>Nota: Este cambio excluye los adyuvantes biológicos</i>	Ninguno	2, 3, 5-7	Moderado
	1, 5, 6	3	Menor
52. Cambio en el sitio de control de excipientes.	1	10	Menor

Condiciones

1. No hay cambios en la especificación del excipiente o del producto terminado fuera de los límites aprobados.
2. El cambio no se refiere a un excipiente derivado de plasma humano.
3. El excipiente derivado de plasma humano del nuevo proveedor es un producto aprobado y no se han realizado cambios en su fabricación.
4. El excipiente no influye en la estructura/conformación del IFA.
5. La fuente de riesgo de TSE está cubierta por un certificado de idoneidad de TSE y tiene el mismo o menor riesgo de TSE que el material aprobado previamente.
6. Cualquier nuevo excipiente no requiere la evaluación de los datos de seguridad viral.

Datos de respaldo

1. Declaración del fabricante del excipiente de que el excipiente es completamente de origen vegetal o sintético.
2. Detalles de la fuente del excipiente (por ejemplo, especies animales, país de origen) y los pasos realizados durante el procesamiento para minimizar el riesgo de exposición a EET.
3. Información que demuestre la comparabilidad en términos de propiedades fisicoquímicas y el perfil de impurezas del excipiente propuesto en comparación con el excipiente aprobado.
4. Información sobre el proceso de fabricación y sobre los controles realizados en los pasos críticos del proceso de fabricación, y sobre el intermediario del excipiente propuesto.
5. Descripción de los lotes y resumen de resultados como datos cuantitativos, en un formato tabular comparativo, para al menos tres (3) lotes a escala comercial del excipiente propuesto.
6. Resultados comparativos de prueba previa y posterior al cambio para los atributos clave indicativos de estabilidad caracterizados por el fabricante para al menos tres (3) lotes de producto terminado a escala comercial producidos con los cambios propuestos y almacenados en condiciones aceleradas y/o de estrés durante un mínimo de 3 meses. Asimismo, se deben proporcionar resultados de pruebas que cubran un mínimo de 6 meses en condiciones de tiempo real/temperatura real. Una posibilidad de 3 meses de datos en tiempo real podría ser aceptable si se justifica adecuadamente. Los resultados históricos relevantes para lotes previos al cambio en el programa de estabilidad son aceptables. Además, el fabricante debe comprometerse a realizar estudios de estabilidad en tiempo real para confirmar la vida útil

completa/tiempo de retención del medicamento bajo sus condiciones normales de almacenamiento e informar a la ANMAT cualquier falla en estos estudios de estabilidad a largo plazo en curso. El uso de matrices, bracketing, lotes a menor escala, menos de tres lotes y/o el aprovechamiento de datos de lotes representativos científicamente justificados, o lotes no necesariamente fabricados consecutivamente, puede ser aceptable siempre que esté justificado.

7. Información que evalúa el riesgo con respecto a la posible contaminación con agentes adventicios (por ejemplo, impacto en los estudios de eliminación viral o riesgo de EEB / EET), incluida la documentación de seguridad viral cuando sea necesario.

8. Datos completos de fabricación y seguridad clínica para respaldar el uso del excipiente derivado del plasma humano propuesto.

9. Una carta del proveedor que certifique que no se realizaron cambios en el excipiente derivado del plasma en comparación con el producto terminado correspondiente actualmente aprobado.

10. Evidencia de que la nueva empresa / instalación cumple con BPF.

823

824

Control del producto terminado

Descripción de Cambio	Condiciones a cumplir	Datos de respaldo	Categoría de informes
53. Cambio que afecta los ensayos de control de calidad del producto terminado (liberación y estabilidad), que involucra lo siguiente:			
<i>Nota: La transferencia de pruebas a una instalación diferente dentro de un sitio aprobado por BPF no se considera un cambio reportable, pero se trata como un cambio menor de BPF y se revisa durante las inspecciones.</i>			
a. Transferencia de las actividades de ensayo de control de calidad para un ensayo no farmacopeico (interno) a un nuevo sitio no aprobado o a un sitio diferente dentro de la misma compañía	Ninguno	1, 2	Moderado
	1-3	1, 2	Menor
b. Transferencia de las actividades de ensayo de control de calidad para un ensayo farmacopeico a una nueva compañía no aprobada	Ninguno	1, 2	Moderado
	1	1, 2	Menor
Condiciones			
1. El ensayo de control de calidad transferido no es un ensayo de potencia o bioensayo. 2. No hay cambios en el método de ensayo. 3. La transferencia se realiza dentro de una instalación aprobada en la autorización de comercialización actual para la realización de otros ensayos.			
Datos de respaldo			

1. Información que demuestre la calificación de transferencia de tecnología para los ensayos no farmacopeicos o la verificación de los ensayos farmacopeicos.
2. Evidencia de que la nueva compañía / instalación cumple con BPF.

825

Descripción de Cambio	Condiciones a cumplir	Datos de respaldo	Categoría de informes
54. Cambio en el estándar/monografía (es decir, especificaciones) para el producto terminado, que implica lo siguiente:			
a. Un cambio de un estándar / monografía farmacopeica a un estándar interno.	Ninguno	1-5	Moderado
b. Un cambio de un estándar interno a un estándar / monografía farmacopeica o de un estándar / monografía farmacopeica a un estándar / monografía farmacopeica diferente.	1-4	1-3	Menor
55. Cambio en las especificaciones del producto terminado para cumplir con una monografía farmacopeica actualizada.	1-2	1-3	Menor
Condiciones			
<ol style="list-style-type: none"> 1. El cambio se realiza exclusivamente para cumplir con una monografía farmacopeica. 2. No hay cambios en las especificaciones del producto terminado fuera de los rangos aprobados. 3. No se eliminan los ensayos ni se flexibilizan los criterios de aceptación de las especificaciones aprobadas, excepto para cumplir con un estándar/monografía farmacopeica. 4. No hay eliminación o cambio en ningún procedimiento analítico, excepto para cumplir con un estándar/monografía farmacopeica. 			
Datos de respaldo			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Información revisada sobre el rotulado del producto terminado, según corresponda. 2. Una copia actualizada de las especificaciones propuestas del producto terminado. 3. Donde se utiliza un procedimiento analítico interno y se propone el uso de un estándar/monografía farmacopeica, los resultados de un estudio de equivalencia entre los métodos internos y farmacopeicos. 4. Copias o resúmenes de informes de validación, en caso de utilizar nuevos procedimientos analíticos. 5. Justificación de especificaciones con datos soporte para cada cambio en la estrategia de control. 			

826

Descripción de Cambio	Condiciones a cumplir	Datos de respaldo	Categoría de informes
-----------------------	-----------------------	-------------------	-----------------------

56. Cambios en la estrategia de control del producto terminado, que incluyen lo siguiente:

a. Cambio de los ensayos del producto terminado a los controles ascendentes para algunos ensayos (por ejemplo, pruebas de liberación en tiempo real, tecnología analítica de procesos).	Ninguno	1-3, 5	Mayor
b. Adición de un nuevo atributo crítico de calidad a la estrategia de control.	Ninguno	1-5	Moderado
c. Eliminación de un atributo crítico de calidad de la estrategia de control.	Ninguno	1,5	Moderado

Condiciones

Ninguna

Datos de respaldo

1. Información sobre los controles realizados en los pasos críticos del proceso de fabricación y sobre los intermediarios del producto propuesto.
2. Copia actualizada de las especificaciones propuestas del producto terminado.
3. Copias o resúmenes de los procedimientos analíticos, cuando se utilicen nuevos procedimientos analíticos.
4. Copias o resúmenes de informes de validación, cuando se utilicen nuevos procedimientos analíticos para monitorear el nuevo atributo crítico de calidad en la liberación.
5. Justificación y datos de respaldo para cada cambio propuesto en la estrategia de control.

827

Descripción de Cambio	Condiciones a cumplir	Datos de respaldo	Categoría de informes
57. Cambio en la especificación/procedimiento analítico utilizado para liberar el producto terminado, que involucra lo siguiente:			
a. Para productos o componentes sometidos a esterilización terminal por calor (por ejemplo, diluyentes para la reconstitución de vacunas liofilizadas), reemplazo del ensayo de esterilidad por la liberación paramétrica del proceso.	Ninguno	1, 2, 6, 8, 10	Mayor
b. Eliminación de un ensayo	Ninguno	2, 9, 10	Moderado
c. Adición de un ensayo	1,2,9	2-4, 8	Menor
d. Cambio en la especie y/o cepa animal utilizada para un ensayo (por ejemplo, nueva especie/cepa, animales de diferentes edades y/o nuevo proveedor)	Ninguno	5, 11	Moderado

cuando no puede confirmarse el genotipo del animal).			
e. Reemplazo de un procedimiento analítico.	Ninguno	2-4, 7, 8	Moderado
f. Cambio menor de un procedimiento analítico	3-6	3, 8	Menor
g. Cambio de un procedimiento analítico interno a un procedimiento analítico compendiado reconocido.	3, 6	2, 4	Menor
h. Ampliación de un criterio de aceptación aprobado.	Ninguno	2, 8, 10	Moderado
i. Estrechamiento de un criterio de aceptación aprobado.	7-10	2	Menor

Condiciones

1. No se han modificado los límites ni los criterios de aceptación de los ensayos aprobados.
2. El ensayo adicional no tiene por objeto monitorear nuevas especies de impurezas.
3. No hay cambios en los criterios de aceptación fuera de los límites aprobados.
4. El método de análisis es el mismo (por ejemplo, cambio en la longitud de la columna o en la temperatura, pero no un tipo diferente de columna ni un método distinto) y no se detectan nuevas impurezas.
5. El procedimiento analítico modificado mantiene o refuerza la precisión, exactitud, especificidad y sensibilidad.
6. El cambio no se refiere a ensayos de potencia.
7. El cambio se encuentra dentro del rango de los criterios de aceptación aprobados.
8. Los criterios de aceptación para solventes residuales se encuentran dentro de límites reconocidos o aprobados (por ejemplo, dentro de los límites ICH para un solvente residual de Clase 3 o requisitos farmacopéicos).
9. El cambio no resulta de eventos inesperados surgidos durante la fabricación (por ejemplo, nueva impureza no calificada o contenido de impurezas fuera de los límites aprobados).
10. El procedimiento analítico permanece igual, o los cambios introducidos son menores.

Datos de respaldo

1. Informes de estudios de validación del proceso del producto terminado propuesto.
2. Copia actualizada de la especificación propuesta del producto terminado.
3. Copias o resúmenes de los procedimientos analíticos, cuando se utilicen procedimientos analíticos nuevos.
4. Informes de estudios de validación, cuando se utilicen procedimientos analíticos nuevos.

5. Datos que demuestren que el cambio en los animales proporciona resultados comparables a los obtenidos utilizando los animales aprobados.
6. Descripción de los lotes y resumen de los resultados como datos cuantitativos para un número suficiente de lotes que respalde la liberación paramétrica del proceso.
7. Descripción de los lotes y resumen de los resultados como datos cuantitativos, en formato tabular comparativo, para al menos tres (3) lotes a escala comercial del producto terminado.
8. Justificación del cambio en el procedimiento analítico (por ejemplo, demostración de la idoneidad del procedimiento analítico para el monitoreo del producto terminado, incluidos los productos de degradación) o justificación del cambio en la especificación (por ejemplo, demostración de la idoneidad del criterio de aceptación revisado para el control del producto terminado).
9. Justificación de la eliminación del ensayo (por ejemplo, demostración de la idoneidad de la especificación revisada para el control del producto terminado).
10. Declaración/evidencia de que se mantiene la consistencia de la calidad y del proceso de producción.
11. Copias de los certificados pertinentes de aptitud para el uso (por ejemplo, certificado veterinario).

828

829 **Estándares de referencia**

Descripción de Cambio	Condiciones a cumplir	Datos de respaldo	Categoría de informes
58. Reemplazo de un estándar de referencia primario.	Ninguno	1, 2	Moderado
59. Calificación de un estándar de referencia frente a un nuevo estándar de referencia primario.	Ninguno	1,2	Moderado
60. Cambio del estándar de referencia de una farmacopea o estándar internacional a uno interno (sin relación con el estándar internacional).	Ninguno	1,2	Moderado
61. Cambio del estándar de referencia interno (sin relación con el estándar internacional) a un estándar farmacopeico o internacional.	3	1, 2	Menor
62. Calificación de un nuevo lote de estándar de referencia frente al estándar de referencia aprobado (incluida la calificación de un nuevo lote de un estándar de referencia secundario frente al estándar primario aprobado).	1	2	Menor

63. Cambio al protocolo de calificación del estándar de referencia.	Ninguno	3, 4	Moderado
64. Extensión de la vida útil o período de re test del estándar de referencia .	2	5	Menor
Condiciones			
1. La calificación de un nuevo estándar se lleva a cabo de acuerdo con un protocolo aprobado. 2. La extensión de la vida útil del estándar de referencia se lleva a cabo de acuerdo con un protocolo aprobado. 3. El estándar de referencia se utiliza para una prueba fisicoquímica.			
Datos de respaldo			
1. Rotulado del vial conteniendo el estándar revisado para reflejar el cambio en el estándar de referencia, según corresponda. 2. Datos de calificación de los estándares o materiales de referencia propuestos (por ejemplo, fuente, caracterización, certificado de análisis). 3. Justificación del cambio en el protocolo de calificación del estándar de referencia. 4. Protocolo de calificación del estándar de referencia actualizado. 5. Resumen de los ensayos de estabilidad y sus resultados, o datos del re testeo para respaldar la extensión de la vida útil estándar de referencia.			

830

831 **Sistema envase-cierre de producto terminado**

Descripción de Cambio	Condiciones a cumplir	Datos de respaldo	Categoría de informes
65. Modificación de un sistema de envase cierre primario (por ejemplo, revestimiento nuevo, adhesivo, tapón, tipo de vidrio) <i>Nota: La adición de un nuevo sistema de envase cierre (por ejemplo, la adición de una jeringa precargada donde la presentación actualmente aprobada es solo un vial) se considera un cambio en la presentación.</i>	Ninguno	1-7	Moderado
	4	3, 7	Menor
	1-3	3	Menor
66. Cambio de un recipiente reutilizable a un recipiente descartable sin cambios en el material de contacto del producto (por ejemplo, cambiar de lapicera reutilizable a lapicera descartable).	Ninguno	1, 3, 6	Moderado
67. Eliminación de un sistema de envase cierre. <i>Nota: Se debe notificar a la ANMAT sobre la eliminación de un sistema envase cierre, y se</i>	Ninguno	1	Menor

<i>debe actualizar la información de rotulado del producto, según corresponda.</i>			
Condiciones			
<ol style="list-style-type: none">1. No hay modificación en el tipo de sistema de envase-cierre ni en los materiales de construcción.2. No se producen cambios en la forma ni en las dimensiones del sistema envase-cierre.3. El cambio se realiza solo para mejorar la calidad del envase y no modifica el material en contacto con el producto (por ejemplo, un mayor grosor del vial de vidrio sin cambiar las dimensiones interiores).4. La parte modificada no está en contacto con el producto terminado.			
Datos de respaldo			
<ol style="list-style-type: none">1. Información revisada de rotulado del producto, según corresponda.2. Para productos estériles, resultados de validación del proceso, salvo justificación de lo contrario.3. Actualización de la información sobre el sistema envase-cierre propuesto, según corresponda (por ejemplo, descripción, materiales de construcción de los componentes primarios del empaque).4. Resultados que demuestran protección frente a fugas, ausencia de lixiviación de sustancias indeseables, compatibilidad con el producto y resultados de los ensayos de toxicidad y reactividad biológica.5. Resumen de los resultados de los ensayos de liberación, presentado como datos cuantitativos en formato comparativo tabular, correspondiente al menos a tres lotes consecutivos a escala comercial del producto terminado previo y posterior al cambio. Los resultados de pruebas históricas de datos pre-cambio relevantes son aceptables. El uso de bracketing para productos con múltiples concentraciones, tamaños de envase y/o volúmenes de llenado podrá ser aceptable si está científicamente justificado.6. Resultados comparativos previos y posterior al cambio correspondientes a los atributos clave indicativos de estabilidad caracterizados por el fabricante, obtenidos para al menos tres (3) lotes a escala comercial del producto terminado (salvo justificación) con los cambios propuestos y almacenados bajo condiciones aceleradas y / o de estrés durante un período mínimo de 3 meses. Asimismo, deberán presentarse resultados que cubran un mínimo de 6 meses bajo condiciones en tiempo real/temperatura real. Podrá aceptarse la presentación de 3 meses de datos en tiempo real si se encuentra debidamente justificado. Los resultados históricos relevantes para lotes pre-cambio en el programa de estabilidad son aceptables. Adicionalmente, el fabricante deberá comprometerse a realizar estudios de estabilidad en tiempo real para confirmar la vida útil completa o el tiempo de retención del producto terminado bajo sus condiciones normales de almacenamiento, e informar a la ANMAT cualquier resultado fuera de especificación o falla detectada en los estudios de estabilidad a largo plazo en curso. El uso de matrices, bracketing, lotes a menor escala y/o menos de tres lotes para estudios de estabilidad podrá aceptarse cuando esté debidamente justificado.			

7. Información que demuestre la idoneidad del sistema envase-cierre propuesto con respecto a sus propiedades relevantes (por ejemplo, resultados de los últimos media fills; estudios de interacción que demuestran la preservación de la integridad proteica; mantenimiento de la esterilidad en productos estériles; mantenimiento de la esterilidad en envases multidosis, estudios de uso).

832

Descripción de Cambio	Condiciones a cumplir	Datos de respaldo	Categoría de informes
68. Cambio en el proveedor de un componente de envase-cierre primario, que involucra lo siguiente:			
a. Reemplazo o adición de un proveedor <i>Nota: Un cambio en el sistema envase cierre que involucre nuevos materiales de construcción, forma o dimensiones requeriría datos de respaldo.</i>	1, 2	1, 2	Menor
b. Eliminación de un proveedor.	Ninguno	Ninguno	Menor
Condiciones			
1. No hay cambios en el tipo de sistema envase-cierre, materiales de construcción, forma y dimensiones, o en el proceso de esterilización para un componente de cierre estéril del envase. 2. No hay cambios en la especificación del componente de cierre del envase fuera de los criterios de aceptación aprobados.			
Datos de respaldo			
1. Carta del titular de la autorización de comercialización que certifique que no hay cambios en el sistema envase cierre 2. Certificado de análisis, o equivalente, para el envase proporcionado por el nuevo proveedor y comparación con el certificado de análisis, o equivalente, para el envase aprobado.			

833

Descripción de Cambio	Condiciones a cumplir	Datos de respaldo	Categoría de informes
69. Cambio en la especificación utilizada para liberar un componente del envase cierre primario o un componente del envase cierre secundario funcional, que involucra lo siguiente:			
a. Eliminación de un ensayo.	1, 2	1, 2	Menor
b. Adición de un ensayo.	3	1, 2	Menor
c. Reemplazo de un procedimiento analítico.	6, 7	1-3	Menor
d. Cambios menores a un procedimiento analítico.	4-7	1-3	Menor
e. Ampliación de un criterio de aceptación	Ninguno	1, 2	Moderado
f. Estrechamiento de un criterio de aceptación	8	1	Menor

Condiciones
<p>1. Se ha demostrado que el ensayo eliminado es redundante en comparación con los ensayos restantes o ya no es un requisito farmacopeico.</p> <p>2. El cambio a la especificación no afecta las propiedades funcionales del componente de envase cierre y no tiene un impacto potencial en el rendimiento del producto terminado.</p> <p>3. El cambio no es consecuencia de eventos recurrentes surgidos durante la fabricación ni de preocupaciones relacionadas con la estabilidad</p> <p>4. No hay cambios en los criterios de aceptación fuera de los límites aprobados.</p> <p>5. El nuevo procedimiento analítico es del mismo tipo.</p> <p>6. Los resultados de la validación del método demuestran que el procedimiento analítico nuevo o modificado es al menos equivalente al procedimiento analítico aprobado.</p> <p>7. El procedimiento analítico nuevo o modificado mantiene o mejora la precisión, exactitud, especificidad y sensibilidad.</p> <p>8. El cambio está dentro del rango de criterios de aceptación aprobados.</p>
Datos de respaldo
<p>1. Una copia actualizada de la especificación propuesta para el componente de envase cierre primario o secundario funcional.</p> <p>2. Justificación del cambio de especificación para un componente primario del sistema envase-cierre.</p> <p>3. Descripción del procedimiento analítico y, si corresponde, datos de validación.</p>

834

835

Estabilidad

Descripción de Cambio	Condiciones a cumplir	Datos de respaldo	Categoría de informes
70. Cambio en la vida útil del producto terminado, que implica lo siguiente:			
a. Modificación (incluye el tiempo de retención tras la apertura y después de la dilución o reconstitución).	Ninguno	1-5	Moderado
b. Reducción (incluye la reducción tal como está empacada para la venta, después de la apertura y después de la dilución o reconstitución).	Ninguno	1-5	Moderado
Condiciones			
Ninguna			
Datos de respaldo			
<p>1. Información actualizada sobre el rotulado del producto, según corresponda.</p> <p>2. Condiciones de almacenamiento y vida útil propuestas, según corresponda.</p> <p>3. Protocolo de estabilidad actualizado posterior a la aprobación.</p>			

4. Justificación del cambio al protocolo de estabilidad posterior a la aprobación o al compromiso de estabilidad.
5. Resultados de las pruebas de estabilidad en condiciones de tiempo real/temperatura real que cubren la vida útil propuesta generada en al menos tres (3) lotes a escala comercial, a menos que se justifique lo contrario.

836

Descripción de Cambio	Condiciones a cumplir	Datos de respaldo	Categoría de informes
71. Cambio en el protocolo de estabilidad posterior a la aprobación del producto terminado, que involucra lo siguiente:			
a. Cambio sustancial en el protocolo de estabilidad posterior a la aprobación o compromiso de estabilidad, como la eliminación de un ensayo, el reemplazo de un procedimiento analítico o el cambio en la temperatura de almacenamiento.	Ninguno	1-5	Moderado
b. Adición de ensayo (s) en el protocolo de estabilidad posterior a la aprobación.	1	1, 2, 4, 5	Menor
c. Eliminación de punto(s) de tiempo del protocolo de estabilidad posterior a la aprobación dentro de la vida útil aprobada.	2	4, 5	Menor
d. Reemplazo del ensayo de esterilidad por la prueba de integridad del sistema de envase cierre.	Ninguno	1, 2, 4, 5	Moderado
	3	4, 5	Menor
Condiciones			
<p>1. La adición de lo(s) ensayo(s) no se debe a problemas de estabilidad ni a la identificación de nuevas impurezas.</p> <p>2. La eliminación de los puntos de tiempo se realiza de acuerdo con las guías pertinentes, como las guías ICH.</p> <p>3. El método utilizado para demostrar la integridad del sistema envase cierre ya ha sido aprobado como parte de una solicitud previa relacionada con el producto terminado.</p>			
Datos de respaldo			
<p>1. Copias o resúmenes de procedimientos analíticos, en caso de utilizar nuevos procedimientos analíticos.</p> <p>2. Resultados de validación, en caso de utilizar nuevos procedimientos analíticos.</p> <p>3. Condiciones de almacenamiento propuestas y/o vida útil, según corresponda.</p> <p>4. Actualización del protocolo de estabilidad posterior a la aprobación, incluida la justificación del cambio y el compromiso de estabilidad.</p>			

5. Resultados comparativos que demuestran que los procedimientos analíticos aprobados y propuestos son equivalentes.

837

Descripción de Cambio	Condiciones a cumplir	Datos de respaldo	Categoría de informes
72. Cambio en las condiciones de almacenamiento etiquetadas para el producto terminado o los productos diluidos o reconstituidos, que implica lo siguiente:			
a. Adición o cambio de las condiciones de almacenamiento para el producto terminado, el producto terminado diluido o reconstituido (por ejemplo, ampliación o estrechamiento de un criterio de temperatura, adición o cambio a condiciones de cadena de temperatura controlada).	Ninguno	1-4, 6	Moderado
b. Adición de una declaración de advertencia (por ejemplo, "No congelar").	Ninguno	1, 2, 4, 5	Moderado
c. Eliminación de una declaración de advertencia (por ejemplo, "No congelar") aprobación dentro de la vida útil aprobada.	Ninguno	1, 2, 4, 6	Moderado
Condiciones			
Ninguna			
Datos de respaldo			
1. Información de rotulado del producto revisada, según corresponda 2. Condiciones de almacenamiento y vida útil propuestas. 3. Actualización del protocolo de estabilidad posterior a la aprobación y compromiso de estabilidad. 4. Justificación del cambio en las condiciones de almacenamiento etiquetadas / declaración de precaución. 5. Resultados de las pruebas de estabilidad en condiciones de estabilidad apropiadas que cubran la vida útil propuesta, generados en un lote a escala comercial, a menos que se justifique lo contrario. 6. Resultados de las pruebas de estabilidad en condiciones apropiadas que cubren la vida útil propuesta, generados en al menos tres (3) lotes a escala comercial, a menos que se justifique lo contrario.			

838

839

840

ANEXO VI**841 PROCEDIMIENTO PARA LA PRESENTACIÓN DE SOLICITUDES DE MODIFICACIÓN POST-
842 REGISTRO MEDIANTE VÍA DE ANÁLISIS OPTIMIZADO BASADO EN RELIANCE****843 Alcance**

844 El presente procedimiento aplica a las modificaciones posteriores al registro de los medicamentos
845 descritos en el Anexo I de la presente Disposición que cuenten con la aprobación de al menos
846 una Autoridad Regulatoria de Referencia (ARR) para el cambio solicitado.

847 No se considerará esta vía para aquellos medicamentos:

848 1. Que presenten diferencias en el producto respecto del producto evaluado y aprobado por la
849 ARR para la modificación considerada;

850 2. Que no presenten documentación esencial, o cuya documentación se encuentre incompleta o
851 en idioma distinto del español.

852 3. Cuya modificación haya sido aprobada por la ARR mediante un procedimiento de reliance,
853 cuando no se disponga de acceso suficiente a la evaluación técnica de base o no pueda verificarse
854 la trazabilidad del dictamen regulatorio original.

855 Aplicabilidad del procedimiento basado en riesgo

856 La aplicabilidad del procedimiento de análisis optimizado basado en reliance se determinará
857 conforme a un enfoque basado en riesgo, considerando, entre otros factores:

858 a) la naturaleza, complejidad y criticidad del cambio propuesto;

859 b) la sección regulatoria involucrada (calidad, seguridad y/o eficacia);

860 c) el grado de conocimiento acumulado del producto y de su proceso de fabricación;

861 d) la robustez del ejercicio de comparabilidad presentado;

862 e) la experiencia regulatoria previa y la información disponible en el marco de las actuaciones
863 regulatorias del producto

864 Principios rectores del Reliance

865 La aplicación de Reliance se regirá por los principios de universalidad, soberanía de decisión,
866 transparencia, consistencia, proporcionalidad al riesgo, confidencialidad, no duplicación de
867 esfuerzo, optimización de recursos, protección de la salud pública y mejora continua.

868 La ANMAT mantiene en todo momento la independencia, soberanía y responsabilidad en la toma
869 de decisiones regulatorias independientemente del uso de evaluaciones o informes emitidos por
870 ARR, conforme a las Buenas Prácticas de Reliance.

871 **Autoridad Regulatoria de Referencia (ARR).**

872 **Criterios de selección:**

873 Para la adopción de decisiones basadas en reliance, la ANMAT podrá considerar como
874 Autoridades Regulatorias de Referencia (ARR) a aquellas que cumplan los siguientes criterios:

875 - Solidez del sistema regulatorio;

876 - Reconocimiento internacional;

877 - Transparencia en sus procesos y decisiones;

878 - Armonización normativa con guías ICH y guías de la OMS.

879 - Capacidad técnica en la evaluación de medicamentos biológicos, biosimilares y vacunas;

880 - Consistencia técnica de sus decisiones regulatorias;

881 - Cooperación y acceso a información regulatoria;

882 - Independencia institucional y adecuada gestión de conflictos de interés.

883 A los efectos de la presente Disposición, se reconocen en forma inicial como ARR a las Agencias
884 regulatorias listadas en el APÉNDICE VIa.

885 Se recomienda que el titular de registro priorice, cuando resulte aplicable, la utilización de
886 decisiones regulatorias emitidas por la autoridad sanitaria del país de origen del producto.

887 **Procedimiento de Análisis Optimizado Basado en Reliance**

888 Cuando la evaluación se lleve a cabo mediante el procedimiento de análisis optimizado basado en
889 reliance, la ANMAT podrá aplicar plazos reducidos respecto del procedimiento ordinario, conforme
890 a la completitud y calidad de la documentación presentada, sin afectar la independencia y
891 responsabilidad de la decisión regulatoria.

892 El titular de registro que solicite la evaluación por esta vía deberá presentar, además de la
893 documentación técnica exigida en la presente Disposición, la siguiente documentación adicional:

894 **1. Declaraciones juradas:**

895 a. Declaración jurada de utilización del procedimiento optimizado basado en reliance, firmada
896 por el Responsable Técnico y/o el representante legal del titular, que incluya el cuadro
897 *Tabla 1: Información general;*

898 b. Declaración jurada de igualdad de producto (sameness), confirmando que el producto para
899 el cual se solicita la modificación es idéntico al evaluado y aprobado por la ARR;

- 900 c. Declaración jurada sobre el historial regulatorio del cambio, informando:
- 901 i. si la modificación fue previamente rechazada, objetada o limitada por alguna de
- 902 las ARR incluidas en el listado oficial;
- 903 ii. que no existen medidas regulatorias pendientes ante la ARR que afecten la
- 904 aplicabilidad del dictamen;
- 905 d. Declaración jurada de correspondencia entre el expediente presentado ante la ANMAT y
- 906 el presentado ante la ARR, completando la *Tabla 2. Comparación técnica entre*
- 907 *expedientes con la ARR.*

908 **2. Evidencia documental emitida por la ARR:**

- 909 a. Documento oficial de autorización de la modificación por la ARR: certificado, decisión
- 910 formal u otro documento emitido por la ARR que acredite la aprobación de la modificación
- 911 solicitada.
- 912 b. Documentos públicos asociados a la autorización, cuando existan y sean pertinentes:
- 913 resumen de las características del producto/información del producto.
- 914 c. Prueba de la aprobación de la secuencia de variaciones previas por la ARR, cuando la
- 915 modificación dependa de variaciones previamente autorizadas.
- 916 d. Informe de evaluación no público completo de la modificación emitido por la ARR, en la
- 917 versión disponible para el solicitante. En caso de incluir redacciones inevitables, se deberá
- 918 declarar el tipo de información suprimida.
- 919 e. Documentación complementaria, cuando corresponda (informes públicos, informes
- 920 internos o finales, listas consolidadas de preguntas y respuestas).
- 921 f. Autorización expresa del titular para que la ANMAT pueda contactar a la ARR, cuando sea
- 922 pertinente.

923 **3. Expediente técnico CTD:**

924 Se deberán presentar todos los documentos técnicos correspondientes a la modificación según lo

925 establecido en la presente Disposición, independientemente del uso del procedimiento optimizado

926 basado en reliance.

927 **Consideraciones particulares**

928 ANMAT podrá:

- 929 - definir la aplicabilidad del procedimiento de reliance ante cualquier solicitud realizada por
- 930 un titular de registro; en caso de que no aplique el uso de la vía de reliance, la gestión del
- 931 trámite continuará por la vía tradicional;
- 932 - solicitar información adicional para verificar la igualdad del producto, la integridad del
- 933 expediente o el impacto del cambio;
- 934 - verificar directamente ante la ARR la autenticidad de los documentos proporcionados.

935 La implementación del procedimiento de análisis optimizado basado en reliance será objeto de
936 seguimiento periódico por parte de esta Administración Nacional, a fin de evaluar su impacto en
937 los plazos de evaluación, la asignación de recursos regulatorios y la protección de la salud pública,
938 pudiendo introducirse ajustes o mejoras conforme a la experiencia adquirida y a la evolución de
939 los estándares internacionales.

940

941

942

· Tabla 1: Información general

Nombre del Producto:
Ingrediente Farmacéutico Activo:
N° de Certificado:
Autoridad Regulatoria de Referencia (ARR):
Fecha de aprobación del cambio por parte de la ARR:
Secciones regulatorias para las que se solicita la aplicación del procedimiento de reliance (indicar con una X): Cambios en Seguridad y Eficacia: <input type="radio"/> Mayor: <input type="radio"/> Moderado: Cambios en la información del rotulado del producto: Cambios de Calidad: <input type="radio"/> Mayor: <input type="radio"/> Moderado: <input type="radio"/> Menor: Justificación del cambio (resumen):

943

944

945

946

Tabla 2: Comparación técnica entre expedientes con la ARR:

947 Presentar formulario con los módulos del CTD que forman parte de la presentación, y la
948 documentación técnica incluida en el trámite. En la tercera columna indicar con SÍ cuando la
949 información/datos son los mismos que los del expediente presentado ante la ARR o NO, para el
950 caso que se incluye información /datos en el expediente que no han sido revisados por la ARR. En
951 caso de NO, debe proporcionarse un resumen de las diferencias y una justificación.

Módulo CTD impactado	Documentación técnica incluida en el trámite (detallar contenido)	¿La documentación / información es la misma que la aprobada por la ARR? Sí/No	Diferencias identificadas	Justificación técnica de ausencia de impacto para la evaluación del cambio propuesto

952

953

954

955

956

957

958

959

960

961

962

963

964

965

966

967

968

969

ANEXO VII

970

971

APÉNDICE VI a

972 A los efectos de la presente disposición se reconocen, en forma inicial, como ARR a las siguientes

973 Agencias regulatorias:

974 a) Food and Drug Administration (FDA), de EE.UU.

975 b) European Medicines Agency (EMA), de la Unión Europea

976 c) Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), de Reino Unido.

977 d) Therapeutic Goods Administration (TGA), de Australia.

978 e) Pharmaceutical and Medical Devices Agency (PMDA), de Japón.

979 f) Swissmedic, de Suiza.

980 g) Health Canada, Canadá.

981 La ANMAT podrá incorporar, suspender o excluir agencias, previa evaluación de su nivel de
982 madurez regulatoria, adhesión a estándares internacionales, resultados de auditorías o informes
983 de organismos multilaterales, conforme a los principios de Buenas Prácticas Regulatorias. La
984 ANMAT conservará en todo momento la autonomía independencia y responsabilidad en la toma
985 de sus decisiones regulatorias, asegurando que estas se adapten al contexto nacional y se basen
986 en una verificación de la aplicabilidad de los antecedentes evaluados por las ARR mencionadas.

987

988