

ANEXO V

CLASIFICACIÓN DE MODIFICACIONES EN ASPECTOS DE CALIDAD DE ESPECIALIDADES MEDICINALES DE BIOLÓGICOS

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 de fabricación de IFA aprobada para los productos descritos en el Anexo I de 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 competente 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 a largo plazo. 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.

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			
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. 2. El nuevo banco celular/lote semilla se genera a partir de un BCM/LSM previamente aprobado. 3. El nuevo banco celular/lote semilla se encuentra dentro del nivel de pasaje previamente aprobado. 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. 5. No se han realizado cambios en los ensayos ni en los criterios de aceptación utilizados para la liberación del banco celular/lote semilla. 6. El protocolo se considera más estricto (es decir, se incorporan nuevos ensayos o se restringen los criterios de aceptación). 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.			
Datos de respaldo			
1. Calificación del banco celular o del lote semilla. 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. 3. Justificación del cambio introducido en el protocolo de calificación del banco celular/lote semilla. 4. Protocolo actualizado de calificación del banco celular/lote semilla. 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. 6. Resultados de los ensayos de control de calidad del nuevo lote semilla, presentados como datos cuantitativos en formato tabular. 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 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 condiciones a largo plazo. 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.

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: - un cambio en los procedimientos de recolección y / o agrupación que no afecta el método de fabricación, recuperación, condiciones intermedias de almacenamiento, sensibilidad de detección de agentes adventicios o escala de producción;	1-5, 7-10	1, 2, 4, 8	Menor

- 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 a largo plazo. 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 a largo plazo. 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 a largo plazo. 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).

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, demostrando contar con medidas adecuadas para prevenir riesgos de contaminación cruzada y asegurar el cumplimiento de las BPM aplicables al uso de equipos compartidos. 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.			

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
13. Cambio en el proveedor de materias primas de origen biológico (por ejemplo, suero de ternera fetal, insulina, tripsina)	Ninguno	4, 6, 9,10	Moderado
	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			
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			
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.

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</i>	1-3, 5, 6	9	Menor

<i>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>			
Condiciones			
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			
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 a largo plazo. 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.

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, según guía de ICH Q8 (R2) " <i>Pharmaceutical development</i> ".			

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 transferida 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.			

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	1-4	1-3	Menor

otro 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			
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			
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.			

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			
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.

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			
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 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.

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			
1. La calificación del nuevo estándar de referencia está de acuerdo con un protocolo aprobado. 2. La extensión de la vida útil del estándar de referencia está de acuerdo con un protocolo aprobado. 3. El estándar de referencia se utiliza para una prueba fisicoquímica.			
Datos de respaldo			
1. Justificación del cambio en el estándar de referencia. 2. Información que demuestre la calificación de los estándares o materiales de referencia propuestos (por ejemplo, fuente, caracterización, certificado de análisis, datos de comparabilidad). 3. Justificación del cambio al protocolo de calificación del estándar de referencia. 4. Protocolo de calificación del estándar de referencia actualizado. 5. Resumen de pruebas de estabilidad y resultados para respaldar la extensión de la vida útil del estándar de referencia.			

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			
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).			
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 a largo plazo. 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.

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 a largo plazo. 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.

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.

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			
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			
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 condiciones a largo plazo) 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.
--

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.

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			
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			
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 condiciones a largo plazo que cubren la vida útil propuesta generada en al menos tres lotes a escala comercial).			

Cambios en el producto terminado

Descripción y composición del producto terminado

Nota: Los cambios en la concentración, forma farmacéutica y/o vía de administración requieren la 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			
1. Ningún cambio se clasifica como mayor en el proceso de fabricación para adaptar el nuevo volumen de llenado. 2. No hay cambios en la dosis recomendada. 3. El cambio implica reducir el volumen de llenado, manteniendo el límite inferior del volumen extraíble. 4. La nueva concentración está dentro del rango (bracketed) de las concentraciones previamente aprobadas. 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).			
Datos de respaldo			
1. Información revisada sobre el rotulado del producto terminado, según corresponda.			

2. Datos de caracterización que demuestren la comparabilidad de la nueva forma farmacéutica y/o formulación.
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 a largo plazo. 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.

Descripción y composición del producto terminado: Cambio en un adyuvante o en la 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			
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			

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 a largo plazo. 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.

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			

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.

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, según guía de ICH Q8 (R2) “*Pharmaceutical development*”.

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			
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			
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 competente 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 a largo plazo. 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.

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 a largo plazo. 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.

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 mismo 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 el producto terminado 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.

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).

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.			

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
50. Cambio en el proveedor de un excipiente derivado de plasma (por ejemplo, albúmina sérica humana).	Ninguno	3-8	Mayor
	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 a largo plazo. 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.

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
	Ninguno	1, 2	Moderado

b. Transferencia de las actividades de ensayo de control de calidad para un ensayo farmacopeico a una nueva compañía no aprobada	1	1, 2	Menor
Condiciones			
1. El ensayo de control de calidad transferida 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.			

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			
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			
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.

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.			

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	Ninguno	1, 2, 6, 8, 10	Mayor

para la reconstitución de vacunas liofilizadas), reemplazo del ensayo de esterilidad por la liberación paramétrica del proceso.			
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 cuando no puede confirmarse el genotipo del animal).	Ninguno	5, 11	Moderado
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).

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.			

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)	Ninguno	1-7	Moderado
	4	3, 7	Menor
	1-3	3	Menor

<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>			
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 debe actualizar la información de rotulado del producto, según corresponda.</i>	Ninguno	1	Menor
Condiciones			
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			
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 a largo plazo. 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).

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.			

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

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			
1. Información actualizada sobre el rotulado del producto, según corresponda. 2. Condiciones de almacenamiento y vida útil propuestas, según corresponda. 3. Protocolo de estabilidad actualizado posterior a la aprobación. 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 a largo plazo que cubren la vida útil propuesta generada en al menos tres (3) lotes a escala comercial, a menos que se justifique lo contrario.			

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	2	4, 5	Menor

aprobación dentro de la vida útil aprobada.			
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			
1. La adición de lo(s) ensayo(s) no se debe a problemas de estabilidad ni a la identificación de nuevas impurezas. 2. La eliminación de los puntos de tiempo se realiza de acuerdo con las guías pertinentes, como las guías ICH. 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.			
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 propuestas y/o vida útil, según corresponda. 4. Actualización del protocolo de estabilidad posterior a la aprobación, incluida la justificación del cambio y el compromiso de estabilidad. 5. Resultados comparativos que demuestran que los procedimientos analíticos aprobados y propuestos son equivalentes.			

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	Ninguno	1, 2, 4, 6	Moderado

congelar") aprobación dentro de la vida útil aprobada.			
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.			



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Año de la Grandeza Argentina

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: ANEXO V - CLASIFICACIÓN DE MODIFICACIONES EN ASPECTOS DE CALIDAD DE ESPECIALIDADES MEDICINALES DE BIOLÓGICOS

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 50 pagina/s.